



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2287155 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 215/48 (2006.01)**  
**A61K 31/47 (2006.01)**  
**A61K 31/4709 (2006.01)**  
**A61K 31/55 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**  
**C07D 401/12 (2006.01)**  
**C07D 405/12 (2006.01)**  
**C07D 409/12 (2006.01)**

**Patentstyret**

---

|      |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Oversettelse publisert                                                        | 2013.10.07                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet | 2013.07.17                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (86) | Europeisk søknadsnr                                                           | 09730440.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (86) | Europeisk innleveringsdag                                                     | 2009.04.09                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato                                     | 2011.02.23                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (30) | Prioritet                                                                     | 2008.04.10, JP, