



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 01 350 T2 2006.03.23**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 499 594 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 01 350.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/13149**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 724 293.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 03/093241**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.04.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **13.11.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.01.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **17.08.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 215/54 (2006.01)**

C07D 215/22 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

376456 P 30.04.2002 US

(73) Patentinhaber:

Wyeth Holdings Corp., Madison, N.J., US

(74) Vertreter:

Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI

(72) Erfinder:

BOSCHELLI, Harris, Diane, New City, US; WANG, Daniel, Yanong, Nanuet, US; JOHNSON, Lawrence, Steven, Buffalo, US; BERGER, Maarten, Dan, New City, US

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 7-SUBSTITUIERTEN -3-CHINOLIN UND 3-CHINOL-4-ON CARBONITRILE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 7-substituierten-3-Chinolincarbonitrilen und Zwischenverbindungen, welche in einem Verfahren zum Herstellen von 7-substituierten-3-Chinolincarbonitrilen brauchbar sind, und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0002] Proteinkinasen sind Enzyme, die den Transfer einer Phosphatgruppe von ATP zu einem Aminosäurerest wie Tyrosin, Serin, Threonin oder Histidin an einem Protein katalysieren. Regulierung dieser Proteinkinasen ist für die Kontrolle einer breiten Vielfalt von zellulären Ereignissen einschließlich Proliferation und Migration wesentlich. Spezifische Proteinkinasen sind mit unterschiedlichen Zuständen in Verbindung gebracht worden, einschließlich Krebs [Traxler, P. M., Exp. Opin. Ther. Patents, 8, 1599 (1998); Bridges, A. J., Emerging Drugs, 3, 279 (1998)], Restenose [Mattsson, E., Trends Cardiovas. Med. 5, 200 (1995); Shaw, Trends Pharmacol. Sci. 16, 401 (1995)], Atherosklerose [Raines, E. W., Bioessays, 18, 271 (1996)], Angiogenese [Shawver, L. K., Drug Discovery Today, 2, 50 (1997); Folkman, J., Nature Medicine, 1, 27 (1995)] und Osteoporose [Boyce, J. Clin. Invest., 90, 1622 (1992)] und Schlaganfall (Paul, R. et al, Nature Medicine, 7 (2), 222 (2001)). Eine effektive Herstellung von Verbindungen, welche Hemmer von Proteintyrosinkinasen und bei der Behandlung von Krebs brauchbar sind, ist wichtig.

[0003] Die in WO-9843960 (US-6002008) und in WO-0172711 offenbarten Verbindungen sind 3-Chinolincarbonitrilderivate, welche Hemmer von Proteintyrosinkinasen und brauchbar bei der Behandlung von Krebs sind. Die vorher erwähnten Verbindungen sind durch Verfahren hergestellt worden, welche für die anfängliche Herstellung von Zielverbindungen effektiv sind. Jedoch wird eine neuartige und effektive alternierende Quelle für wichtige Zwischenverbindungen gewünscht, welche bei der Herstellung von 3-Chinolincarbonitrilderivaten brauchbar sind. Zusätzlich wird ein alternierendes Verfahren zum Herstellen von 7-substituierten-3-Chinolincarbonitrilen gewünscht.

[0004] Eine weitere Serie neuartiger 3-Chinolincarbonitrile, welche ebenfalls hochgradig wirksame Hemmer von Proteintyrosinkinasen und bei der Behandlung von Krebs brauchbar sind, wird in Anmeldung WO-00/18740 veröffentlicht. Geeignete Verfahren für die Herstellung von 3-Chinolincarbonitrilen werden darin beschrieben, jedoch gibt es noch einen Bedarf nach Stand der Technik für noch geeignetere Verfahren zur Herstellung von wichtigen Zwischenverbindungen und Endprodukten, welche bei der Herstellung von 3-Chinolincarbonitrilen brauchbar sind, welche bei der Behandlung von Krebs brauchbar sind.

[0005] Daher sind Verfahren zum Herstellen von 7-substituierten-3-Chinolincarbonitrilen und Zwischenverbindungen zum Erleichtern ihrer Herstellung von großem Wert.

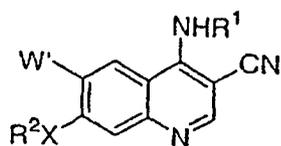
[0006] Es ist ein Ziel dieser Erfindung, ein alternierendes Verfahren vorzusehen, um 7-substituierte-3-Chinolincarbonitrile und Zwischenverbindungen herzustellen, welche in einem Verfahren zum Herstellen von 7-substituierten-3-Chinolincarbonitrilen brauchbar sind, welche hochgradig wirksame Hemmer von Proteinkinasen sind, welche bei der Behandlung von Krebs brauchbar sind.

[0007] Es ist ein Ziel dieser Erfindung, ein neuartiges Verfahren für die Herstellung von 7-substituierten-3-Chinolincarbonitrilen durch Ersetzen der 7-Fluor-Gruppe von 7-Fluor-4-(substituierten-amino)chinolincarbonitrilen vorzusehen.

[0008] Es ist ein weiteres Ziel dieser Erfindung, ein neuartiges Verfahren zur Herstellung von 7-substituierten-4-Oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrilen durch Ersetzen der 7-Fluor-Gruppe von 7-Fluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrilen vorzusehen.

Kurze Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Die vorliegende Erfindung sieht ein Verfahren zur Herstellung von 7-substituierten-3-Chinolincarbonitrilen der Formel (I)



(I)

vor, worin:

X ausgewählt wird aus -O-, -S-, -NH- und NR²;W' für H oder -OR³ steht;

q eine ganze Zahl von 0–5 ist;

m eine ganze Zahl von 0–2 ist;

n eine ganze Zahl von 2–5 ist;

R¹ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Aryl- mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Heteroarylring darstellt, besagter Aryl- oder Heteroarylring gegebenenfalls kondensiert ist an einen zusätzlichen Aryl- oder Heteroarylring, worin Heteroaryl definiert ist als eine 5- oder 6-gliedrige aromatische Ringkomponente, welche mindestens ein und bis zu 4 Heteroatome enthält, ausgewählt aus O, S und N; besagte gegebenenfalls kondensierten Aryl- oder Heteroarylringe gegebenenfalls substituiert sein können mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -J, -NO₂, -NH₂, -OH, -SH, -CN, -N₃, -COOH, -CONH₂, -NHC(O)NH₂, -C(O)H, -CF₃, -OCF₃, -R⁴, -OR⁴, -NHR⁴, -NR⁴R⁴, -S(O)_mR⁴, -NHSO₂R⁴, -R⁵OH, -R⁵OR⁴, -R⁵NH₂, -R⁵NHR⁴, -R⁵NR⁴R⁴, -R⁵SH, -R⁵S(O)_mR⁴, -NHR⁶OH, -N(R⁴)R⁶OH, -N(R⁴)R⁶OR⁴, -NHR⁶NH₂, -NHR⁶NHR⁴, -NHR⁶NR⁴R⁴, -N(R⁴)R⁶NH₂, -N(R⁴)R⁶NHR⁴, -N(R⁴)R⁶NHR⁴R⁴, -OR⁶OH, -OR⁶OR⁴, -OR⁶NH₂, -OR⁶NHR⁴, -OR⁶NR⁴R⁴, -OC(O)R⁴, -NHC(O)R⁴, -NHC(O)NHR⁴, -OR⁵C(O)R⁴, -NHR⁵C(O)R⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NHR⁴, -C(O)NR⁴R⁴, -R⁵C(O)H, -R⁵C(O)R⁴, -R⁵C(O)OH, -R⁵C(O)OR⁴, -R⁵C(O)NH₂, -R⁵C(O)NHR⁴, -R⁵C(O)NR⁴R⁴, -R⁵OC(O)R⁴, -R⁵OC(O)NH₂, -R⁵OC(O)NHR⁴ und -R⁵OC(O)NR⁴R⁴ und -YR⁷-Gruppen, worin Y unabhängig ausgewählt wird aus -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -C(O)H-, -Q(C(R⁸)₂)_q-, -(C(R⁸)₂)_q-, -(C(R⁸)₂)_qQ-, -C≡C-, cis- und trans-CH=CH- und Cycloalkyl mit 3–10 Kohlenstoffatomen;

Q für -O-, -S(O)_m-, -NH- oder -NR⁹- steht;

J Halogen darstellt, ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom und Iod;

R², R² und R³ jeweils unabhängig ausgewählt werden aus

einer Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einer Alkynylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, worin jede unabhängige Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit -NO₂, Cyano oder -QR⁴, oder R², R² und R³ jeweils unabhängig ausgewählt werden aus -(C(R⁸)₂)_q-Aryl, -(C(R⁸)₂)_q-Heteroaryl, -(C(R⁸)₂)_q-Heterocyclyl, -(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_q-Aryl, -(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_q-Heteroaryl, -(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_q-Heterocyclyl, -(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_n-Q-Aryl, -(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_n-Q-Heteroaryl und -(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_n-Q-Heterocyclyl, worin die Heterocyclylgruppe gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff substituiert sein kann mit einer Gruppe ausgewählt aus -R⁴, -(C(R⁸)₂)_q-Aryl, -(C(R⁸)₂)_q-Heteroaryl, -(C(R⁸)₂)_q-Heterocyclyl, -(C(R⁸)₂)_q-SO₂R⁴ oder die Heterocyclylgruppe gegebenenfalls an Kohlenstoff substituiert sein kann durch -(C(R⁸)₂)_q-QR⁴, oder die Heterocyclylgruppe gegebenenfalls an Stickstoff substituiert sein kann durch -(C(R⁸)₂)_n-QR⁴, und auch worin die Aryl- oder Heteroarylgruppe gegebenenfalls substituiert sein kann mit einer Gruppe ausgewählt aus -NO₂, Cyano, -R⁴, -(C(R⁸)₂)_q-Aryl, -(C(R⁸)₂)_q-Heteroaryl, -(C(R⁸)₂)_q-Heterocyclyl, -(C(R⁸)₂)_q-SO₂R⁴ und -(C(R⁸)₂)_q-QR⁴ und ferner mit der Maßgabe, dass R² und R² gegebenenfalls mit dem Stickstoff, an welches sie gebunden sind, zusammengenommen werden können, um einen heterocyclischen Ring zu bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, wobei besagter gebildeter heterocyclischer Ring gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff substituiert sein kann mit einer Gruppe -R⁴, oder besagter heterocyclischer Ring gegebenenfalls an Kohlenstoff substituiert sein kann durch -(C(R⁸)₂)_q-QR⁴, oder besagter heterocyclischer Ring gegebenenfalls an Stickstoff substituiert sein kann durch -(C(R⁸)₂)_q-Q⁴;

R⁴ eine einwertige Gruppe darstellt, unabhängig ausgewählt aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen;R⁵ eine zweiwertige Gruppe darstellt, unabhängig ausgewählt aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen;R⁶ eine zweiwertige Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt;R⁷ einen Cycloalkylring mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Aryl- oder Heteroarylring, gegebenenfalls kondensiert an einen zusätzlichen Aryl- oder Heteroarylring, wobei besagter gegebenenfalls kondensierter Aryl- oder Heteroarylring gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Aryl, -CH₂-Aryl, -NH-Aryl, -O-Aryl, -S(O)_m-Aryl, -J, -NO₂, -NH₂, -OH, -SH, -CN, -N₃, -COOH, -CONH₂, -NHC(O)NH₂, -C(O)H, -CF₃, -OCF₃, -R⁴, -OR⁴, -NHR⁴, -NR⁴R⁴, -S(O)_mR⁴, -NHSO₂R⁴, -R⁵OH,

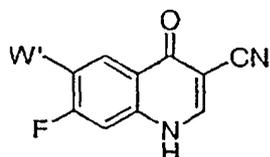
$-R^5OR^4$, $-R^5NH_2$, $-R^5NHR^4$, $-R^5NR^4R^4$, $-R^5SH$, $-R^5S(O)_mR^4$, $-NHR^6OH$, NHR^6OR^4 , $-N(R^4)R^6OH$, $-N(R^4)R^6OR^4$, $-NHR^6NH_2$, $-HR^6NHR^4$, $-NHR^6NR^4R^4$, $-N(R^4)R^6NH_2$, $-N(R^4)R^6NHR^4$, $-N(R^4)R^6NHR^4R^4$, $-OR^6OH$, $-OR^6OR^4$, $-OR^6NH_2$, $-OR^6NHR^4$, $-OR^6NR^4R^4$, $-OC(O)R^4$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-OR^5C(O)R^4$, $-NHR^5C(O)R^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)NR^4R^4$, $-R^5C(O)H$, $-R^5C(O)R^4$, $-R^5C(O)OH$, $-R^5C(O)OR^4$, $-R^5C(O)NH_2$, $-R^5C(O)NHR^4$, $-R^5C(O)NR^4R^4$, $-R^5OC(O)R^4$, $-R^5OC(O)NH_2$, $-R^5OC(O)NHR^4$ und $-R^5OC(O)NR^4R^4$;

R^8 unabhängig -H oder $-R^4$ darstellt;

R^9 eine einwertige Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt; und pharmazeutisch annehmbare Salze davon;

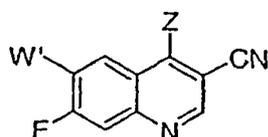
welches die Schritte umfasst:

- a) Umsetzen eines 7-Fluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrils der Formel (II)



II

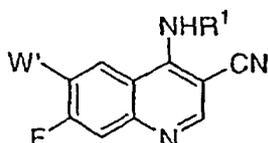
mit einem Halogenierungsreagens der Formel $PO(Z)_3$, um ein 7-Fluor-3-chinolincarbonitril 1 vorzusehen, wo Z für Cl oder Br steht



1;

und

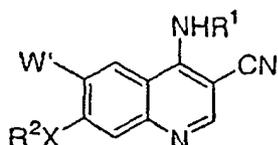
- b) Umsetzen eines 7-Fluor-3-chinolincarbonitrils der Formel 1 von Schritt a) mit einem Amin der Formel R^1NH_2 z.B. in Gegenwart von Pyridinhydrochlorid, um ein 7-Fluor-4-(substituiertes amino)-3-chinolincarbonitril der Formel 2



2

vorzusehen;

- c) Umsetzen eines 7-Fluor-4-(substituierten amino)-3-chinolincarbonitrils der Formel 2 von Schritt b) mit einer Verbindung der Formel R^2XH , wo X ausgewählt wird aus -S-, -O-, -NH- und -NR²- und wo R² und R² wie oben definiert sind oder R² und R² gegebenenfalls mit dem Stickstoff zusammengenommen werden können, an welches jedes gebunden ist, um einen heterocyclischen Ring zu bilden, und in Gegenwart einer Base, wenn X für -O- oder -S- steht, um ein 7-substituiertes-3-Chinolincarbonitril der Formel (I)

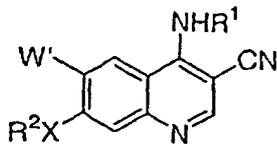


I

vorzusehen, und falls so gewünscht, Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) in ein entsprechendes pharmazeutisch annehmbares Salz durch herkömmliche Mittel, und falls so gewünscht, Umwandeln des entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Salzes in eine Verbindung der Formel (I) durch herkömm-

liche Mittel.

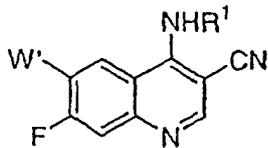
[0010] Diese Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung von 7-substituierten-3-Chinolincarbonitrilen der Formel (I)



I,

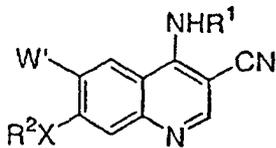
worin die Variablen wie oben definiert sind, welches den Schritt umfasst:

Umsetzen eines 7-Fluor-4-(substituierten-amino)-3-chinolincarbonitrils der Formel 2



2

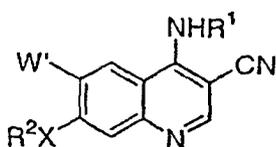
mit einer Verbindung der Formel R²XH, wo X ausgewählt wird aus -S-, -O-, -NH- und -NR²- und wo R² und R² wie oben definiert sind oder R² und R² gegebenenfalls mit dem Stickstoff zusammengenommen werden können, an welches jedes gebunden ist, um einen heterocyclischen Ring zu bilden, und in Gegenwart einer Base, wenn X für -O- oder -S- steht, um ein 7-substituiertes-3-Chinolincarbonitril der Formel (I)



I

vorzusehen, und falls so gewünscht, Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) in ein entsprechendes pharmazeutisch annehmbares Salz durch herkömmliche Mittel, und falls so gewünscht, Umwandeln des entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Salzes in eine Verbindung der Formel (I) durch herkömmliche Mittel.

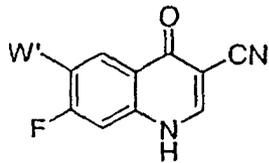
[0011] Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von 7-substituierten-3-Chinolincarbonitrilen der Formel (I)



(I),

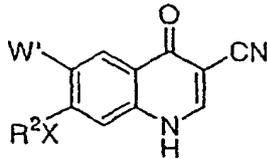
worin die Variablen wie oben definiert sind, welches die Schritt umfasst:

a) Umsetzen eines 7-Fluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrils der Formel (II)



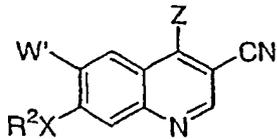
II

mit einer Verbindung der Formel R^2XH , wo X ausgewählt wird aus -S-, -O-, -NH- und -NR^{2'}- und wo R^{2'} und R² wie oben definiert sind oder R² und R^{2'} gegebenenfalls mit dem Stickstoff zusammengenommen werden können, an welches jedes gebunden ist, um einen heterocyclischen Ring zu bilden, und in Gegenwart einer Base, wenn X für -O- oder -S- steht, um ein 7-substituiertes-4-Oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitril der Formel 3

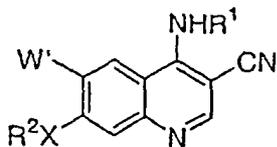
3

vorzusehen;

b) Umsetzen eines 7-substituierten-4-Oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrils von Schritt a) mit einem Halogenierungsreagens, z.B. der Formel $PO(Z)_3$, um ein 7-substituiertes-4-Halogen-3-chinolincarbonitril 4 vorzusehen, worin Z für Cl oder Br steht

4

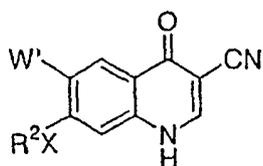
c) Umsetzen eines 7-substituierten-4-Halogen-3-chinolincarbonitrils von Schritt b) mit einem Amin R^1NH_2 z.B. in Gegenwart von Pyridinhydrochlorid, um ein 7-substituiertes-3-Chinolincarbonitril der Formel (I)



(I)

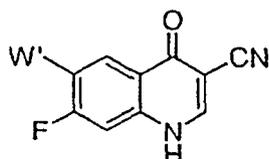
zu ergeben, und falls so gewünscht, Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) zu einem entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Salz durch herkömmliche Mittel, und falls so gewünscht, Umwandeln des entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Salzes in eine Verbindung der Formel (I) durch herkömmliche Mittel.

[0012] Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von 7-substituiertem-4-Oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitril der Formel 3



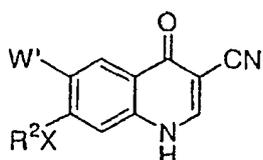
3,

worin die Variablen wie oben definiert sind, welches den Schritt umfasst:
Umsetzen eines 7-Fluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolincarbonitrils der Formel (II)



II

mit einer Verbindung der Formel R^2XH , wo X ausgewählt wird aus -S-, -O-, -NH- und -NR²- und wo R² und R² gegebenenfalls mit dem Stickstoff zusammengenommen werden können, an welches jedes gebunden ist, um einen heterocyclischen Ring zu bilden, und in Gegenwart einer Base, wenn X für -O- oder -S- steht, um ein 7-substituiertes-4-Oxo-1,4-dihydro-3-quinolincarbonitril der Formel 3



3

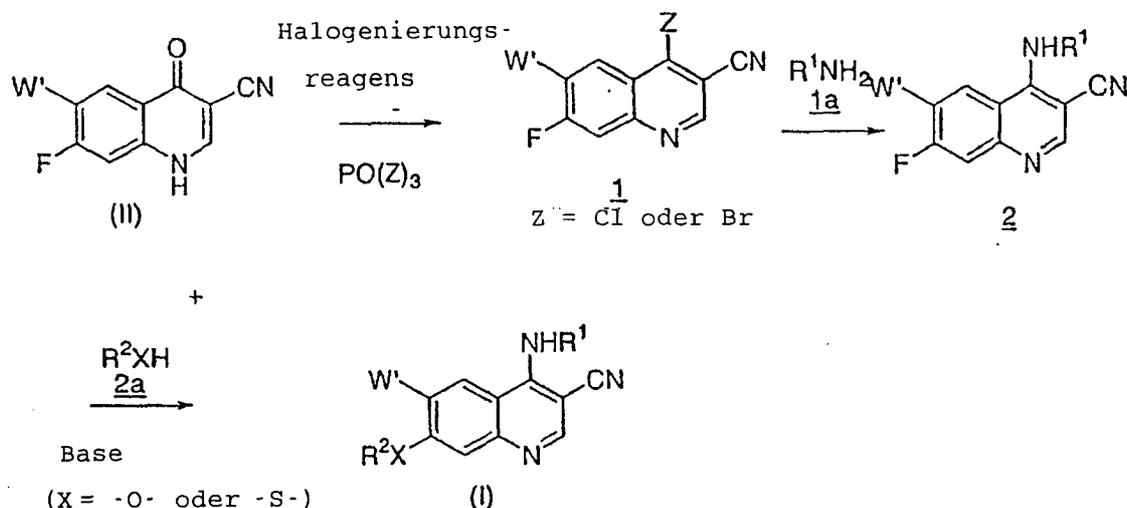
vorzusehen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0013] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung wird in den folgenden Umsetzungsschemata veranschaulicht. Die Wege zur Herstellung von 7-substituierten-3-Chinolincarbonitrilen dieser Erfindung, umfasst durch Formel (I), werden wie folgt beschrieben, beginnend mit Schema 1. 7-Fluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolincarbonitrile der Formel (II), worin W' für -H oder -OR³ steht, werden in 7-Fluor-3-quinolincarbonitrile 1 umgewandelt, worin Z für eine Chlor- oder Bromgruppe steht, durch Behandlung mit einem Halogenierungsreagens, welches einschließt, aber nicht beschränkt ist auf Phosphoroxychlorid und Phosphoroxybromid, entweder rein oder gegebenenfalls in Gegenwart eines Co-Lösungsmittels, welches Dichlormethan einschließt, aber nicht darauf begrenzt ist. Umsetzung von 7-Fluor-3-quinolincarbonitril 1 mit einem Amin R¹NH₂ 1a, worin R¹ wie hierin vorher definiert ist, kann in einem Lösungsmittel wie 2-Ethoxyethanol in Gegenwart einer katalytischen oder äquivalenten Menge an Pyridinhydrochlorid durchgeführt werden und ergibt die Bildung von Zwischenverbindung 7-Fluor-4-(substituierten-amino)-3-quinolincarbonitrilen 2, wo W' wie hierin vorher definiert ist. Vorzugsweise ist Amin R¹NH₂ 1a ein substituiertes Anilin, wo R¹ substituiertes Aryl darstellt. Ersatz der 7-Fluorgruppe von 7-Fluor-4-(substituiertenamino)-3-quinolincarbonitrilen 2 mit einem Alkoxid oder Thioalkoxid-Anion ergibt die Herstellung von 7-substituierten-3-Chinolincarbonitrilen der Formel (I). Diese Umsetzung kann unter Verwendung eines Überschusses des Alkohols R²OH oder Thiols R²SH als Lösungsmittel durchgeführt werden, oder ein optionales Co-Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidon kann verwendet werden. Das Anion kann aus dem Alkohol oder Thiol 2a erzeugt werden, worin X für O oder S steht, durch die Verwendung einer Base. Geeignete Basen schließen Natrium, Natriumhydrid, Kalium und Kaliumhydrid ein. Bevorzugte Basen sind Natrium und Natriumhydrid. Im Handel erhältliche Natriumsalze des

Alkohols oder Thiols 2a, worin X für O oder S steht, werden verwendet falls erhältlich. Umsetzung einer Verbindung der Formel R²XH 2a, wo X für -NH-, -NR² steht und wo R² und R² gegebenenfalls mit dem Stickstoff, an welches sie gebunden sind, zusammengenommen werden können, um einen heterocyclischen Ring zu bilden, ergibt 7-substituierte-3-Chinolincarbonitrile der Formel (I).

Schema 1



[0014] Beispiele für R¹ in der Formel hierin sind 2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl; Cyclopentyl; Butyl; 3,4,5-Tri-methoxyphenyl; 3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl; 2,4-Dichlorphenyl; 2-Chlor-5-methoxy-phenyl; 5-Methoxy-2-methylphenyl und 2,4-Dimethylphenyl.

[0015] Beispiele für R² in den Formeln hierin sind: 2-Butinyl; 3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropyl; 3-(1,1-Di-oxido-4-thiomorpholinyl)propyl; 2-[2-(1-Piperazinyl)ethoxy]ethyl; 2-Thienylmethyl; Benzyl; Ethyl; Phenyl; 2-Me-thoxyethyl; Pyridin-4-yl; 2-(1-Methylpiperidin-4-ylmethyl); 2-(1-Methyl-3-piperidinyl)methyl; 2-(1-Methyl-4-pi-peridinyl)methyl; 2-(2-Methoxy)ethyl; 3-(Dimethylamino)propyl; 3-(4-Ethyl-1-piperazinyl)propyl; (1-Methylpiperi-din-4-yl)methyl; Tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl; 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)propyl; (3-(Dimethylamino)pro-pyl)methyl; 3-(4-Methyl)piperazin-1-yl)propyl; (1-Methylpiperidin-4-yl)methyl; 1-Methylpiperidin-4-yl)methyl; 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)propyl; 3-(4-Methyl-1-piperazinyl)propyl; (1-Ethylpiperidin-4-yl)methyl; (1-Methylpi-peridin-2-yl)methyl; Piperidin-4-ylmethyl und 3-(Dimethylamino)propyl.

[0016] Eine bevorzugte Verbindung der Formel (I), hergestellt durch das Verfahren der vorliegenden Erfin-dung, wird ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

7-(2-Butinyloxy)-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-3-chinolincarbonitril;

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy)-6-methoxy-3-chinolincar-bonitril;

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[3-(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)propoxy]-6-methoxy-3-chinolincarbonitril;

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-[2-(1-piperazinyl)ethoxy]ethoxy]-3-chinolincarbonit-riL;

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-thienylmethoxy)-3-chinolincarbonitril;

7-Benzyloxy-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-3-chinolincarbonitril;

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-ethylsulfanyl-6-methoxy-3-chinolincarbonitril;

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-phenylsulfanyl-3-chinolincarbonitril;

4-Cyclopentylamino-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril;

4-Butylamino-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril;

7-Benzylthio-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-3-chinolincarbonitril;

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(pyridin-4-yloxy)-3-chinolincarbonitril;

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethoxy]-3-chinolincarbonitril;

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-methoxyethoxy]-3-chinolincarbonitril;

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(1-methyl-3-piperidinyl)methoxy]-3-chinolincarbonit-riL;

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(1-methyl-4-piperidinyl)methoxy]-3-chinolincarbonit-riL;

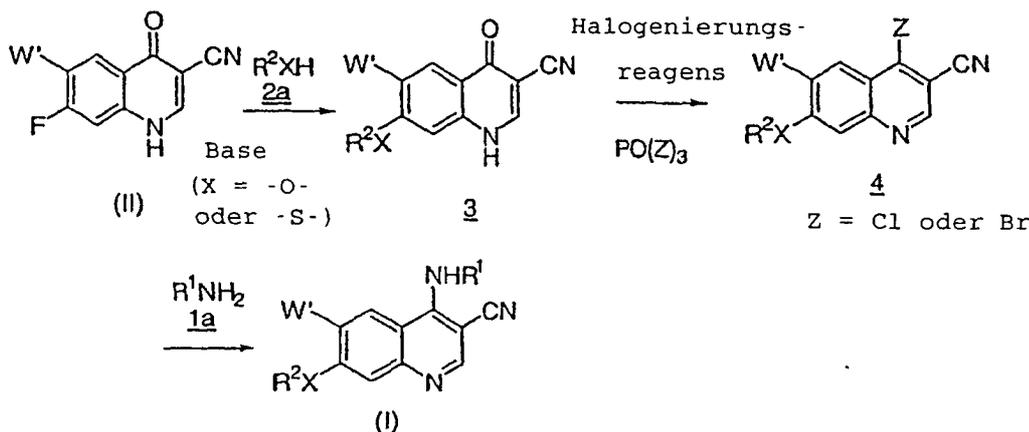
6-Methoxy-7-[2-methoxyethoxy]-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3-chinolincarbonitril;

6-Methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-4-[3,4,5-trimethoxyphenyl]amino]-3-chinolincarbonitril;
 4-[(3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(2-methoxy)ethoxy]-3-chinolincarbonitril;
 4-[(3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl)amino]-7-[3-(dimethylamino)propoxy]-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 4-[(3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl)amino]-7-[3-(4-ethyl-1-piperazinyl)propoxy]-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-[2-methoxyethoxy]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-phenylamino]-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propyl]amino]chinolin-3-carbonitril;
 4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-phenylamino]-7-[[3-(dimethylaminopropyl)amino]-6-methoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-phenylamino]-7-[[3-(dimethylamino)propyl]-methylamino]-6-methoxychinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[3-(4-methyl)piperazin-1-yl]propoxy]-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dimethyl-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2-Chlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carbonitril;
 6-Methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-4-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dimethyl-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril;
 6-Methoxy-4-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2-Chlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2-Chlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]chinolin-3-carbonitril;
 6-Methoxy-4-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[(1-ethylpiperidin-4-yl)methoxy]-6-methoxychinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-2-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[[3-(dimethylamino)propyl]amino]-6-methoxychinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[[3-(dimethylamino)propyl](methyl)amino]-6-methoxychinolin-3-carbonitril und
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(2-methoxyethyl)amino]chinolin-3-carbonitril.

[0017] Ein alternativer Weg zu 7-substituierten-3-Chinolincarbonitrilen der Formel (I) wird in Schema 2 beschrieben. 7-Fluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrile der Formel (II), worin W' wie hierin vorher definiert ist, werden durch Ersetzen der 7-Fluorgruppe mit einem Alkoxid oder Thioalkoxid-Anion zu 7-substituierten-4-Oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrilen 3 umgewandelt. Diese Umsetzung kann unter Verwendung eines Überschusses des Alkohols oder Thiols als Lösungsmittel durchgeführt werden, oder gegebenenfalls kann ein Co-Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidon verwendet werden. Das Anion kann aus dem Alkohol oder Thiol 2a erzeugt werden, wo X für O oder S steht, bzw. durch die Verwendung einer Base. Geeignete Basen schließen Natrium, Natriumhydrid, Kalium und Kaliumhydrid ein. Bevorzugte Basen sind Natrium und Natriumhydrid. Im Handel erhältliche Natriumsalze des Alkohols oder Thiols 2a, wo X für O oder S steht, werden verwendet, falls erhältlich. Umsetzung von 7-Fluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrilen der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel R²XH 2a, wo X für -NH-, -NR² steht

und wo R^2 und R^2 gegebenenfalls mit dem Stickstoff, an welches sie gebunden sind, zusammengenommen werden können, um einen heterocyclischen Ring zu bilden, um 7-substituierte-4-Oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrile 3 zu ergeben. Behandlung von 7-substituierten-4-Oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrilen 3 mit einem Halogenierungsreagens $PO(Z)_3$, worin Z eine Chlor- oder Bromgruppe darstellt, welche einschließt, aber nicht begrenzt ist auf Phosphoroxychlorid, Phosphoroxybromid entweder rein oder gegebenenfalls in Gegenwart eines Co-Lösungsmittels, welches Dichlormethan einschließt, aber nicht darauf begrenzt ist, ergibt 7-substituierte-4-Halogen-3-chinolincarbonitrile 4, welche ferner mit einem Amin 1a umgesetzt werden, worin R^1 wie hierin vorher definiert ist, in einem Lösungsmittel wie 2-Ethoxyethanol in Gegenwart einer katalytischen oder äquivalenten Menge an Pyridinhydrochlorid, ergibt die Bildung von 7-substituierten-3-Chinolincarbonitrilen der Formel (I). Vorzugsweise ist Amin R^1NH_2 1a ein substituiertes Anilin, wo R^1 substituiertes Aryl darstellt.

Schema 2



[0018] Eine bevorzugte Verbindung der Formel (I), hergestellt durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung, ist:

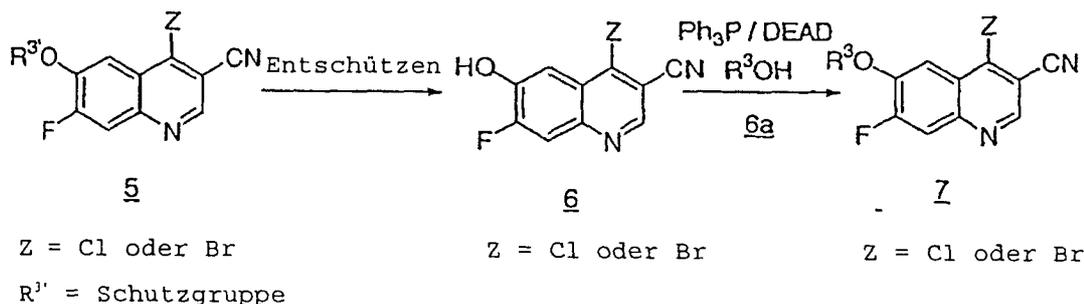
4-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carbonitril;
 6-Butoxy-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 6-Methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-(4-phenoxyphenylamino)-chinolin-3-carbonitril und
 6-Methoxy-7-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-4-[[4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]amino]chinolin-3-carbonitril.

[0019] Eine bevorzugte Verbindung der Formel 3, hergestellt durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung, wird ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

6-Methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitril;
 6-Methoxy-7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonitril; und
 7-(2-Methoxyethoxy)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonitril.

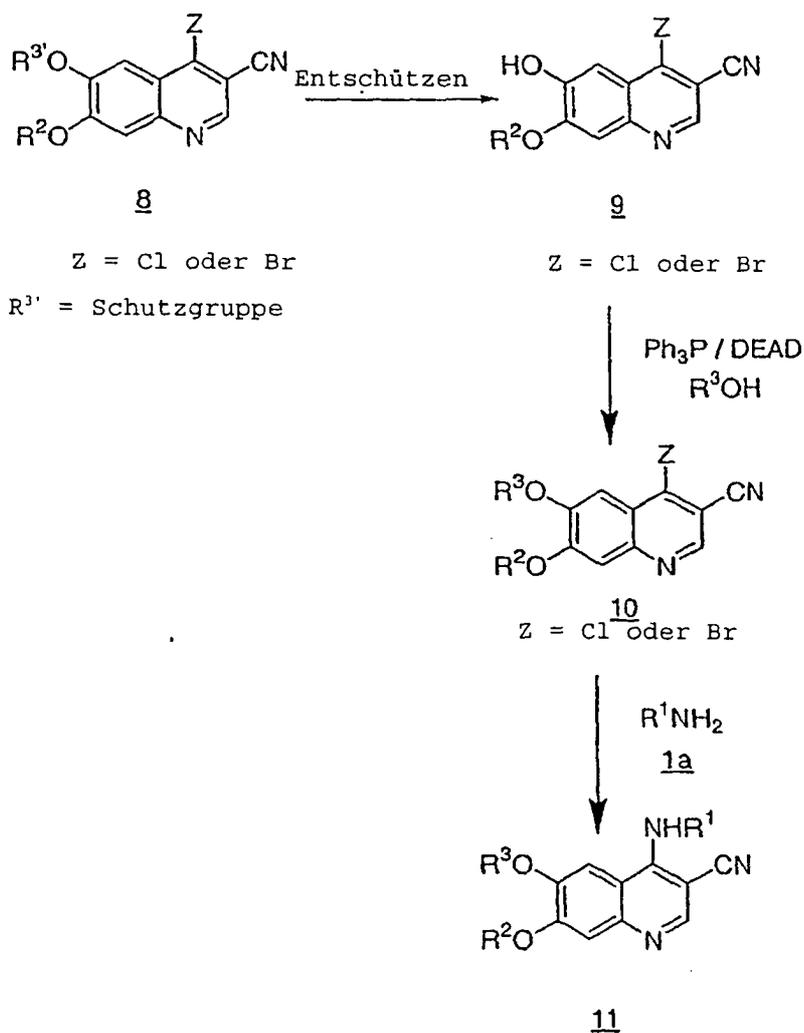
[0020] Eine alternative Herangehensweise, wie in Schema 3 gezeigt, für die Herstellung von 7-substituierten-3-Chinolincarbonitrilen der Formel (I) verwendet eine Schutzgruppe der Hydroxygruppe an C-6 des 3-Chinolincarbonitrils 6. Die Schutzgruppe wird mit R^3 bezeichnet und schließt ein, aber ist nicht begrenzt auf Gruppen einschließlich Benzyl und Isopropyl, welche entfernt werden können, um das 6-Hydroxyderivat 6 vorzusehen. Speziell kann, falls R^3 eine Benzyl-Schutzgruppe darstellt, die gewünschte Hydroxygruppe durch Behandlung mit Trifluoressigsäure in Gegenwart von Thioanisol erhalten werden. Ferner kann, falls R^3 eine Isopropyl-Schutzgruppe darstellt, das gewünschte 6-Hydroxyderivat 6 durch Behandlung mit Aluminiumtrichlorid erhalten werden. Weitere Umsetzung von 6-Hydroxyderivat 6 mit einem Alkohol R^3OH 6a in Gegenwart von Triphenylphosphin (Ph_3P), wo Ph für Phenyl steht und Diethylazodicarboxylat (DEAD) in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran ergibt 4-Halogen-3-chinolincarbonitrile 7.

Schema 3



[0021] Zusätzliche Zwischenverbindungen können wie in Schema 4 gezeigt hergestellt werden, wo 4-Halogen-3-chinolincarbonitrile 8 mit R^2 und R^3 wie hierin vorher definiert entschützt werden, um 6-Hydroxychinoline 9 unter Verwendung von Bedingungen wie zur Entschätzung in Schema 3 definiert zu ergeben. Weitere Umsetzung von 6-Hydroxyderivaten 9 mit einem Alkohol R^3OH 6a in Gegenwart von Triphenylphosphin (Ph_3P), wo Ph für Phenyl steht, und Diethylazodicarboxylat (DEAD) in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran ergibt 4-Halogen-3-chinolincarbonitrile 10, welche mit einem Amin R^1NH_2 1a weiter umgesetzt werden können, um 7-substituierte-3-Chinolincarbonitrile 11 zu ergeben. Vorzugsweise ist Amin R^1NH_2 1a ein substituiertes Anilin, wo R^1 substituiertes Aryl darstellt.

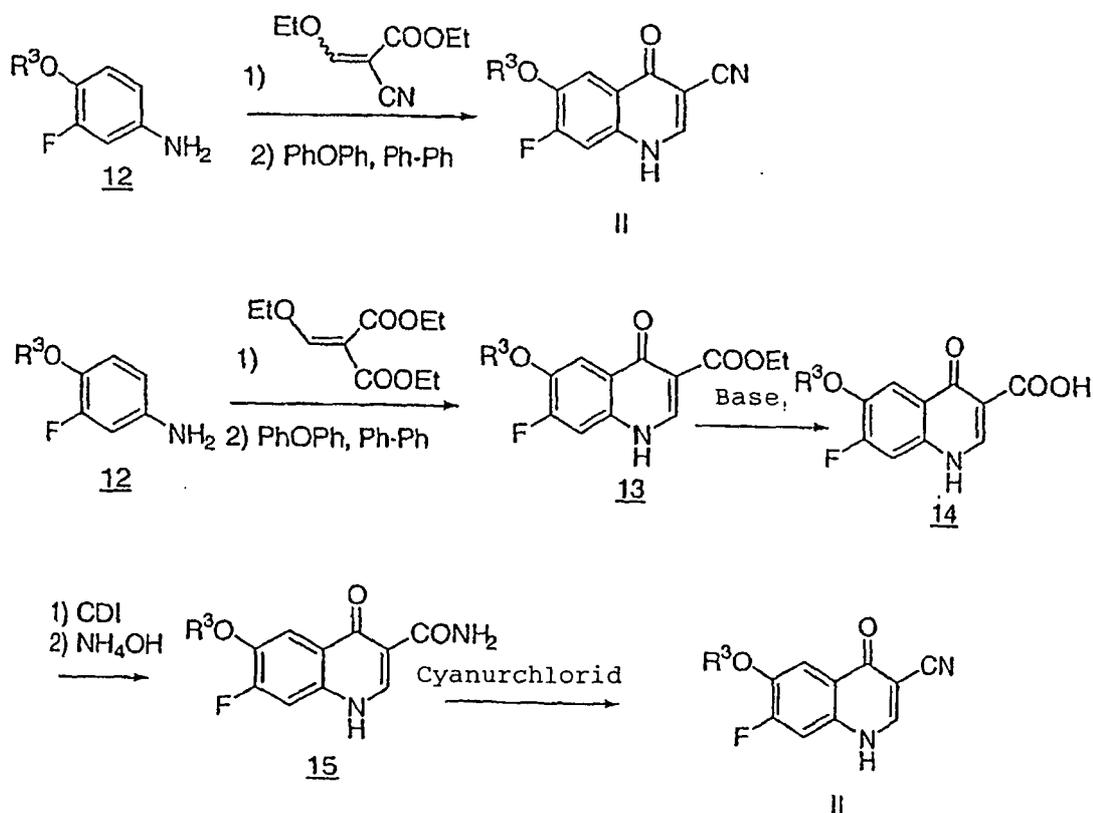
Schema 4



[0022] Die 7-substituierten-4-Oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrile 3 und 7-substituierten-4-Halogen-3-chinolincarbonitrile 4 sind Schlüsselzwischenverbindungen, welche verwendet werden, um 7-substituierte-3-Chinolincarbonitrile der Formel (I) herzustellen. Schema 5 zeigt zwei alternierende Wege zur Herstellung von zusätzlichen Schlüsselzwischenverbindungen, 7-Fluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrile der Formel (II).

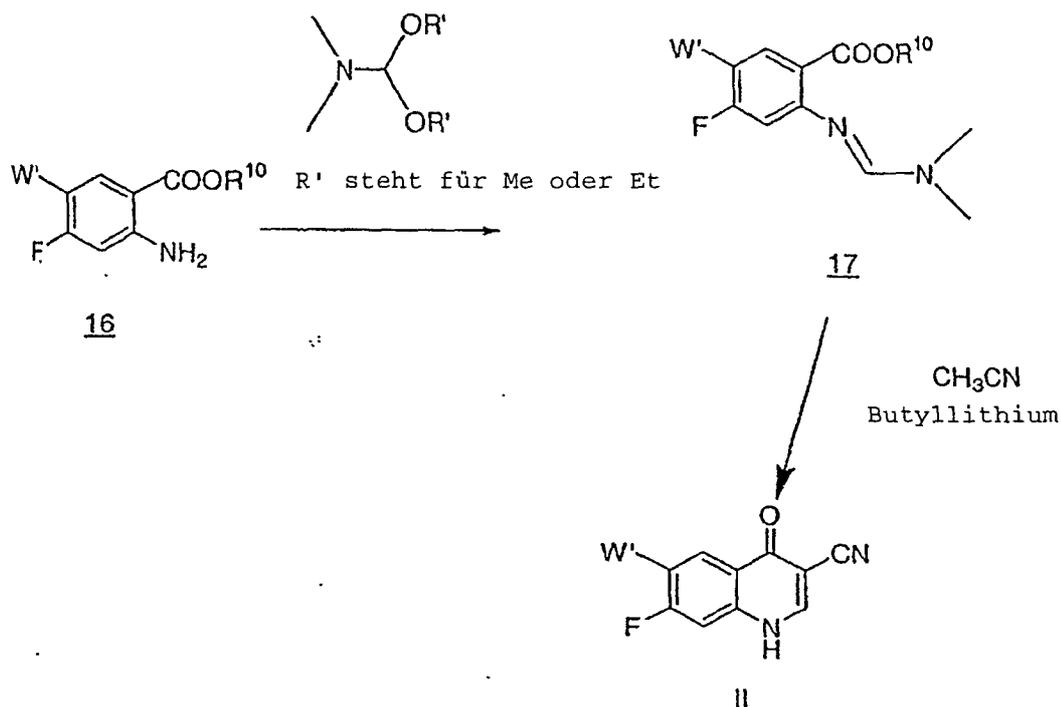
Aniline 12 können mit Ethyl(ethoxymethylen)cycanoacetat entweder rein oder gegebenenfalls in Gegenwart eines Co-Lösungsmittels wie Toluol bei Temperaturen im Bereich von etwa 60 bis etwa 120°C behandelt werden, gefolgt von nachfolgender thermischer Cyclisierung, vorzugsweise in einem eutektischen Lösungsmittelsystem, welches ein 3:1 Gemisch aus Diphenylether (Ph-O-Ph) und Biphenyl(Ph-Ph) einschließt, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 240° bis etwa 260°, was 7-Fluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrile der Formel (II) ergibt. Alternativ wird Anilin 12 mit Diethyl(ethoxymethylen)-malonat entweder rein oder gegebenenfalls in Gegenwart eines Co-Lösungsmittels Toluol bei Temperaturen im Bereich von etwa 60 bis etwa 120°C umgesetzt. Nachfolgende thermische Cyclisierung, vorzugsweise in einem eutektischen Lösungsmittelsystem, welches ein 3:1 Gemisch aus Diphenylether und Biphenyl einschließt, bei erhöhter Temperatur, bei einem Temperaturbereich von etwa 240° bis etwa 260°C sieht Ester 13 vor. Hydrolyse des Esters 13 unter vorzugsweise basischen Bedingungen wie Natriumhydroxid in einem alkoholischen Lösungsmittel wie Ethanol bei Rückflusstemperaturen ergibt Carbonsäure 14. Umwandlung von Carbonsäure 14 in primäres Amid 15 kann durch Behandlung mit einem Aktivierungsmittel erreicht werden, welches N,N-Carbonyldiimidazol (CDI) oder Oxalylchlorid einschließt, gefolgt von der Zugabe von entweder Ammoniakgas oder vorzugsweise einer wässrigen Lösung aus Ammoniumhydroxid. Dehydrierung von primärem Amid 15 mit einem Reagens wie Cyanurchlorid in einem Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid sieht 7-Fluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrile der Formel (II) vor.

Schema 5



[0023] Alternativ können Verbindungen der Formel (II) wie in Schema 6 gezeigt aus der entsprechenden Antranilsäure oder Ester 16 hergestellt werden, worin R^{10} für H oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, durch Umsetzung mit N,N-Dimethylformamid-diethylacetal oder vorzugsweise mit N,N-Dimethylformamid-diethylacetal gegebenenfalls in Gegenwart eines Co-Lösungsmittels Toluol bei etwa 100–130°C, um Amidin 17 vorzusehen. Umsetzung des Anions von Acetonitril, vorzugsweise erzeugt aus der Umsetzung von n-Butyllithium mit Acetonitril in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei etwa –78°C mit Amidin 17 sieht Verbindungen der Formel (II) vor.

Schema 6



[0024] Die Verbindungen dieser Erfindung werden hergestellt aus: (a) im Handel erhältlichen Ausgangsmaterialien, (b) bekannten Ausgangsmaterialien, welche wie in Verfahren der Literatur beschrieben hergestellt werden können, oder (c) neuartigen Zwischenverbindungen, welche in den Schemata und experimentellen Verfahren hierin beschrieben werden.

[0025] Umsetzungen werden in einem Lösungsmittel passend zu den eingesetzten Reagenzien und Materialien und geeignet für die bewirkte Umwandlung durchgeführt. Es versteht sich durch die Fachleute der organischen Synthese, dass die verschiedenen an dem Molekül vorhandenen Funktionalitäten mit den vorgeschlagenen chemischen Umwandlungen konsistent sein müssen. Dies mag Beurteilung bezüglich der Reihenfolge von synthetischen Schritten, Schutzgruppe falls erforderlich und Entschützungsbedingungen erfordern. Substituenten an den Ausgangsmaterialien können mit einigen der Umsetzungsbedingungen inkompatibel sein. Solche Restriktionen für die Substituenten, welche mit den Umsetzungsbedingungen kompatibel sind, werden dem Fachmann ersichtlich sein. Umsetzungen werden unter inerten Atmosphären laufen gelassen, wo angemessen.

[0026] Die pharmazeutisch annehmbaren Salze sind jene, welche von solchen organischen und anorganischen Säuren hergeleitet werden wie: Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Gluconsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure und ähnlichen bekannten annehmbaren Säuren.

[0027] Alkyl wie hierin verwendet bedeutet einen verzweigten oder geraden Kettenrest mit von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert.

[0028] Alkenyl wie hierin verwendet bedeutet einen verzweigten oder geraden Kettenrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert. Die Kette hat mindestens eine Doppelbindung.

[0029] Alkynyl wie hierin verwendet bedeutet einen verzweigten oder geraden Kettenrest mit von 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert. Die Kette hat mindestens eine Dreifachbindung.

[0030] Alkoxy wie hierin verwendet bedeutet eine Alkyl-O-Gruppe, worin die Alkylgruppe wie vorhergehend beschrieben ist. Beispielhafte Alkoxygruppen schließen ein, aber sind nicht begrenzt auf Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy und t-Butoxy.

[0031] Cycloalkyl wie hierin verwendet bedeutet ein gesättigtes Ringsystem mit von 3 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt werden 3 bis 7 Kohlenstoffatome. Beispielhafte Cycloalkylringe schließen ein, aber sind nicht

begrenzt auf Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Ähnliche.

[0032] Aryl wie hierin verwendet bedeutet einen mono- oder bicyclischen aromatischen Ring mit von 6 bis 12 Kohlenstoffatomen. Monocyclische Ringe haben vorzugsweise 6 Glieder und bicyclische Ringe haben vorzugsweise 8-, 9-, 10- oder 12-gliedrige Ringstrukturen. Beispielhafte Arylgruppen schließen Phenyl, alpha-Naphthyl, beta-Naphthyl, Inden und Ähnliche ein, unabhängig substituiert mit einem oder mehreren Substituenten und bevorzugter mit 1 bis 4 Substituenten.

[0033] Heteroaryl bezeichnet einen unsubstituierten oder gegebenenfalls substituierten monocyclischen 5- oder 6-gliedrigen Ring, welcher 1 bis 4 oder insbesondere 1 oder 2 Heteroatome enthält, welche gleich oder unterschiedlich sein können. Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel sind die bevorzugten Heteroatome, unter der Maßgabe, dass das Heteroaryl keine O-O, S-S oder S-O Bindungen enthält. Spezielle Beispiele schließen Thiophen, Furan, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Thiazol, Oxazol, Isothiazol, Isoxazol, 1,3,4-Oxadiazol, 1,2,4-Oxadiazol, 1,3,4-Thiadiazol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin und 1,3,5-Triazin ein. Der Heteroarylring kann oxidiert werden, wenn ein Heteroatom ein Stickstoffatom ist, um das entsprechende N-Oxid vorzusehen, einschließlic Pyridin-N-oxid, oder der heterocyclische Ring kann eine Carbonylgruppe an einem der Kohlenstoffatome enthalten, wie 1,3,4-Oxadiazol-2-on.

[0034] Bicyclisches Heteroaryl, wie hierin verwendet, betrifft gesättigte oder teilweise ungesättigte bicyclische kondensierte Ringe mit 8 bis 20 Ringatomen, welche 1 bis 4 Heteroatome enthalten, welche gleich oder unterschiedlich sein können, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 unabhängig ausgewählten Substituenten, welche gleich oder unterschiedlich sein können, unter der Maßgabe, dass das bicyclische Heteroaryl keine O-O, S-S oder S-O Bindungen enthält. Spezielle Beispiele schließen ein: Indol, 2,3-Dihydroindol, 2-Indazol, Isoindazol, Chinolin, Isochinolin, Tetrahydrochinolin, Benzofuran, Benzothiophen, Benzimidazol, Benzotriazol, Benzothiazol, Benzoxazol, Benzisoxazol, 1,2-Benzopyran, Cinnolin, Phthalazin, Chinazolin, 1,8-Naphthyridin, Pyrido[3,2-b]pyridin, Pyrido[3,4-b]pyridin, Pyrido[4,3-b]pyridin, Pyrido[2,3-d]pyridin, Purin und Pteridin und Ähnliches. Einer oder beide Ringe des bicyclischen Ringsystems können teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt sein und die bicyclische Gruppe kann an ein Stickstoffatom oxidiert sein, um das entsprechende N-Oxid vorzusehen, wie Chinolin-N-oxid, oder das bicyclische Ringsystem kann eine Carbonylgruppe an einem der Kohlenstoffatome enthalten, wie 2-Indanon.

[0035] Heterocyclyl, Heterocyclylgruppe oder heterocyclischer Ring bedeutet einen gesättigten oder teilweise ungesättigten monocyclischen Rest, welcher vorzugsweise 3 bis 8 Ringatome, bevorzugter 3 bis 7 Ringatome und insbesondere bevorzugt 5 bis 6 Ringatome enthält, ausgewählt aus Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, mit mindestens 1 und vorzugsweise 1 bis 4, bevorzugter 1 bis 2 Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel als Ringatome. Spezielle Beispiele schließen ein aber sind nicht begrenzt auf Morpholin, Thiomorpholin, Thiomorpholin-S-oxid, Thiomorpholin-S,S-dioxid, Piperidin, N-Alkylpiperidin, Piperazin, N-Alkylpiperazin, Pyrrolidin, Aziridin, Oxiran, Tetrahydrothiophen, Tetrahydrofuran, 1,2-Pyran, 1,4-Pyran, Dioxan, 1,3-Dioxolan und Tetrahydropyran. Der heterocyclische Ring kann an ein tri-substituiertes Stickstoffatom oxidiert werden, um das entsprechende N-Oxid vorzusehen, wie N-Ethylpiperazin-N-oxid, oder der Heterocyclylring kann eine Carbonylgruppe oder eines der Kohlenstoffatome enthalten, wie Pyrrolidinon. Um ein weiteres Verstehen der Erfindung zu erleichtern, veranschaulichen die folgenden nicht-einschränkenden Beispiele das Verfahren der vorliegenden Erfindung.

Referenzbeispiel 1

Ethyl-7-fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarboxylat

[0036] Ein Gemisch aus 3-Fluor-4-methoxyanilin (3,00 g, 21,26 mmol) und Diethylethoxymethylenmalonat (4,59 g, 21,26 mmol) wird bei 110°C für 1 Stunde erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Hexan wird zugegeben und die Feststoffe durch Filtration gesammelt. Dieses Material wird in 45 ml eines 3:1 Gemisches aus Diphenylether:Biphenyl suspendiert und das Gemisch wird bei Rückfluss für 2 Stunden erhitzt, um eine braune Lösung vorzusehen. Das Umsetzungsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und Hexan wird zugegeben. Der sich ergebende Feststoff wird durch Filtration gesammelt, mit Hexan gewaschen, um 2,62 g Ethyl-7-fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarboxylat als weißen Feststoff vorzusehen, Fp. > 300°C.

MS 265,9 (M + H)⁺

Analyse für C₁₃H₁₂FNO₄

Berechnet: C, 58,87; H, 4,56; N, 5,28,

Gefunden: C, 58,66; H, 4,16; N, 5,14.

Referenzbeispiel 2

7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonsäure

[0037] Ein Gemisch aus Ethyl-7-fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarboxylat (2,2 g, 8,30 mmol) und 13,2 ml 1 N Natriumhydroxid und 40 ml Ethanol wird bei Rückfluss für 3 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Wasser wird zugegeben und das Gemisch wird mit Essigsäure gesäuert. Der sich ergebende Feststoff wird durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen, um 1,90 g 7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonsäure als weißen Feststoff zu ergeben, Fp. 265–267°C.

MS 238,1 (M + H)⁺

Analyse für C₁₁H₈FN₂O₄·1,2H₂O

Berechnet: C, 51,04; H, 4,03; N, 5,41,

Gefunden: C, 50,98; H, 3,95; N, 5,33.

Referenzbeispiel 3

7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarboxamid

[0038] Ein Gemisch aus 7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonsäure (1,0 g, 4,21 mmol) und N,N'-Carbonyldiimidazol (1,51 g, 9,28 mmol) in 14 ml N,N-Dimethylformamid wird bei 65°C für 2 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt und in 200 ml wässriges Ammoniumhydroxid in einem Eiswasserbad gegossen. Die Lösung darf bei Raumtemperatur über Nacht rühren und wird dann zu einem kleinen Volumen konzentriert. Eiskaltes Wasser wird zugegeben, gefolgt von Säuerung mit Essigsäure. Der sich ergebende Feststoff wird durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen, um 821 mg 7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarboxamid als weißen Feststoff zu ergeben, Fp. > 300°C.

MS 236,8 (M + H)⁺

Analyse für C₁₁H₉FN₂O₃·0,2H₂O

Berechnet: C, 55,09; H, 3,94; N, 11,68,

Gefunden: C, 55,00; H, 3,63; N, 11,49.

Referenzbeispiel 4

7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitril

[0039] Ein Gemisch aus 7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarboxamid (700 mg, 3,0 mmol) und Cyanurchlorid (341 mg, 1,65 mmol) in 15 ml N,N-Dimethylformamid wird bei 65°C für 6 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt und zusätzliche 206 mg Cyanurchlorid werden zugegeben. Das Gemisch wird bei 65°C für 4 Stunden erhitzt, dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Umsetzungsgemisch wird in Eiswasser gegossen und mit gesättigtem Natriumbicarbonat neutralisiert. Die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt, mit Wasser und Hexan gewaschen, um 610 mg Rohprodukt vorzusehen. Reinigung durch Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gradienten aus 3% Methanol in Dichlormethan bis 10% Methanol in Dichlormethan, sieht 272 mg 7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 147–149°C.

MS 216,8 (M – H)[–]

Analyse für C₁₁H₇FN₂O₂·0,1 Dichlormethan

Berechnet: C, 58,80; H, 3,19; N, 12,36,

Gefunden: C, 59,06; H, 2,96; N, 11,97.

Referenzbeispiel 4

Alternierende Herstellung von 7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitril

[0040] Ein Gemisch aus 3-Fluor-4-methoxyanilin (15,31 g, 108 mmol) und Ethyl-(ethoxymethylen)cianoacetat (18,36 g, 108 mmol) in Toluol wird bei 100–110°C für 4,5 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Ein 1:1 Gemisch aus Hexan und Ethylacetat wird zugegeben und das Gemisch wird auf einem Eisbad gekühlt. Die Feststoffe werden gesammelt, mit Hexan gewaschen, um eine erste Ernte von 26,10 g und eine zweite Ernte von 1,24 g zu ergeben. Eine 2,0 g Portion dieses Materials wird zu 18 ml eines 3:1 Gemisches aus Diphenylether:Biphenyl zugegeben, das auf Rückfluss erhitzt wird. Dieses Gemisch wird bei Rückfluss für 4 Stunden erhitzt, dann gekühlt und in Hexan gegossen. Die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt und mit Ethylacetat und Hexan gewaschen, um 624 mg 7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitril

als braunen Feststoff vorzusehen. Das Filtrat wird konzentriert, der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und Hexan zugegeben. Der sich ergebende Feststoff wird durch Filtration gesammelt, um 1,07 g 7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitril als gelben Feststoff zu ergeben.

Referenzbeispiel 5

4-Chlor-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril

[0041] Ein Gemisch aus 7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitril (1,0 g, 4,59 mmol) und 14 g Phosphoroxychlorid wird bei Rückfluss für 30 Minuten erhitzt, dann in vacuo konzentriert. Der Rückstand wird zwischen wässrigem Natriumbicarbonat und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und an Silicagel konzentriert. Reinigung durch Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gradienten aus 1:5 Ethylacetat:Hexan bis 1:1 Ethylacetat:Hexan, sieht 631 mg 4-Chlor-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 160–162°C.

MS 236,9 (M + H)⁺

Analyse für C₁₁H₆ClFN₂O

Berechnet: C, 55,83; H, 2,56; N, 11,84,

Gefunden: C, 55,66; H, 2,84; N, 11,91.

Referenzbeispiel 6

6-Methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-4-oxo-1,4,-dihydro-3-chinolincarbonitril

[0042] Natrium (84 mg, 3,67 mmol) wird zu 3,6 ml 2-Methoxyethanol zugegeben und das Gemisch wird bei Rückfluss für 90 Minuten erhitzt. 7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4,-dihydro-3-chinolincarbonitril (200 mg, 0,92 mmol) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei Rückfluss für 4 Stunden erhitzt, dann bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Umsetzungsgemisch wird in Eiswasser gegossen und mit Essigsäure gesäuert. Die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt, mit Ethylacetat und Hexan gewaschen, um 234 mg 6-Methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-4-oxo-1,4,-dihydro-3-chinolincarbonitril vorzusehen, Fp. > 300°C.

MS 272, 9 (M – H)[–]

Analyse für C₁₄H₁₄N₂O₄-0,15 Ethylacetat

Berechnet: C, 60,99; H, 5,31; N, 9,75,

Gefunden: C, 61,12; H, 5,29; N, 9,49.

Referenzbeispiel 7

4-Chlor-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril

[0043] Ein Gemisch aus 6-Methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-4-oxo-1,4,-dihydro-3-chinolincarbonitril (180 mg, 0,66 mmol) und 2,02 g Phosphoroxychlorid wird bei Rückfluss für 40 Minuten erhitzt, dann in vacuo konzentriert. Der Rückstand wird zu Wasser zugegeben und der pH wird durch die Zugabe von wässrigem Natriumbicarbonat an 8 angepasst. Die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt, mit Wasser und Hexan gewaschen, um 169 mg 4-Chlor-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril vorzusehen, Fp. 178–180°C.

MS 292,9 (M + H)⁺

Analyse für C₁₄H₁₄N₂O₄-0,60H₂O

Berechnet: C, 55,39; H, 4,70; N, 9,23,

Gefunden: C, 55,23; H, 4,30; N, 8,87.

Referenzbeispiel 8

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril

[0044] Ein Gemisch aus 4-Chlor-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril (4,12 g, 18 mmol) 2,4-Dichlor-5-methoxyanilin (4,56 g, 24 mmol) (Theodoridis, G.; Pestic. Sci. 1990, 30, 2591 und Pyridinhydrochlorid (2,31 g, 19,9 mmol) in 45 ml 2-Ethoxyethanol wird bei 120°C für 3 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Umsetzungsgemisch wird zu wässrigem Natriumbicarbonat zugegeben und für 20 Minuten gerührt. Die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt, um 4,89 g 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril vorzusehen, Fp. > 260°C.

HRMS Theorie 392,03634; gefunden 392,03556 (M + H)⁺

Analyse für C₁₈H₁₂Cl₂FN₃O₂-2,0H₂O

Berechnet: C, 50,48; H, 3,77; N, 9,81,
Gefunden: C, 50,41; H, 2,82; N, 9,78.

Referenzbeispiel 9

4-Cyclopentylamino-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril

[0045] Ein Gemisch aus 4-Chlor-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril (400 mg, 1,69 mmol) und Cyclopentylamin (307 mg, 3,72 mmol) in 11 ml 2-Ethoxyethanol wird bei 100°C für 1,5 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Umsetzungsgemisch wird in vacuo konzentriert und wässriges Natriumbicarbonat wird zum Rückstand zugegeben. Nach Rühren für 20 Minuten werden die Feststoffe durch Filtration gesammelt. Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie, eluierend mit 5% Methanol in Dichlormethan, gefolgt von Pulverisierung mit Diethylether und Hexan, sieht 359 mg 4-Cyclopentylamino-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 162–164°C.

MS 286,13 (M + H)⁺

Analyse für C₁₆H₁₆FN₃O-0,25H₂O

Berechnet: C, 66,31; H, 5,74; N, 14,50,

Gefunden: C, 66,38; H, 5,80; N, 14,45.

Referenzbeispiel 10

4-Butylamino-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril

[0046] Ein Gemisch aus 4-Chlor-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril (300 mg, 1,27 mmol) und Butylamin (205 mg, 2,80 mmol) in 10 ml 2-Ethoxyethanol wird bei 80°C für 1,5 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Umsetzungsgemisch wird in vacuo konzentriert und wässriges Natriumbicarbonat wird zum Rückstand zugegeben. Nach Rühren für 20 Minuten werden die Feststoffe durch Filtration gesammelt. Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie, eluierend mit 2% Methanol in Dichlormethan, sieht 230 mg 4-Butylamino-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 155–156°C.

MS 274,2 (M + H)⁺

Analyse für C₁₅H₁₆FN₃O-0,2H₂O

Berechnet: C, 65,06; H, 5,98; N, 15,17,

Gefunden: C, 65,02; H, 5,91; N, 15,03.

Referenzbeispiel 11

6-Benzyloxy-7-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitril

[0047] Ein Gemisch aus 4-Benzyloxy-3-fluoranilin (6,06 g, 27,9 mmol) (US-5622967) und Ethyl(ethoxymethylen)cyanoacetat (5,08 g, 30,0 mmol) wird bei 120°C für 45 Minuten erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Dieser Feststoff wird in Portionen zu einem 3:1 Gemisch aus Diphenylether:Biphenyl bei 245°C zugegeben. Dieses Gemisch wird bei 245°C für 3 Stunden erhitzt, dann gekühlt und die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt, mit Hexan und Diethylether gewaschen, um 2,60 g 6-Benzyloxy-7-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitril vorzusehen, Fp. > 250°C.

MS 293,1 (M – H)[–]

Referenzbeispiel 12

6-Benzyloxy-4-chlor-7-fluor-3-chinolincarbonitril

[0048] Ein Gemisch aus 7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitril (645 mg, 2,19 mmol) und 10 ml Phosphoroxychlorid wird bei 115°C für 1,5 Stunden erhitzt, dann in vacuo konzentriert. Der Rückstand wird mit eiskaltem wässrigem Ammoniumhydroxid behandelt und der sich ergebende Feststoff wird durch Filtration gesammelt. Reinigung durch Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gradienten aus 1% Ethylacetat in Hexan bis 6% Ethylacetat in Hexan, sieht 284 mg 6-Benzyloxy-4-chlor-7-fluor-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 159–160°C.

MS 313,13 (M + H)⁺

Analyse für C₁₇H₁₀ClFN₂O

Berechnet: C, 65,15; H, 3,06; N, 8,82,

Gefunden: C, 65,29; H, 3,22; N, 8,96.

Referenzbeispiel 13

4-Chlor-7-fluor-6-hydroxy-3-chinolincarbonitril

[0049] Ein Gemisch aus 6-Benzyloxy-4-chlor-7-fluor-3-chinolincarbonitril (733 mg, 2,34 mmol) und 1 ml Thioanisol in 12 ml Trifluoressigsäure wird bei Rückfluss für 9 Stunden erhitzt, dann in vacuo konzentriert. Der Rückstand wird mit Eiswasser behandelt und dann durch die Zugabe von wässrigem Ammoniumhydroxid bis pH 9–10 basisch gemacht. Der sich ergebende Feststoff wird durch Filtration gesammelt und mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird mit 10% Methanol in Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wird mit dem Feststoff kombiniert, welcher anfänglich erhalten wurden, und dieses Material wird in 5% Methanol in Ethylacetat gelöst und auf Silicagel absorbiert. Reinigung durch Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gradienten aus Hexan, bis zu steigenden Mengen an Ethylacetat in Hexan bis 5% Methanol in Ethylacetat sieht 260 mg 4-Chlor-7-fluor-6-hydroxy-3-chinolincarbonitril vor, Fp. > 250°C.

MS 220,9 (M – H)–

Analyse für C₁₀H₄ClFN₂O

Berechnet: C, 53,96; H, 1,81; N, 12,58;

Gefunden: C, 54,23; H, 2,02; N, 12,06.

Referenzbeispiel 14

4-Chlor-6-ethoxy-7-fluor-3-chinolincarbonitril

[0050] Zu einem 0°C Gemisch aus 4-Chlor-7-fluor-6-hydroxy-3-chinolincarbonitril (185 mg, 0,83 mmol), Triphenylphosphin (392 mg, 1,49 mmol) und Ethanol (153 mg, 3,32 mmol) in 15 ml Tetrahydrofuran wird Diethylazodicarboxylat (260 mg, 1,80 mmol) zugegeben. Das Umsetzungsgemisch wird bei 0°C für 45 Minuten gehalten, dann bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Umsetzungsgemisch wird in vacuo konzentriert und durch Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gradienten aus 1% Ethylacetat in Hexan bis 5% Ethylacetat in Hexan gereinigt, was 4-Chlor-6-ethoxy-7-fluor-3-chinolincarbonitril vorsieht, Fp. 165–166°C.

MS 251,0 (M + H)+

Analyse für C₁₂H₈ClFN₂O

Berechnet: C, 57,50; H, 3,22; N, 11,18,

Gefunden: C, 57,24; H, 3,41; N, 11,09.

Referenzbeispiel 15

7-Fluor-6-methoxy-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3-chinolincarbonitril

[0051] Ein Gemisch aus 4-Chlor-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril (500 mg, 2,11 mmol), 3,4,5-Trimethoxyanilin (515 mg, 2,81 mmol) und Pyridinhydrochlorid (270 mg, 2,33 mmol) in 20 ml 2-Ethoxyethanol wird bei Rückfluss für 4 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Umsetzungsgemisch wird in wässriges Natriumbicarbonat gegossen und bei Raumtemperatur für 15 Minuten gerührt. Der Feststoff wird durch Filtration gesammelt und zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Pulverisierung des Rückstands mit Ethylacetat und Diethylether sieht 512 mg 7-Fluor-6-methoxy-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 215–217°C.

MS 384,10 (M + H)+

Analyse für C₂₀H₁₈Cl₂FN₃O₄·0,8H₂O

Berechnet: C, 60,39; H, 4,97; N, 10,56,

Gefunden: C, 60,75; H, 4,86; N, 10,16.

Referenzbeispiel 16

2-Fluor-1-(2-methoxyethoxy)-4-nitrobenzol

[0052] Ein Gemisch aus 2-Fluor-5-nitrophenol (10,0 g, 63,7 mmol), 2-Bromethylmethylether (15,0 g, 107,9 mmol) und Kaliumcarbonat (26,5 g, 192 mmol) in 40 ml N,N'-Dimethylformamid wird bei 70°C für 4 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt und auf Eis gegossen. Der Feststoff wird durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um 12,0 g 2-Fluor-1-(2-methoxyethoxy)-4-nitrobenzol vorzusehen, Fp. 62–63°C.

MS 216,02 (M + H)⁺
 Analyse für C₉H₁₀FNO₄
 Berechnet: C, 50,24; H, 4,68; N, 6,51,
 Gefunden: C, 50,24; H, 4,67; N, 6,49.

Referenzbeispiel 17

3-Fluor-4-(2-methoxyethoxy)anilin

[0053] Ein Gemisch aus 2-Fluor-1-(2-methoxyethoxy)-4-nitrobenzol (12,0 g, 55,7 mmol), Eisenpulver (10,3 g, 180 mmol) und Ammoniumchlorid (14,5 g, 270 mmol) in 170 ml Ethanol und 50 ml Wasser wird bei Rückfluss für 1,5 Stunden erhitzt, dann durch ein Kissen aus Diatomeenerde heiß filtriert, mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird auf Raumtemperatur gekühlt und die ausgefällten Feststoffe werden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wird zu einem kleinen Volumen konzentriert und zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert, um 9,45 g 3-Fluor-4-(2-methoxyethoxy)anilin als eine braune Flüssigkeit vorzusehen.

MS 186,13 (M + H)⁺
 Analyse für C₉H₁₂FNO₂·0,2 äquiv. H₂O
 Berechnet: C, 57,25; H, 6,62; N, 7,46,
 Gefunden: C, 57,55; H, 6,27; N, 7,50.

Referenzbeispiel 18

4-Chlor-7-fluor-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril

[0054] Dem Verfahren von Referenzbeispiel 4 folgend, sieht ein Gemisch aus 3-Fluor-4-(2-methoxyethoxy)anilin (6,39 g, 34,5 mmol) und Ethyl(ethoxymethylen)-cyanoacetat (5,84 g, 34,5 mmol) 7,62 g eines braunen Feststoffs vor. Dem Verfahren von Referenzbeispiel 5 folgend, wird dieser Feststoff zu 6,0 g 4-Chlor-7-fluor-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril umgewandelt, Fp. 130–138°C.

MS 281,02, 282,98 (M + H)⁺
 Analyse für C₁₃H₁₀ClFN₂O₂·0,1 äquiv. H₂O
 Berechnet: C, 55,27; H, 3,64; N, 9,92,
 Gefunden: C, 55,02; H, 3,64; N, 9,64.

Referenzbeispiel 19

4-({3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-7-fluor-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril

[0055] Ein Gemisch aus 4-Chlor-7-fluor-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril (2,72 g, 9,7 mmol), 3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]benzamid (US-4973599) (2,56 g, 10,6 mmol) und Pyridinhydrochlorid (1,2 g, 10,4 mmol) in 35 ml 2-Ethoxyethanol wird bei 110°C für 1,5 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt, mit Diethylether gesammelt und in gesättigtem Natriumbicarbonat suspendiert. Nach Rühren für 1,5 Stunden werden die Feststoffe durch Filtration gesammelt, um 2,92 g 4-({3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-7-fluor-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril vorzusehen, Fp. 265–270°C.

MS 484,05 (M + H)⁺
 Analyse für C₂₃H₁₉ClFN₅O₂S·1,7H₂O
 Berechnet: C, 53,69; H, 4,39; N, 13,61,
 Gefunden: C, 53,47; H, 4,11; N, 13,39.

Referenzbeispiel 20

4-({3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril

[0056] Dem Verfahren von Referenzbeispiel 19 folgend sieht ein Gemisch aus 4-Chlor-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril (2,30 g, 9,72 mmol), 3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]benzamid (US-4973599) (2,56 g, 10,6 mmol) und Pyridinhydrochlorid (1,2 g, 10,4 mmol) 3,00 g 4-({3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 290–294°C.

MS 440,20, 442,21, 443,22 (M + H)⁺

Analyse für $C_{21}H_{15}ClFN_5OS \cdot 0,4H_2O$
 Berechnet: C, 56,41; H, 3,56; N, 15,67,
 Gefunden: C, 56,63; H, 3,25; N, 15,28.

Referenzbeispiel 21

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-fluor-3-chinolincarbonitril

[0057] Dem Verfahren von Referenzbeispiel 8 folgend, sieht ein Gemisch aus 4-Chlor-6-ethoxy-7-fluor-3-chinolincarbonitril (197 mg, 0,78 mmol), 2,4-Dichlor-5-methoxyanilin (220 mg, 1,14 mmol) und Pyridinhydrochlorid (120 mg, 1,04 mmol) nach Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gradienten aus Dichlormethan bis 1% Methanol in Dichloromethan, 183 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-fluor-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 184–186°C.

MS 406,0 (M + H)

Analyse für $C_{19}H_{14}Cl_2FN_3O_2 \cdot 0,5H_2O$
 Berechnet: C, 54,96; H, 3,64; N, 10,12,
 Gefunden: C, 54,99; H, 3,59; N, 10,05.

Referenzbeispiel 22

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril

[0058] Ein Gemisch aus 4-Chlor-7-fluor-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril (1,00 g, 3,59 mmol), 2,4-Dichlor-5-methoxyanilin (727 mg, 3,77 mmol) und Pyridinhydrochlorid (620 mg, 5,34 mmol) in 18 ml 2-Ethoxyethanol wird bei 100–105°C für 2 Stunden erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und dann in eiskaltes gesättigtes Natriumbicarbonat gegossen. Die Feststoffe werden gesammelt, mit Wasser gewaschen und dann mit Methanol und Dichlormethan behandelt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat wird konzentriert. Der feste Rückstand wird mit Hexan aufgeschlämmt und die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt, um 1,15 g 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril vorzusehen, Fp. 170–172°C.

HRMS Theorie 436,06256; gefunden 436,06093 (M + H)+

Analyse für $C_{20}H_{16}Cl_2FN_3O_3 \cdot 0,4H_2O$
 Berechnet: C, 54,16; H, 3,81; N, 9,48,
 Gefunden: C, 53,90; H, 3,89; N, 9,36.

Referenzbeispiel 23

6-Benzyloxy-4-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril

[0059] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Referenzbeispiel 6 herzustellen, sieht Umsetzung von 6-Benzyloxy-4-hydroxy-7-fluor-3-chinolincarbonitril und 2-Methoxyethanol 6-Benzyloxy-4-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril in 86% Ausbeute vor, Fp. > 250°C.

MS 351,2 (M + H)+

Referenzbeispiel 24

6-Benzyloxy-4-chlor-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril

[0060] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Referenzbeispiel 12 herzustellen, sieht Umsetzung von 6-Benzyloxy-4-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril mit Phosphoroxchlorid 6-Benzyloxy-4-chlor-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril in 67% Ausbeute vor, Fp. 142–145°C.

MS 369,1 (M + H)+

Analyse für $C_{20}H_{17}ClN_2O_3$
 Berechnet: C, 65,13; H, 4,65; N, 7,60,
 Gefunden: C, 64,92; H, 4,90; N, 7,48.

Referenzbeispiel 25

4-Chlor-6-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbnitril

[0061] Ein Gemisch aus 6-Benzoyloxy-4-chlor-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbnitril (512 mg, 1,39 mmol) und 0,9 ml Thioanisol in 7,5 ml Trifluoressigsäure wird bei Rückfluss für 3 Stunden erhitzt, dann in vacuo konzentriert. Der Rückstand wird mit Eiswasser behandelt und dann durch die Zugabe von wässrigem Ammoniumhydroxid zu pH 9–10 basisch gemacht. Die sich ergebende Suspension wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Pulverisierung mit Diethylether sieht 302 mg 4-Chlor-6-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbnitril vor, Fp. 174–175°C.

MS 279,0 (M + H)⁺

Analyse für C₁₃H₁₁ClN₂O₃·0,8H₂O

Berechnet: C, 53,27; H, 4,33; N, 9,56,

Gefunden: C, 53,39; H, 4,36; N, 9,71.

Referenzbeispiel 26

6-Butoxy-4-chlor-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbnitril

[0062] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Referenzbeispiel 14 herzustellen, sieht Umsetzung von 4-Chlor-6-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbnitril mit Triphenylphosphin, Diethylazodicarboxylat und n-Butanol 6-Butoxy-4-chlor-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbnitril in 71% Ausbeute vor, Fp. 128–130°C.

MS 335,1 (M + H)⁺

Analyse für C₁₇H₁₉ClN₂O₃

Berechnet: C, 60,99; H, 5,72; N, 8,37,

Gefunden: C, 61,05; H, 5,82; N, 8,10.

Referenzbeispiel 27

4-Chlor-7-fluor-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-3-chinolincarbnitril

[0063] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Referenzbeispiel 14 herzustellen, sieht Umsetzung von 4-Chlor-7-fluor-6-hydroxy-3-chinolincarbnitril mit Triphenylphosphin, Diethylazodicarboxylat und 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin 4-Chlor-7-fluor-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-3-chinolincarbnitril in 57% Ausbeute vor. Eine analytische Probe wird durch präparative Dünnschichtchromatographie erhalten, eluierend mit 1% Methanol in Ethylacetat, Fp. 163–164°C.

MS 336,1 (M + H)⁺

Analyse für C₁₆H₁₅ClFN₃O₂·0,13 Ethylacetat

Berechnet: C, 57,15; H, 4,66; N, 12,10,

Gefunden: C, 57,03; H, 4,60; N, 11,96.

Referenzbeispiel 28

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-3-chinolincarbnitril

[0064] Dem Verfahren von Referenzbeispiel 8 folgend, sieht ein Gemisch aus 4-Chlor-7-fluor-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-3-chinolincarbnitril (136 mg, 0,41 mmol), 2,4-Dichlor-5-methoxyanilin (90,5 mg, 0,47 mmol) und Pyridinhydrochlorid (95 mg, 0,82 mmol) nach präparativer Dünnschichtchromatographie, eluierend mit 7% Methanol in Dichlormethan, 58 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-3-chinolincarbnitril vor, Fp. 166–168°C.

MS 488,9 (M – H)[–]

Analyse für C₂₃H₂₁Cl₂FN₄O₃

Berechnet: C, 56,22; H, 4,31; N, 11,40,

Gefunden: C, 55,91; H, 4,44; N, 11,10.

Referenzbeispiel 29

6-Methoxy-7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonitril

[0065] Ein Gemisch aus 200 mg (0,92 mmol) 7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonitril (Referenzbeispiel 24) und 551 mg (5,50 mmol) N-Methylpiperazin in 1 ml 1-Methyl-2-pyrrolidinon wird bei 90°C für 8 Stunden erhitzt, dann bei 105°C weitere 16 Stunden. Die Lösungsmittel werden in vacuo entfernt. Zum sich ergebenden öligen Rückstand wurden 2 ml Wasser und 5 ml Methanol zugegeben. Die Lösungsmittel werden wieder in vacuo entfernt. Das Rohprodukt wird durch Silicagel-Chromatographie unter Verwendung eines Gradienten aus Methylenchlorid/Methanol (9:1 bis 4:1) gereinigt, um 152 mg 6-Methoxy-7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonitril als gelben Feststoff zu ergeben, zerf. > 235°C.
¹HNMR (DMSO-d₆): δ 2,33 (s, 3H), 3,13 (breit s, 4H), 3,32 (breit s, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,98 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 12,43 (breit s, 1H).
 MS (ES, Negativionenmodus): m/z berechnet für C₁₆H₁₈N₄O₂: 298,1, gefunden: 297,2 (M – H)⁻.

Referenzbeispiel 30

Ethyl-2-[[{(1E)-(dimethylamino)methyliden]amino}-4-fluorbenzoat

[0066] Eine Suspension aus 2-Amino-4-fluorbenzoesäure (10,2 g, 65,8 mmol) und Dimethylformamid-diethylacetal (58 ml) wird bei Rückfluss für 6 Std. erhitzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gekühlt und in vacuo konzentriert. Das dunkle Öl wird durch ein Kissen aus wasserhaltigem Magnesiumsilicat passiert, eluierend mit Methylenchlorid, um 17,16 g Ethyl-2-[[{(1E)-(dimethylamino)methyliden]amino}-4-fluorbenzoat als ein rotes Öl vorzusehen.
 MS 239,1 (M + H)⁺
 Analyse für C₁₂H₁₅FN₂O₂·0,20H₂O
 Berechnet: C, 59,59; H, 6,42; N, 11,58,
 Gefunden: C, 59,84; H, 6,25; N, 11,29.

Referenzbeispiel 31

7-Fluor-4-hydroxychinolin-3-carbonitril

[0067] Zu einer Lösung aus 2,5 M n-Butyllithium in Tetrahydrofuran (53,6 ml, 134 mmol) in 54 ml Tetrahydrofuran bei –78°C wird tropfenweise eine Lösung aus Acetonitril (7,1 ml, 136 mmol) in 100 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach Rühren bei –78°C für 10 Min. wird eine Lösung aus Ethyl-2-[[{(1E)-(dimethylamino)methyliden]amino}-4-fluorbenzoat (14,5 g, 60,9 mmol) in 100 ml Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von 1,5 Std. zugegeben. Nach Rühren bei –78°C für 2 Std. darf sich die Umsetzungstemperatur langsam auf –10°C erwärmen. Das Gemisch wird dann auf –78°C gekühlt und Essigsäure (18,3 g, 305 mmol) wird tropfenweise zugegeben. Das Umsetzungsgemisch darf sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird für 3 Tage gerührt. Der Niederschlag wird durch Filtration gesammelt, mit Tetrahydrofuran, Wasser, Diethylether, Ethylacetat und dann zusätzlichem Diethylether gewaschen, um 7,95 g 7-Fluor-4-hydroxychinolin-3-carbonitril als einen von weiß abweichende Feststoff zu ergeben, Fp. > 250°C.
 MS 187,0 (M – H)⁻
 Analyse für C₁₀H₅FN₂O·0,20H₂O
 Berechnet: C, 62,63; H, 2,84; N, 14,61,
 Gefunden: C, 62,55; H, 2,71; N, 14,29.

Referenzbeispiel 32

4-Chlor-7-fluorchinolin-3-carbonitril

[0068] Ein Gemisch aus 7-Fluor-4-hydroxychinolin-3-carbonitril (2,02 g, 10,7 mmol) und ein paar Tropfen N,N-Dimethylformamid in 16,0 ml, Thionylchlorid wird bei Rückfluss für 1,5 Std. erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde in vacuo konzentriert und Toluol (20 ml) wird zugegeben und das Gemisch wird wieder in vacuo konzentriert, um 2,18 g 4-Chlor-7-fluorchinolin-3-carbonitril als einen gelben Feststoff zu ergeben, Fp. 163–165°C.
 MS 207,0 (M + H)⁺

Referenzbeispiel 33

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-3-chinolincarboximid

[0069] Dem Verfahren von Referenzbeispiel 8 folgend, sieht ein Gemisch aus 4-Chlor-7-fluor-3-chinolincarboximid (2,10 g, 10,2 mmol), 2,4-Dichlor-5-methoxyanilin (2,15 g, 11,2 mmol) und Pyridinhydrochlorid (1,18 g, 10,2 mmol) 1,78 g 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-3-chinolincarboximid vor, Fp. 199–201°C.

MS 360,0 (M – H)–

Analyse für $C_{17}H_{10}Cl_2FN_3O \cdot 0,4H_2O$

Berechnet: C, 55,28; H, 2,95; N, 11,38,

Gefunden: C, 55,45; H, 2,98; N, 11,13.

Referenzbeispiel 34

7-(2-Methoxyethoxy)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboximid

[0070] Ein Gemisch aus Natriumhydrid (500 mg, 12,5 mmol) und 7-Fluor-4-hydroxychinolin-3-carboximid (1,30 g, 6,9 mmol) in 2-Methoxyethanol (30 ml) wird bei Rückfluss über Nacht erhitzt. Zusätzliches Natriumhydrid (250 mg, 6,25 mmol) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei Rückfluss über Nacht erhitzt. Zusätzliches Natriumhydrid (250 mg, 6,25 mmol) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei Rückfluss für 8 Stunden erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und zwischen Ethylacetat und gesättigtem Natriumbicarbonat aufgeteilt. Die basische Schicht wird mit wässrigem HCl gesäuert und der sich ergebende Feststoff wird durch Filtration gesammelt, um 1,05 g 7-(2-Methoxyethoxy)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboximid als weißen Feststoff zu ergeben, Fp. > 250°C.

MS 243,1 (M – H)–

Analyse für $C_{13}H_{12}N_2O_3 \cdot 0,25H_2O$

Berechnet: C, 62,77; H, 5,07; N, 11,26,

Gefunden: C, 62,53; H, 4,68; N, 11,22.

Referenzbeispiel 35

4-Chlor-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carboximid

[0071] Dem Verfahren von Referenzbeispiel 32 folgend, sehen 7-(2-Methoxyethoxy)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboximid (800 mg, 3,28 mmol), Thionylchlorid und eine katalytische Menge an N,N-Dimethylformamid 748 mg 4-Chlor-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carboximid als einen von weiß abweichenden festen Feststoff vor, Fp. 143–145°C.

MS 263,2 (M + H)+

Referenzbeispiel 36

4-Chlor-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-chinolin-3-carboximid

[0072] Ein Umsetzungsgemisch aus 0,3 g (1,01 mmol) 6-Methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carboximid in 5 ml Phosphoroxychlorid wird bei 105°C für 45 Minuten erhitzt. Nach Kühlen wird das Gemisch in vacuo zu Trockenheit konzentriert, um einen braunen Feststoff zu ergeben. Zu diesem werden 5 ml Toluol zugegeben und die Lösung wird wieder zu Trockenheit konzentriert. Eine eisgekühlte, gesättigte wässrige Natriumcarbonat-Lösung wird tropfenweise zum Rückstand zugegeben. Dieses Gemisch wird mit 5 × 25 ml eines 95:5 Gemisches aus Methylenchlorid/Methanol extrahiert. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Magnesiumsulfat wird durch Filtration entfernt und Lösungsmittel wird in vacuo entfernt, um 0,255 g 4-Chlor-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-chinolin-3-carboximid als gelben Feststoff vorzusehen, Fp. 177–179°C.

MS (ES, Positivionenmodus): m/z berechnet für $C_{16}H_{17}ClN_4O$: 316,1, gefunden: 317,0 (M + H)+.

Analyse für $C_{16}H_{17}ClN_4O \cdot 0,1H_2O$

Berechnet: C, 60,32; H, 5,36; N, 17,59,

Gefunden: C, 60,00; H, 5,35; N, 17,82.

[0073] Die folgenden Referenzbeispiele 37–41 werden analog durch das Verfahren von Referenzbeispiel 8 und dem entsprechenden substituierten Anilin erhalten.

Referenzbeispiel 37

4-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxychinolin-3-carbonitril

Fp. 226–229°C; Massenspektrum 362,0 (ES+)

Referenzbeispiel 38

4-[(2,4-Dimethyl-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxychinolin-carbonitril

Fp. 152–153°C; Massenspektrum 350,0 (ES+)

Referenzbeispiel 39

4-[(2-Chlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxychinolin-3-carbonitril

Fp. 237°C zerf.; Massenspektrum 356,0 (ES–)

Referenzbeispiel 40

7-Fluor-6-methoxy-4-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-chinolin-3-carbonitril

Fp. 169–171°C; Massenspektrum 338,0 (ES+)

Referenzbeispiel 41

4-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxychinolin-3-carbonitril

Fp. 184–185°C; Massenspektrum 320,1 (ES–)

Referenzbeispiel 42

4-Chlor-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril

[0074] Ein Gemisch aus 7-Fluor-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitril (1,5 g, 6,9 mmol) und (1-Methylpiperidin-4-yl)methanol (1,8 g, 13,7 mmol) (WO-200471212) und einer 60% Dispersion in Mineralöl aus Natriumhydrid (0,8 g, 34,4 mmol) wird bei 110°C für 2 Stunden erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wird mit Methanol gelöscht, konzentriert und mit Toluol azeotropiert, um 2,25 g eines braunen Feststoffs zu ergeben. Ein Gemisch aus diesem Feststoff und Phosphoroxychlorid (15 ml, 159 mmol) wird bei Rückfluss für 30 Minuten erhitzt, dann in vacuo konzentriert. Der Rückstand wird zwischen wässrigem Natriumbicarbonat und Methylchlorid aufgeteilt. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und auf Silicagel konzentriert. Reinigung durch Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gradienten aus 1:9 Methanol:Methylchlorid bis 0,05:1:5 Triethylamin:Methanol:Methylchlorid sah 1,6 g 4-Chlor-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril vor, Fp. 166–168°C.

MS 346 (M + H)⁺Analyse für C₁₈H₂₀ClN₃O₂·1HCl + 0,5H₂O

Berechnet: C, 54,72; H, 5,54; N 10,50,

Gefunden: C, 54,72; H, 6,07; N 10,05.

Beispiel 1

7-(2-Butinyloxy)-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-3-chinolincarbonitril

[0075] Ein Gemisch aus 2-Butin-1-ol (2,02 g, 28,8 mmol) und Natrium (65 mg, 1,53 mmol) wird bei 120°C für 20 Minuten erhitzt. 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril (150 mg, 0,38 mmol) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 120°C über Nacht erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Umsetzungsgemisch wird zu Wasser zugegeben und mit Essigsäure gesäuert. Die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt und durch Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gradienten aus 3:7 Ethylacetat:Hexan bis 1:1 Ethylacetat: Hexan gereinigt, um 116 mg 7-(2-Butinyloxy)-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-3-chinolincarbonitril vorzusehen, Fp. 193–197°C.

MS 442,1 (M + H)⁺
 Analyse für C₂₂H₁₇Cl₂N₃O₃
 Berechnet: C, 59,74; H, 3,87; N, 9,50,
 Gefunden: C, 59,65; H, 3,75; N, 9,30.

Beispiel 2

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy)-6-methoxy-3-chinolincar-
 bonitril

[0076] Ein Gemisch aus Natrium (48 mg, 2,1 mmol) in 2 ml 3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropanol wird bei 100°C für 20 Minuten erhitzt. 4-(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincar-
 bonitril (200 mg, 0,51 mmol) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 100°C für 7 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Umsetzungsgemisch wird zwischen gesättigtem Natriumbicarbonat und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, fil-
 triert und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit 1:1 He-
 xan:Ethylacetat gereinigt, um 58 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-
 propoxy)-6-methoxy-3-chinolincar-
 bonitril vorzusehen, Fp. 178–180°C.
 HRMS Theorie 503,16113; gefunden 503,16112 (M + H)⁺
 Analyse für C₂₅H₂₈Cl₂N₄O₃·1,2H₂O
 Berechnet: C, 57,19; H, 5,84; N, 10,67,
 Gefunden: C, 57,27; H, 6,19; N, 10,49.

Beispiel 3

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[3-(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)propoxy]-6-methoxy-3-chinolin-
 carbonitril

[0077] Ein Gemisch aus Natrium (48 mg, 2,1 mmol) in 2 ml 3-(1,1-Dioxothiomorpholinyl)-1-propanol
 (WO-20047212) wird bei 100°C für 1 Stunde erhitzt. 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-metho-
 xy-3-chinolincar-
 bonitril (200 mg, 0,51 mmol) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 100°C für
 4 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Umsetzungsgemisch wird in gesättigtes Natriumbi-
 carbonat gegossen und die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt. Der Rückstand wird durch Blitz-Säu-
 lenchromatographie, eluierend mit 5% Methanol in Dichlormethan gereinigt, um 88 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-me-
 thoxyphenyl)amino]-7-[3-(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)propoxy]-6-methoxy-3-chinolincar-
 bonitril vorzusehen,
 Fp. 118–120°C.
 HRMS Theorie 565,10735; gefunden 565,10674 (M + H)⁺
 Analyse für C₂₅H₂₆Cl₂N₄O₅S·1,1H₂O
 Berechnet: C, 51,30; H, 4,86; N, 9,57,
 Gefunden: C, 51,11; H, 4,70; N, 9,26.

Beispiel 4

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-{2-[2-(1-piperazinyl)ethoxy]ethoxy}-3-chinolincar-
 bonitril

[0078] Ein Gemisch aus Natrium (50 mg, 2,2 mmol) in 1 ml 2-[2-(1-Piperazinyl)ethoxy]ethanol wird bei 120°C
 für 2 Stunden erhitzt. 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincar-
 bonitril (150 mg,
 0,38 mmol) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 140–145°C für 2 Stunden erhitzt, dann auf
 Raumtemperatur gekühlt. Das Umsetzungsgemisch wird zwischen gesättigtem Natriumbicarbonat und Ethyl-
 acetat aufgeteilt. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzent-
 riert. Der Rückstand wird durch Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gradienten aus 3% Metha-
 nol in Dichlormethan bis 1% Ammoniumhydroxid und 30% Methanol in Dichlormethan gereinigt, gefolgt von
 Umkristallisation aus Aceton und Hexan, um 124 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-metho-
 xy-7-{2-[2-(1-piperazinyl)-
 ethoxy]ethoxy}-3-chinolincar-
 bonitril vorzusehen, Fp. 88–90°C.
 MS 273,4, 274,2
 Analyse für C₂₆H₂₉Cl₂N₅O₄·1,5H₂O·0,2 Aceton
 Berechnet: C, 54,60; H, 5,70; N, 11,97,
 Gefunden: C, 54,68; H, 5,75; N, 11,76.

Beispiel 5

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-thienylmethoxy)-3-chinolincarboximid

[0079] Zu einem Gemisch aus Natriumhydrid (37 mg, 1,54 mmol) in 3 ml Dimethylsulfoxid wird 2-Thiophenmethanol (48 mg, 0,42 mmol) zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur für 45 Minuten gerührt. 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarboximid (150 mg, 0,38 mmol) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 100°C über Nacht erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Umsetzungsgemisch wird in gesättigtes Natriumbicarbonat gegossen und die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt. Reinigung durch Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit 1:1 Hexan:Ethylacetat, sieht 61 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-thienylmethoxy)-3-chinolincarboximid vor, Fp. 194–196°C.

MS 485,9, 488,0 (M + H)⁺

Analyse für C₂₃H₁₇Cl₂N₃O₃S

Berechnet: C, 56,80; H, 3,52; N, 8,64,

Gefunden: C, 56,71; H, 3,74; N, 8,46.

Beispiel 6

7-Benzoyloxy-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-3-chinolincarboximid

[0080] Zu einem Gemisch aus Natriumhydrid (122 mg, 3,04 mmol) in 6 ml Dimethylsulfoxid wird Benzylalkohol (91 mg, 0,84 mmol) zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur für 40 Minuten gerührt. 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarboximid (300 mg, 0,76 mmol) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 100°C für 3 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt und darf über Nacht rühren. Das Umsetzungsgemisch wird in gesättigtes Natriumbicarbonat gegossen und die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt. Reinigung durch Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit 10% Ethylacetat in Dichlormethan, sieht 267 mg 7-Benzoyloxy-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-3-chinolincarboximid vor, Fp. 198–200°C.

HRMS Theorie 480,08763; gefunden 480,08725 (M + H)⁺

Analyse für C₂₅H₁₉Cl₂N₃O₃

Berechnet: C, 62,51; H, 3,99; N, 8,75,

Gefunden: C, 62,31; H, 4,20; N, 8,70.

Beispiel 7

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-ethylsulfanyl-6-methoxy-3-chinolincarboximid

[0081] Zu einem Gemisch aus Natriumhydrid (82 mg, 2,04 mmol) in 6 ml Tetrahydrofuran wird Ethanthiol (77 mg, 1,12 mmol) in 6 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Das Umsetzungsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Eine Lösung aus 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarboximid (200 mg, 0,51 mmol) in 7 ml Tetrahydrofuran wird durch eine Spritze zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 70°C für 5 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Umsetzungsvolumen wird durch Konzentration in vacuo verringert und dann zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die wässrige Schicht wird mit zusätzlichem Ethylacetat extrahiert und die organischen Schichten werden vereinigt und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitz-Säulenchromatographie gereinigt, eluierend mit einem Gradienten aus 10% bis 30% Ethylacetat in Hexan, um 154 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-ethylsulfanyl-6-methoxy-3-chinolincarboximid vorzusehen, Fp. 212–214°C.

HRMS Theorie 434,04913; gefunden 434,04989 (M + H)⁺

HRMS Theorie 867,09098; gefunden 867,09317 (2M + H)⁺

Analyse für C₂₅H₁₉Cl₂N₃O₃·0,3H₂O

Berechnet: C, 54,62; H, 4,03; N, 9,56,

Gefunden: C, 54,32; H, 4,06; N, 9,50.

Beispiel 8

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-phenylsulfanyl-3-chinolincarboximid

[0082] Ein Gemisch aus Natriumthiophenoxid (181 mg, 1,37 mmol) und 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-phenylsulfanyl-3-chinolincarboximid

nyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril (100 mg, 0,27 mmol) in 3 ml Tetrahydrofuran wird bei Rückfluss über Nacht erhitzt. N-Methylpyrrolidon (2 ml) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 120°C für 1 Stunde, dann bei 140°C für 45 Min. erhitzt. Zusätzliche 100 mg Natriumthiophenol werden zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 140°C für 3 Stunden erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wird zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitz-Säulenchromatographie gereinigt, eluierend mit 1:4 Ethylacetat:Hexan, um 36 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-phenylsulfanyl-3-chinolincarbonitril vorzusehen, Fp. 220–222°C.

MS 481,7, 483,7 (M + H)⁺

Analyse für C₂₄H₁₇Cl₂N₃O₂S

Berechnet: C, 54,62; H, 4,03; N, 9,56,

Gefunden: C, 54,32; H, 4,06; N, 9,50.

Beispiel 9

4-Cyclopentylamino-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril

[0083] Ein Gemisch aus 4-Cyclopentylamino-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril (150 mg, 0,53 mmol) und Natriumhydrid (53 mg, 2,21 mmol) in 1,6 ml 2-Methoxyethanol wird bei Rückfluss für 30 Minuten erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Umsetzungsgemisch wird zwischen wässrigem Natriumbicarbonat und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie, eluierend mit 5% Methanol in Dichlormethan, gefolgt von Pulverisierung mit Methanol und Diethylether, sieht 95 mg 4-Cyclopentylamino-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 87–90°C.

MS 342,23 (M + H)⁺

Analyse für C₁₉H₂₃N₃O₃-0,20H₂O

Berechnet: C, 65,12; H, 6,90; N, 11,99,

Gefunden: C, 64,88; H, 6,88; N, 12,13.

Beispiel 10

4-Butylamino-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril

[0084] Ein Gemisch aus 4-Butylamino-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril (150 mg, 0,55 mmol) und Natriumhydrid (55 mg, 2,29 mmol) in 1,7 ml 2-Methoxyethanol wird bei Rückfluss für 30 Minuten erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Umsetzungsgemisch wird zwischen wässrigem Natriumbicarbonat und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie, eluierend mit 5% Methanol in Dichlormethan, gefolgt von Pulverisierung mit Ethylacetat, sieht 135 mg 4-Butylamino-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 99–102°C.

MS 330,24 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,94 (t, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,70–3,78 (m, 4H), 4,23 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,31 (s, 1H).

Beispiel 11

7-Benzylthio-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-3-chinolincarbonitril

[0085] Ein Gemisch aus Natriumhydrid (169 mg, 4,2 mmol), Benzylmercaptan (145 mg, 1,2 mmol) und 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril (250 mg, 0,64 mmol) in 1 ml Tetrahydrofuran wird bei 70°C für 1 Stunde erhitzt, dann bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 1 ml Dimethylsulfoxid wird eine Lösung erhalten. Zusätzliche Mengen an Natriumhydrid und Benzylmercaptan werden zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 100°C erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wird zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie, eluierend mit 1:2 Ethylacetat:Hexan gereinigt, um 150 mg 7-Benzylthio-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-3-chinolincarbonitril vorzusehen, Fp. 123–125°C.

MS 494,03 (M – H)[–]

Analyse für C₂₅H₁₉Cl₂N₃O₂S-0,5H₂O

Berechnet: C, 59,40; H, 3,99; N, 8,31,

Gefunden: C, 59,45; H, 3,98; N, 8,12.

Beispiel 12

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(pyridin-4-yloxy)-3-chinolincarbonitril

[0086] Ein Gemisch aus Natriumhydrid (128 mg, 3,2 mmol) und 4-Hydroxypyridin (750 mg, 7,89 mmol) in 5 ml N,N'-Dimethylformamid wird bei 100°C für 1 Stunde erhitzt. 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril (200 mg, 0,51 mmol) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 130°C für 2 Stunden erhitzt. Zusätzliche 21 mg Natriumhydrid werden zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 130°C für zusätzliche 30 Minuten erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wird zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wird durch Erhitzen mit Methanol und Dichlormethan gereinigt, um 130 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(pyridin-4-yloxy)-3-chinolincarbonitril vorzusehen, Fp. 267–269°C.

MS 467,11 (M + H)⁺

Analyse für C₂₃H₁₆Cl₂N₄O₃·0,2 Ethylacetat

Berechnet: C, 58,89; H, 3,33; N, 11,55,

Gefunden: C, 58,84; H, 3,41; N, 11,60.

Beispiel 13

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethoxy]-3-chinolincarbonitril

[0087] Ein Gemisch aus Natriumhydrid (128 mg, 3,2 mmol) und 1-Methyl-4-piperidinethanol (180 mg, 1,25 mmol) [EP-0581538] in 5 ml N,N'-Dimethylformamid wird bei 110°C für 1 Stunde erhitzt. 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril (200 mg, 0,51 mmol) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 135°C für 5 Stunden erhitzt. Über die nächsten 4 Stunden werden zusätzliche 128 mg Natriumhydrid zum Umsetzungsgemisch bei 130°C zugegeben. Das Umsetzungsgemisch wird zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie, eluierend mit 20% Methanol in Dichlormethan gereinigt, um 105 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethoxy]-3-chinolincarbonitril vorzusehen, Fp. 190–191°C.

MS 515,19 (M + H)⁺

Analyse für C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃·1,0H₂O

Berechnet: C, 58,53; H, 5,67; N, 10,50,

Gefunden: C, 58,65; H, 5,57; N, 10,34.

Beispiel 14

4-[2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-methoxyethoxy]-3-chinolincarbonitril

[0088] Ein Gemisch aus Natrium (118 mg, 5,11 mmol) und 2-Methoxyethanol (5 ml) wird bei 120–130°C für 3 Stunden erhitzt. 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril (500 mg, 1,28 mmol) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 120–125°C für 1 Stunde erhitzt. Die Temperatur des Umsetzungsgemisches wird auf 140–150°C erhöht und diese Temperatur wird für 2,5 Stunden gehalten. Das Umsetzungsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und mit eiskaltem wässrigen Natriumbicarbonat verdünnt. Der Feststoff wird durch Filtration gesammelt, mit Wasser und Hexan gewaschen. Reinigung durch Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit 2% Methanol in Dichlormethan sieht 550 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-methoxyethoxy]-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 210–212°C.

MS 448,2 (M + H)⁺

Analyse für C₂₁H₁₉Cl₂N₃O₄

Berechnet: C, 56,26; H, 4,27; N, 9,37,

Gefunden: C, 56,02; H, 4,16; N, 9,12.

Beispiel 15

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(1-methyl-3-piperidinyl)methoxy]-3-chinolincarbo-
nitril

[0089] Zu einer Lösung aus 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbo-
nitril (250 mg, 0,64 mmol) und 1-Methylpiperidin-3-methanol (165 mg, 1,28 mmol) in 6 ml N,N'-Dimethylformamid
bei 135°C wird Natriumhydrid (92 mg, 3,8 mmol) in Portionen zugegeben. Nach 1 Stunde werden zusätzliche
92 mg Natriumhydrid zum Umsetzungsgemisch bei 135°C zugegeben. Nach 30 Minuten wird das Umset-
zungsgemisch in gesättigtes Natriumbicarbonat gegossen. Nach Rühren für 15 Minuten wird der Feststoff
durch Filtration gesammelt. Der Rückstand wird durch Blitz-Säulenchromatographie gereinigt, eluierend mit ei-
nem Gradienten aus 5% Methanol in Dichlormethan bis 1% Ammoniumhydroxid in 10% Methanol in Dichlor-
methan. Nach einer zusätzlichen Reinigung durch Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gradien-
ten aus 5% Methanol in Dichlormethan bis 25% Methanol in Dichlormethan, wird 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxy-
phenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(1-methyl-3-piperidinyl)methoxy]-3-chinolincarbo- nitril erhalten, Fp.
176–178°C.

MS 499,09 (M – H)–

Analyse für $C_{25}H_{26}Cl_2N_4O_3 \cdot 0,3H_2O$

Berechnet: C, 59,25; H, 5,29; N, 11,06,

Gefunden: C, 59,18; H, 5,20; N, 10,91.

Beispiel 16

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(1-methyl-4-piperidinyl)methoxy]-3-chinolincarbo-
nitril

[0090] Zu einer Lösung aus 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbo-
nitril (600 mg, 1,53 mmol) und 1-Methylpiperidin-4-methanol (395 mg, 3,06 mmol) (WO-20047212) in 10 ml N,N'-Di-
methylformamid bei 135°C wird Natriumhydrid (362 mg, 9,06 mmol) in Portionen zugegeben. Nach 45 Minuten
wird das Umsetzungsgemisch in gesättigtes Natriumbicarbonat gegossen. Nach Rühren für 15 Minuten wird
der Feststoff durch Filtration gesammelt. Der Rückstand wird durch Blitz-Säulenchromatographie, eluierend
mit einem Gradienten aus 5% Methanol in Dichlormethan bis 25% Methanol in Dichlormethan gereinigt. Pul-
verisierung mit Diethylether sieht 396 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(1-me-
thyl-4-piperidinyl)methoxy]-3-chinolincarbo- nitril vor, Fp. 200–202°C.

MS 501,3 (M + H)+

Analyse für $C_{25}H_{26}Cl_2N_4O_3 \cdot 0,8H_2O$

Berechnet: C, 58,21; H, 5,39; N, 10,86,

Gefunden: C, 58,19; H, 5,23; N, 10,67.

Beispiel 17

6-Methoxy-7-[2-methoxyethoxy]-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3-chinolincarbo- nitril

[0091] Ein Gemisch aus Natriumhydrid (80 mg, 2,0 mmol) und 6-Methoxy-7-fluor-4-[(3,4,5-tri-methoxyphe-
nyl)amino]-3-chinolincarbo- nitril (203 mg, 0,53 mmol) in 2-Methoxyethanol (6 ml) wird bei Rückfluss für 2 Stun-
den erhitzt. Zusätzliches Natriumhydrid (80 mg, 2,0 mmol) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird
bei Rückfluss für 4 Stunden erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und zwischen
Ethylacetat und gesättigtem Natriumbicarbonat aufgeteilt. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat
getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Pulverisierung des Rückstands mit Ethylacetat und Diethylether
sieht 178 mg 6-Methoxy-7-[2-methoxyethoxy]-4-[(3,4,5-Trimethoxyphenyl)amino]-3-chinolincarbo- nitril vor, Fp.
188–190°C.

MS 440,22 (M + H)+

Analyse für $C_{23}H_{25}N_3O_6 \cdot 1,0H_2O$

Berechnet: C, 60,38; H, 5,95; N, 9,19,

Gefunden: C, 60,44; H, 5,98; N, 9,15.

Beispiel 18

6-Methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3-chinolincarbonitril

[0092] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Beispiel 15 herzustellen, sehen 6-Methoxy-7-fluor-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3-chinolincarbonitril (230 mg, 0,60 mmol) und 1-Methylpiperidin-3-methanol (200 mg, 1,55 mmol) nach Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gradienten aus 3:1 Ethylacetat:Methanol bis 2% wässriges Ammoniumhydroxid in 3:1 Ethylacetat:Methanol, 143 mg 6-Methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3-chinolincarbonitril vor, Fp. erweicht bei 65°C.

MS 493,26 (M + H)⁺

Analyse für C₂₇H₃₂N₄O₅·2,5H₂O

Berechnet: C, 60,32; H, 6,94; N, 10,42,

Gefunden: C, 60,28; H, 6,71; N, 10,35.

Beispiel 19

4-({3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-6-methoxy-7-[2-(2-methoxy)ethoxy]-3-chinolincarbonitril

[0093] Ein Gemisch aus Natrium (78 mg, 3,4 mmol) in 2 ml 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol wird bei 100°C für 1 Stunde erhitzt. 4-({3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-7-fluor-6-methoxy-3-chinolincarbonitril (300 mg, 0,68 mmol) wird zugegeben und das Umsetzungsgemisch wird bei 140°C für 3,5 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Umsetzungsgemisch wird in gesättigtes Natriumbicarbonat gegossen und die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen. Reinigung durch Blitz-Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gradienten aus 2% Methanol in Dichlormethan bis 3% Methanol in Dichlormethan, gefolgt von Umkristallisation aus Aceton und Hexan, sieht 262 mg 4-({3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-6-methoxy-7-[2-(2-methoxy)ethoxy]-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 222–224°C.

MS 540,35, 542,39 (M + H)⁺

Analyse für C₂₆H₂₆ClN₅O₄S·0,5H₂O

Berechnet: C, 56,87; H, 4,96; N, 12,76,

Gefunden: C, 56,75; N, 4,78; N, 12,72.

Beispiel 20

4-({3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-7-[3-(dimethylamino)propoxy]-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril

[0094] Dem Verfahren von Beispiel 19 folgend, sehen 4-({3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-7-fluor-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril (300 mg, 0,62 mmol) und 2 ml 3-Dimethylamino-1-propanol (115 mg) 4-({3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-7-[3-(dimethylamino)propoxy]-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 194–203°C.

MS 567,31 (M + H)⁺, 284,16 (M + 2H)²⁺

Analyse für C₂₈H₃₁ClN₆O₃S·1,4H₂O

Berechnet: C, 56,77; H, 5,75; N, 14,19,

Gefunden: C, 56,61; H, 5,35; N, 13,90.

Beispiel 21

4-({3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-7-[3-(4-ethyl-1-piperazinyl)propoxy]-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril

[0095] Dem Verfahren von Beispiel 15 folgend, sehen 4-({3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-7-fluor-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril (300 mg, 0,62 mmol) und 1-Ethyl-4-(3-hydroxypropyl)piperazin (540 mg, 3,1 mmol) 155 mg 4-({3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-7-[3-(4-ethyl-1-piperazinyl)propoxy]-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 188–190°C.

MS 318,68 (M + 2H)²⁺

Analyse für $C_{32}H_{38}ClN_7O_3S-1,0H_2O$
 Berechnet: C, 58,74; H, 6,16; N, 14,99,
 Gefunden: C, 58,84; H, 5,91; N, 14,73.

Beispiel 22

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-[2-methoxyethoxy]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]3-chinolincarbonsäureamid

[0096] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Beispiel 15 herzustellen, sehen 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-[2-methoxyethoxy]-3-chinolincarbonsäureamid (300 mg, 0,69 mmol) und 1-Methylpiperidin-4-methanol (178 mg, 1,38 mmol) nach präparativer Dünnschichtchromatographie, eluierend mit 20% Methanol in Ethylacetat, 165 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-[2-methoxyethoxy]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-3-chinolincarbonsäureamid vor, Fp. 153–155°C.

MS 545,19 (M + H)⁺

Analyse für $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_4-0,7H_2O$
 Berechnet: C, 58,11; H, 5,67; N, 10,04,
 Gefunden: C, 58,04; H, 5,74; N, 9,99.

Beispiel 23

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-(2-methoxyethoxy)3-chinolincarbonsäureamid

[0097] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Beispiel 17 herzustellen, sehen 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-fluor-3-chinolincarbonsäureamid (138 mg, 0,34 mmol) und 2-Methoxyethanol 105 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-(2-methoxyethoxy)3-chinolincarbonsäureamid vor, Fp. 215–217°C.

MS 462,1 (M + H)⁺

Analyse für $C_{22}H_{31}Cl_2N_3O_4-0,3H_2O$
 Berechnet: C, 56,49; H, 4,66; N, 8,99,
 Gefunden: C, 56,59; H, 4,64; N, 8,95.

Beispiel 24

6-Butoxy-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonsäureamid

[0098] Ein Gemisch aus 6-Butoxy-4-chlor-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonsäureamid (184 mg, 0,55 mmol), 2,4-Dichlor-5-methoxyanilin (127 mg, 0,66 mmol) und Pyridinhydrochlorid (76 mg, 0,66 mmol) in 5 ml 2-Ethoxyethanol wird bei 120°C für 7 Stunden erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und in vacuo konzentriert. Diethylether wird zum Rückstand zugegeben und die Feststoffe werden gesammelt und in gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat suspendiert. Nach Rühren für 1 Stunde werden die Feststoffe durch Filtration gesammelt und mit Wasser gewaschen. Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie, eluierend mit 7% Methanol in Dichlormethan, sieht 93 mg 6-Butoxy-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonsäureamid vor, Fp. 166–167°C.

MS 488,0 (M – H)[–]

Analyse für $C_{24}H_{25}Cl_2N_3O_4-0,5H_2O$
 Berechnet: C, 57,72; H, 5,25; N, 8,41,
 Gefunden: C, 57,67; H, 4,93; N, 8,49.

Beispiel 25

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethoxy)3-chinolincarbonsäureamid

[0099] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Beispiel 15 herzustellen, sehen 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-fluor-3-chinolincarbonsäureamid (250 mg, 0,64 mmol) und Tetrahydropyran-2-methanol 177 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethoxy)-3-chinolincarbonsäureamid vor, Fp. 193–196°C.

MS 485,9 (M – H)[–]

Analyse für $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O_4$
 Berechnet: C, 59,03; H, 4,75; N, 8,60,

Gefunden: C, 59,06; H, 4,84; N, 8,39.

Beispiel 26

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-3-chinolincarbonitril

[0100] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Beispiel 15 herzustellen, sehen 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-3-chinolincarbonitril (102 mg, 0,21 mmol) und 2-Methoxyethanol 86 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 158–159°C.

MS 544,9 (M – H)–

Analyse für $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_5 \cdot 1,3H_2O$

Berechnet: C, 54,70; H, 5,40; N, 9,81,

Gefunden: C, 54,57; H, 5,24; N, 9,79.

Beispiel 27

4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-phenylamino]-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-chinolin-3-carbonitril

[0101] Ein Gemisch aus 200 mg (0,455 mmol) 4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-phenylamino]-7-fluor-6-methoxychinolin-3-carbonitril (Referenzbeispiel 20) und 273 mg (2,73 mmol) N-Methylpiperazin in 1 ml 1-Methyl-2-pyrrolidinon wurde bei 105°C für 16 Stunden erhitzt. Die Lösungsmittel werden in vacuo entfernt. Eine 10 ml Portion Wasser wird zum Rückstand zugegeben, aus welchem ein gelbbrauner Feststoff ausfällt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen in vacuo wird der Feststoff in Ethylacetat suspendiert und für 1 Stunde gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und in vacuo getrocknet, um 0,175 g 4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-phenylamino]-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-chinolin-3-carbonitril als einen gelben Feststoff vorzusehen, Fp. 270–272°C.

1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,24 (s, 3H), 3,19 (breit s, 4H), 3,32 (breit s, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,58 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,5 Hz, J = 6,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,37 (d, J = 1,8 Hz), 7,53 (d, J = 0,6 Hz), 7,60 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,52 (s, 1H).

MS (ES, Negativionenmodus): m/z berechnet für $C_{26}H_{26}ClN_7OS$: 519,2, gefunden: 518,3 (M – H)–

Analyse für $C_{26}H_{26}ClN_7OS \cdot 1,0H_2O$

Berechnet: C, 58,04; H, 5,25; N, 18,22

Gefunden: C, 58,16; H, 4,94; N, 17,95.

Beispiel 28

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propyl]amino]chinolin-3-carbonitril

[0102] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Beispiel 27 herzustellen, werden 250 mg (0,64 mmol) 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-6-methoxychinolin-3-carbonitril mit 600 mg (3,80 mmol) 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)propylamin in 2 ml 1-Methyl-2-pyrrolidinon bei 105°C für 18 Stunden umgesetzt, um 130 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propyl]amino]chinolin-3-carbonitril als weißen Feststoff zu ergeben, Fp. 122–124°C.

MS (ES, Positivionenmodus): m/z berechnet für $C_{27}H_{31}Cl_2N_5O$: 573,2, gefunden: 528,2 (M + H) $^+$.

Analyse für $C_{27}H_{21}Cl_2N_5O$

Berechnet: C, 61,36; H, 5,91; N, 13,25,

Gefunden: C, 60,96; H, 5,76; N, 12,90.

Beispiel 29

4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-phenylamino]-7-[[3-(dimethyl)aminopropyl]amino]-6-methoxychinolin-3-carbonitril

[0103] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Beispiel 27 herzustellen, werden 150 mg (0,34 mmol) 4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-phenylamino]-7-fluor-6-methoxychinolin-3-carbonitril mit 209 mg (2,05 mmol) N,N-Dimethyl-1,3-propandiamin in 1 ml 1-Methyl-2-pyrrolidinon bei 105°C für 16 Stunden

umgesetzt,

um

99

mg

4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-phenylamino]-7-[[3-(dimethylamino)propyl]amino]-6-methoxychinolin-3-carbonitril als gelbbraunen Feststoff zu ergeben, Fp. 198–200°C.

MS (ES, Positivionenmodus): m/z berechnet für $C_{26}H_{28}ClN_7OS$: 521,2, gefunden: 522,4 (M + H)⁺.

Analyse für $C_{26}H_{28}ClN_7OS \cdot 0,75H_2O$

Berechnet: C, 58,31; H, 5,55; N, 18,31

Gefunden: C, 58,00; H, 5,16; N, 17,93.

Beispiel 30

4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-phenylamino]-7-[[3-(dimethylamino)propyl]-methylamino]-6-methoxychinolin-3-carbonitril

[0104] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Beispiel 27 herzustellen, werden 150 mg (0,34 mmol) 4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-phenylamino]-7-fluor-6-methoxychinolin-3-carbonitril mit 238 mg (2,05 mmol) N,N,N'-Trimethyl-1,3-propandiamin in 1 ml 1-Methyl-2-pyrrolidinon bei 105°C für 16 Stunden umgesetzt, um 121 mg

4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-phenylamino]-7-[[3-(dimethylaminopropyl)-methylamino]-6-methoxychinolin-3-carbonitril als gelbbraunen Feststoff zu ergeben, Fp. 196–201°C.

MS (ES, Positivionenmodus): m/z berechnet für $C_{27}H_{30}ClN_7OS$: 535,2, gefunden: 536,1 (M + H)⁺.

Analyse für $C_{27}H_{30}ClN_7OS \cdot 0,50H_2O$

Berechnet: C, 59,49; H, 5,73; N, 17,99

Gefunden: C, 59,61; H, 5,59; N, 17,84.

Beispiel 31

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[3-(4-methyl)piperazin-1-yl]propoxyl-3-chinolincarbonitril

[0105] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Beispiel 15 herzustellen, sehen 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-3-chinolincarbonitril (200 mg, 0,55 mmol) und 3-(4-Methyl)piperazin-1-yl)propanol 71 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[3-(4-methyl)piperazin-1-yl]propoxy]-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 154–155°C.

MS 497,9 (M – H)–

Analyse für $C_{25}H_{27}Cl_2N_5O_2 \cdot 0,8H_2O$

Berechnet: C, 58,32; H, 5,60; N, 13,60,

Gefunden: C, 58,32; H, 5,30; N, 13,28.

Beispiel 32

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-3-chinolincarbonitril

[0106] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Beispiel 15 herzustellen, sehen 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-3-chinolincarbonitril (200 mg, 0,55 mmol) und 1-Methyl-1-piperidin-4-methanol 75 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 191–193°C.

MS 468,8 (M – H)–

Analyse für $C_{24}H_{24}Cl_2N_4O_2 \cdot 0,6H_2O$

Berechnet: C, 59,78; H, 5,27; N, 11,62,

Gefunden: C, 59,87; H, 5,11; N, 11,70.

Beispiel 33

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril

[0107] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wird, um Beispiel 15 herzustellen, sehen 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-fluor-3-chinolincarbonitril (300 mg, 0,83 mmol) und 2-(Methoxy)ethanol 194 mg 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(2-methoxy)ethoxy]-3-chinolincarbonitril vor, Fp. 182–183°C.

MS 416,1 (M – H)–

Analyse für $C_{20}H_{17}Cl_2N_3O_3$

Berechnet: C, 57,43; H, 4,10; N, 10,05,

Gefunden: C, 57,36; H, 4,09; N, 9,89.

Beispiel 34

4-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbnitril

[0108] Ein Gemisch aus 4-Chlor-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbnitril (262 mg, 1,0 mmol), 2,4-Dichloranilin (195 mg, 1,2 mmol) und Pyridinhydrochlorid (140 mg, 1,2 mmol) in 10 ml 2-Ethoxyethanol wird bei Rückfluss für 30 Minuten erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, zwischen Ethylacetat und gesättigtem Natriumbicarbonat aufgeteilt. Die organische Schicht wird mit einem 1:1 Gemisch aus gesättigtem Natriumbicarbonat und 5 N Natriumhydroxid gewaschen. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Reinigung durch Säulenchromatographie, eluierend mit einem Gradienten aus 1:1 Ethylacetat:Hexan bis Ethylacetat gesamt, siehe 103 mg 4-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbnitril vor, Fp. 144–145°C.

MS 388,0 (M – H)–

Analyse für $C_{19}H_{15}Cl_2N_3O_2$

Berechnet: C, 58,78; H, 3,89; N, 10,82,

Gefunden: C, 58,86; H, 3,90; N, 10,76.

Beispiel 35

6-Methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-(4-phenoxyphenylamino)-chinolin-3-carbonitril

[0109] Ein Umsetzungsgemisch aus 0,12 g (0,38 mmol) 4-Chlor-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-chinolin-3-carbonitril, 0,077 g (0,42 mmol) 4-Phenoxyanilin und 0,044 g (0,38 mmol) Pyridinhydrochlorid in 2 ml 2-Ethoxyethanol wird bei 115°C für 45 Minuten erhitzt. Nach Kühlen wird das Gemisch filtriert, mit kaltem 2-Ethoxyethanol, dann Ethylacetat gewaschen. Nach Trocknen in vacuo wird der Feststoff in einer gesättigten Lösung aus Natriumcarbonat suspendiert, für 45 Minuten gerührt und durch Filtration gesammelt. Das Umsetzungsprodukt wird mit Wasser gewaschen und in vacuo getrocknet, um 0,11 g 6-Methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-(4-phenoxyphenylamino)-chinolin-3-carbonitril als einen gelben Feststoff vorzusehen, Fp. erweicht bei 93°C.

MS (ES, Negativionenmodus): m/z berechnet für $C_{28}H_{27}N_5O_2$: 465,2, gefunden: 464,2 (M – H)–.

Analyse für $C_{28}H_{27}N_5O_2 \cdot 1,0H_2O$

Berechnet: C, 69,55; H, 6,04; N, 14,48,

Gefunden: C, 69,68; H, 5,83; N, 14,40.

[0110] Die folgenden Beispiele 36–40 werden analog durch das Verfahren von Beispiel 17 und den entsprechenden Alkohol erhalten.

Beispiel 36

4-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carbonitril

Fp. 170–171°C; Massenspektrum 415,9 (ES+)

Beispiel 37

4-[(2,4-Dimethyl-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carbonitril

Fp. 143–145°C; Massenspektrum 408,2 (ES+)

Beispiel 38

4-[(2-Chlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carbonitril

Fp. 179–181°C; Massenspektrum 412,2 (ES–)

Beispiel 39

6-Methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-4-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-chinolin-3-carbonitril

Fp. 116–119°C; Massenspektrum 394,2 (ES+)

Beispiel 40

4-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carbonitril

Fp. 107–109°C; Massenspektrum 378,2 (ES+)

[0111] Die folgenden Beispiele 41–52 werden analog durch das Verfahren von Beispiel 16 und den entsprechenden Alkohol erhalten.

Beispiel 41

4-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril

Fp. 224–225°C; Massenspektrum 469,0 (ES–)

Beispiel 42

4-[(2,4-Dimethyl-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril

Fp. 160–162°C; Massenspektrum 461,3 (ES+)

Beispiel 43

6-Methoxy-4-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril

Fp. > 250°C; Massenspektrum 445,2 (ES–)

Beispiel 44

4-[(2-Chlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril

Fp. 106–108°C; Massenspektrum 467,2 (ES+)

Beispiel 45

4-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril

Fp. 190–191°C; Massenspektrum 429,2 (ES–)

Beispiel 46

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]chinolin-3-carbonitril

Fp. 144–145°C; Massenspektrum 529,2 (ES+)

Beispiel 47

4-[(2-Chlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]chinolin-3-carbonitril

Fp. 117–120°C; Massenspektrum 485,2 (ES+)

Beispiel 48

6-Methoxy-4-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]chinolin-3-carbonitril

Fp. 163–166°C; Massenspektrum 475,3 (ES+)

Beispiel 49

4-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]chinolin-3-carbonitril

Fp. 159–162°C; Massenspektrum 459,3 (ES+)

Beispiel 50

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]chinolin-3-carbonitril

Fp. 125–128°C; Hochauflösung-Massenspektrum: 530,17274 berechnet: 530,17203

Beispiel 51

4-(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[(1-ethylpiperidin-4-yl)methoxy]-6-methoxychinolin-3-carbonitril

Fp. 192–195°C; Massenspektrum 515,2 (ES+)

Beispiel 52

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(1-methylpiperidin-2-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril

Fp. 178–179°C; Massenspektrum 499,0 (ES–)

[0112] Beispiel 53 wird analog durch das Verfahren von Beispiel 1 und den entsprechenden Alkohol erhalten.

Beispiel 53

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)chinolin-3-carbonitril

Fp. 134–138°C; Massenspektrum 485,3 (ES–)

[0113] Die folgenden Beispiele 54–57 werden analog durch das Verfahren von Beispiel 27 und das entsprechende Amin erhalten.

Beispiel 54

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[[3-(dimethylamino)propyl]amino]-6-methoxychinolin-3-carbonitril

Fp. 165–167°C; Massenspektrum 474,1 (ES+)

Beispiel 55

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[[3-(dimethylamino)propyl][methyl]amino]-6-methoxychinolin-3-carbonitril

Fp. 116–117°C; Massenspektrum 486,2 (ES–)

Beispiel 56

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(2-methoxyethyl)amino]chinolin-3-carbonitril

Fp. 165–166°C; Massenspektrum 445,1 (ES–)

Beispiel 57

6-Methoxy-7-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)-4-[[4-pyridin-3-yloxy]-phenyl]amino]chinolin-3-carbonitril

[0114] Dem Verfahren folgend, welches verwendet wurde, um Referenzbeispiel 22 herzustellen, sieht ein Ge-

misch aus 4-Chlor-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril (200 mg, 0,58 mmol) und 4-(Pridin-3-yloxy)phenylamin (161,5 mg, 0,87 mmol) (Cacciola, J.; Fevig, J. M.; Stouten, P. F. W.; Alexander, R. S.; Knabb, R. M.; Wexler, R. W. Bioorg. Med. Chem. Let. 2000, 10, 1253) 203 mg 6-Methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-4-[[4-(pridin-3-yloxy)phenyl]amino]chinolin-3-carbonitril vor, Fp. 182–184°C.

MS 496,3 (M + H)⁺

Analyse für C₂₉H₂₉N₅O₃·0,6HCl

Berechnet: C, 67,30, H, 5,77, N, 13,54,

Gefunden: C, 67,23, H, 5,65, N, 13,38.

Beispiel 58

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)aminol-6-methoxy-7-[[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino]chinolin-3-carbonitril

MS 529,2 (ES⁺)

Beispiel 59

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]chinolin-3-carbonitril

MS 516,1 (ES⁺)

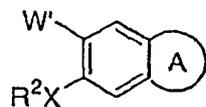
Beispiel 60

4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(2,2-diethoxyethoxy)-6-methoxychinolin-3-carbonitril

MS 506,2 (ES⁺)

Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen eines 7-substituierten-3-Chinolin- oder -Chinolon-carbonitrils der Formel (IA)

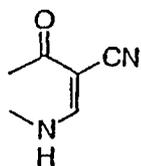


(IA),

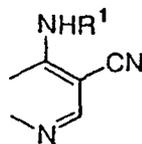
worin:



einen Ring der Formel



oder



darstellt und

X ausgewählt wird aus -O-, -S-, -NH- und NR²;

W' für H oder -OR³ steht;

q eine ganze Zahl von 0–5 ist;

m eine ganze Zahl von 0–2 ist;

n eine ganze Zahl von 2–5 ist;

R¹ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Aryl- oder Heteroarylring darstellt, besagter Aryl- oder Heteroarylring gegebenenfalls kondensiert ist an einen zusätzlichen Aryl- oder Heteroarylring, besagte gegebenenfalls kondensierten Aryl- oder Heteroarylringe gegebenenfalls substituiert sein können mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe be-

stehend aus -J, -NO₂, -NH₂, -OH, -SH, -CN, -N₃, -COOH, -CONH₂, -NHC(O)NH₂, -C(O)H, -CF₃, -OCF₃, -R⁴, -OR⁴, -NHR⁴, -NR⁴R⁴, -S(O)_mR⁴, -NHSO₂R⁴, -R⁵OH, -R⁵OR⁴, -R⁵NH₂, -R⁵NHR⁴, -R⁵NR⁴R⁴, -R⁵SH, -R⁵S(O)_mR⁴, -NHR⁶OH, -N(R⁴)R⁶OH, -N(R⁴)R⁶OR⁴, -NHR⁶NH₂, -NHR⁶NHR⁴, -NHR⁶NR⁴R⁴, -N(R⁴)R⁶NH₂, -N(R⁴)R⁶NHR⁴, -N(R⁴)R⁶NHR⁴R⁴, -OR⁶OH, -OR⁶OR⁴, -OR⁶NH₂, -OR⁶NHR⁴, -OR⁶NR⁴R⁴, -OC(O)R⁴, -NHC(O)R⁴, -NHC(O)NHR⁴, -OR⁵C(O)R⁴, -NHR⁵C(O)R⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NHR⁴, -C(O)NR⁴R⁴, -R⁵C(O)H, -R⁵C(O)R⁴, -R⁵C(O)OH, -R⁵C(O)OR⁴, -R⁵C(O)NH₂, -R⁵C(O)NHR⁴, -R⁵C(O)NR⁴R⁴, -R⁵OC(O)R⁴, -R⁵OC(O)NH₂, -R⁵OC(O)NHR⁴ und -R⁵OC(O)NR⁴R⁴ und -YR⁷-Gruppen, worin Y unabhängig ausgewählt wird aus -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -C(O)H-, -Q(C(R⁸)₂)_q-, -(C(R⁸)₂)_q-, -(C(R⁸)₂)_qQ-, -C≡C, cis- und trans-CH=CH- und Cycloalkyl mit 3–10 Kohlenstoffatomen;

Q für -O-, -S(O)_m-, -NH- oder -NR⁹- steht;

J Halogen darstellt, ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom und Iod;

R², R² und R³ jeweils unabhängig ausgewählt werden aus

einer Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einer Alkynylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, worin jede unabhängige Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit -NO₂, Cyano oder -QR⁴, oder R², R² und R³ jeweils unabhängig ausgewählt werden aus

-(C(R⁸)₂)_q-Aryl, -(C(R⁸)₂)_q-Heteroaryl, -(C(R⁸)₂)_q-Heterocyclyl, -(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_q-Aryl, -(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_q-Heteroaryl, -(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_q-Heterocyclyl, -(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_n-Q-Aryl, -(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_n-Q-Heteroaryl und -(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_n-Q-Heterocyclyl, worin die Heterocyclylgruppe gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff substituiert sein kann mit einer Gruppe ausgewählt aus -R⁴, -(C(R⁸)₂)_q-Aryl, -(C(R⁸)₂)_q-Heteroaryl, -(C(R⁸)₂)_q-Heterocyclyl, -(C(R⁸)₂)_q-SO₂R⁴ oder die Heterocyclylgruppe gegebenenfalls an Kohlenstoff substituiert sein kann durch -(C(R⁸)₂)_q-QR⁴, oder die Heterocyclylgruppe gegebenenfalls an Stickstoff substituiert sein kann durch -(C(R⁸)₂)_n-QR⁴, und auch worin die Aryl- oder Heteroarylgruppe gegebenenfalls substituiert sein kann mit einer Gruppe ausgewählt aus -NO₂, Cyano, -R⁴, -(C(R⁸)₂)_q-Aryl, -(C(R⁸)₂)_q-Heteroaryl, -(C(R⁸)₂)_q-Heterocyclyl, -(C(R⁸)₂)_q-SO₂R⁴ und -(C(R⁸)₂)_q-QR⁴ und ferner mit der Maßgabe, dass R² und R² gegebenenfalls mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, zusammengenommen werden können, um einen heterocyclischen Ring mit 3 bis 8 Ringgliedern zu bilden, von welchen eines gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom ist, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, während besagter gebildeter heterocyclischer Ring gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff substituiert sein kann mit einer Gruppe -R⁴, oder besagter heterocyclischer Ring gegebenenfalls an Kohlenstoff substituiert sein kann durch -(C(R⁸)₂)_q-QR⁴, oder besagter heterocyclischer Ring gegebenenfalls an Stickstoff substituiert sein kann durch -(C(R⁸)₂)_q-QR⁴;

R⁴ eine einwertige Gruppe darstellt, unabhängig ausgewählt aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R⁵ eine zweiwertige Gruppe darstellt, unabhängig ausgewählt aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R⁶ eine zweiwertige Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt;

R⁷ einen Cycloalkylring mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Aryl- oder Heteroarylring, gegebenenfalls kondensiert an einen zusätzlichen Aryl- oder Heteroarylring, wobei besagter gegebenenfalls kondensierter Aryl- oder Heteroarylring gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Aryl, -CH₂-Aryl, -NH-Aryl, -O-Aryl, -S(O)_m-Aryl, -J, -NO₂, -NH₂, -OH, -SH, -CN, -N₃, -COOH, -CONH₂, -NHC(O)NH₂, -C(O)H, -CF₃, -OCF₃, -R⁴, -OR⁴, -NHR⁴, -NR⁴R⁴, -S(O)_mR⁴, -NHSO₂R⁴, -R⁵OH, -R⁵OR⁴, -R⁵NH₂, -R⁵NHR⁴, -R⁵NR⁴R⁴, -R⁵SH, -R⁵S(O)_mR⁴, -NHR⁶OH, -N(R⁴)R⁶OH, -N(R⁴)R⁶OR⁴, -NHR⁶NH₂, -NHR⁶NHR⁴, -NHR⁶NR⁴R⁴, -N(R⁴)R⁶NH₂, -N(R⁴)R⁶NHR⁴, -N(R⁴)R⁶NHR⁴R⁴, -OR⁶OH, -OR⁶OR⁴, -OR⁶NH₂, -OR⁶NHR⁴, -OR⁶NR⁴R⁴, -OC(O)R⁴, -NHC(O)R⁴, -NHC(O)NHR⁴, -OR⁵C(O)R⁴, -NHR⁵C(O)R⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NHR⁴, -C(O)NR⁴R⁴, -R⁵C(O)H, -R⁵C(O)R⁴, -R⁵C(O)OH, -R⁵C(O)OR⁴, -R⁵C(O)NH₂, -R⁵C(O)NHR⁴, -R⁵C(O)NR⁴R⁴, -R⁵OC(O)R⁴, -R⁵OC(O)NH₂, -R⁵OC(O)NHR⁴ und -R⁵OC(O)NR⁴R⁴;

R⁸ unabhängig -H oder -R⁴ darstellt;

R⁹ eine einwertige Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt;

worin Aryl wie hierin verwendet einen mono- oder bicyclischen aromatischen Ring mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen bezeichnet,

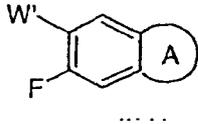
Heteroaryl, wie hierin verwendet, einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Ring bezeichnet, welcher 1 bis 4 Heteroatome enthält, welche gleich oder unterschiedlich sein können, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel;

und Heterocyclyl einen gesättigten oder teilweise ungesättigten monocyclischen Rest bezeichnet, welcher 3 bis 8 Ringatome enthält, ausgewählt aus Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, mit mindestens 1 und vorzugsweise 1 bis 4, bevorzugter 1 bis 2 Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel als Ringatome;

welches umfasst: Umsetzen einer entsprechenden Verbindung der Formel (IIA)

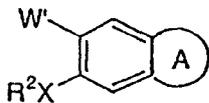
(A)

worin:



(IIA),

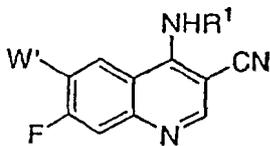
wie oben definiert ist; mit einer Verbindung der Formel R^2XH , worin X ausgewählt wird aus -S-, -O-, -NH- und -NR²- und worin R² und R² wie oben definiert sind oder R² und R² gegebenenfalls mit dem Stickstoff, an welches jedes gebunden ist, zusammengenommen werden können, um einen heterocyclischen Ring zu bilden, und in Gegenwart einer Base, wenn X für -O- oder -S- steht, um ein 7-substituiertes-3-Chinolincarbonitril der Formel (IA) vorzusehen



(IA),

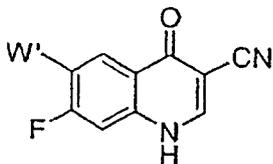
und falls so gewünscht, Umwandeln einer Verbindung der Formel (IA) in ein entsprechendes pharmazeutisch annehmbares Salz durch herkömmliche Mittel, und falls so gewünscht, Umwandeln des entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Salzes in eine Verbindung der Formel (IA) durch herkömmliche Mittel.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die als Ausgangsmaterial verwendete Verbindung der Formel IIA ein 7-Fluor-4-(substituiertes amino)-3-chinolincarbonitril der Formel 2

2

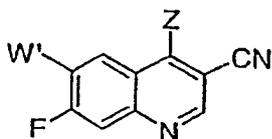
ist, welches durch ein Verfahren hergestellt wird, welches die folgenden Schritte umfasst:

a) Umsetzen eines 7-Fluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitrils der Formel (II)



II

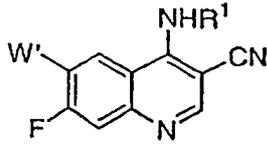
mit einem Halogenierungsmittel, um ein 7-Fluor-3-chinolincarbonitril 1 vorzusehen, wo Z für Cl oder Br steht

1;

und

b) Umsetzen des 7-Fluor-3-chinolincarbonitril-Produkts der Formel 1 mit einem Amin der Formel R¹NH₂ in Ge-

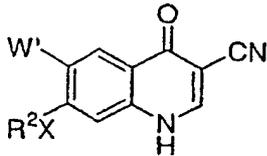
genwart von Pyridinhydrochlorid, um ein 7-Fluor-4-(substituiertes amino)-3-chinolincarbonitril der Formel 2



2

vorzusehen, wie in Anspruch 1 definiert.

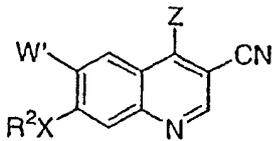
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei welchem das Produkt der Formel (IA) ein 7-substituiertes-4-Oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonitril der Formel 3



3

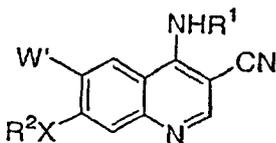
ist; und dieses umgewandelt wird in eine Verbindung der Formel (I) durch ein Verfahren, welches die folgenden Schritte umfasst:

a) Umsetzen mit einem Halogenierungsmittel, um ein 7-substituiertes-4-Halogen-3-chinolincarbonitril 4 vorzusehen, worin Z für Cl oder Br steht



4

b) Umsetzen des 7-substituierten-4-Halogen-3-chinolincarbonitrils von Schritt a) mit einem Amin R¹NH₂ in Gegenwart von Pyridinhydrochlorid, um ein 7-substituiertes 3-Chinolincarbonitril der Formel (I)



(I)

zu ergeben, und falls so gewünscht, Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) zu einem entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Salz durch herkömmliche Mittel, und falls so gewünscht, Umwandeln des entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Salzes in eine Verbindung der Formel (I) durch herkömmliche Mittel.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Halogenierungsmittel Phosphoroxychlorid oder Phosphoroxybromid ist.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R¹ substituiertes Aryl darstellt.

6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R¹ ausgewählt wird aus
2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl;
Cyclopentyl;
Butyl;
3,4,5-Trimethoxyphenyl;

3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl)phenyl;
 2,4-Dichlorphenyl;
 2-Chlor-5-methoxyphenyl;
 5-Methoxy-2-methylphenyl und
 2,4-Dimethylphenyl.

7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X für -O- oder -S- steht und wobei besagte Base ausgewählt wird aus Kalium, Kaliumhydrid, Natrium und Natriumhydrid.

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, wobei besagte Base Natrium oder Natriumhydrid ist.

9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei R² ausgewählt wird aus einem der folgenden:

2-Butinyl;
 3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropyl;
 3-(1,1-Dioxido-4-thiomorpholinyl)propyl;
 2-[2-(1-Piperazinyl)ethoxy]ethyl;
 2-Thienylmethyl;
 Benzyl; Ethyl;
 Phenyl;
 2-Methoxyethyl;
 Pyridin-4-yl;
 2-(1-Methylpiperidin-4-yl)methyl;
 2-(1-Methyl-3-piperidinyl)methyl
 2-(1-Methyl-4-piperidinyl)methyl;
 2-(2-Methoxy)ethyl;
 3-(Dimethylamino)propyl;
 3-(4-Ethyl-1-piperazinyl)propyl;
 (1-Methylpiperidin-4-yl)methyl;
 Tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl;
 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)propyl;
 (3-(Dimethylamino)propyl)methyl
 (1-Methylpiperidin-4-yl)methyl;
 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)propyl;
 3-(4-Methyl-1-piperazinyl)propyl;
 (1-Ethylpiperidin-4-yl)methyl;
 (1-Methylpiperidin-2-yl)methyl;
 Piperidin-4-ylmethyl und
 3-(Dimethylamino)propyl.

10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X für -NH- oder -NR²- steht und wo R² und R² gegebenenfalls mit dem Stickstoff, an welches jedes gebunden ist, zusammengenommen werden können, um einen heterocyclischen Ring zu bilden.

11. Verfahren gemäß Anspruch 10, wobei XR² ausgewählt wird aus 4-Methylpiperazin-1-yl oder (4-Pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl).

12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

7-(2-Butinyloxy)-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy)-6-methoxy-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[3-(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)propoxy]-6-methoxy-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-{2-[2-(1-piperazinyl)ethoxy]ethoxy}-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-thienylmethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 7-Benzyloxy-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-ethylsulfanyl-6-methoxy-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-phenylsulfanyl-3-chinolincarbonitril;
 4-Cyclopentylamino-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril;

4-Butylamino-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 7-Benzylthio-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(pyridin-4-yloxy)-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethoxy]-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-methoxyethoxy]-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(1-methyl-3-piperidinyl)methoxy]-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(1-methyl-4-piperidinyl)methoxy]-3-chinolincarbonitril;
 6-Methoxy-7-[2-methoxyethoxy]-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3-chinolincarbonitril;
 6-Methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-4-[3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3-chinolincarbonitril;
 4-[(3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(2-methoxy)ethoxy]-3-chinolincarbonitril;
 4-[(3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl)amino]-7-[3-(dimethylamino)propoxy]-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 4-[(3-Chlor-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl)amino]-7-[3-(4-ethyl-1-piperazinyl)propoxy]-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-[2-methoxyethoxy]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]-phenylamino]-6-methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propyl]amino]-chinolin-3-carbonitril;
 4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]-phenylamino]-7-[[3-(dimethyl)aminopropyl]amino]-6-methoxychinolin-3-carbonitril;
 4-[3-Chlor-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]-phenylamino]-7-[[3-(dimethylamino)propyl]-methylamino]-6-methoxychinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[3-(4-methyl)piperazin-1-yl]propoxy]-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril;
 4-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dimethyl-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2-Chlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carbonitril;
 6-Methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-4-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dimethyl-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril;
 6-Methoxy-4-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2-Chlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2-Chlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]chinolin-3-carbonitril;
 6-Methoxy-4-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[(1-ethylpiperidin-4-yl)methoxy]-6-methoxychinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-2-yl)methoxy]chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)chinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[[3-(dimethylamino)propyl]amino]-6-methoxychinolin-3-carbonitril;
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-[[3-(dimethylamino)propyl](methyl)amino]-6-methoxychinolin-3-carbonitril und
 4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(2-methoxyethyl)amino]chinolin-3-carbonitril.

13. Verfahren gemäß Anspruch 1 für die Herstellung einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe beste-

hend aus:

4-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)chinolin-3-carbonitril;
6-Butoxy-4-[(2,4-dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolincarbonitril;
6-Methoxy-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-(4-phenoxyphenylamino)-chinolin-3-carbonitril;
4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino]chinolin-3-carbonitril;
4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]chinolin-3-carbonitril;
4-[(2,4-Dichlor-5-methoxyphenyl)amino]-7-(2,2-diethoxyethoxy)-6-methoxychinolin-3-carbonitril; und
6-Methoxy-7-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-4-[[4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]amino]chinolin-3-carbonitril.

14. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

6-Methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-4-oxo-1,4,-dihydro-3-chinolincarbonitril;
6-Methoxy-7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonitril; und
7-(2-Methoxyethoxy)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonitril.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen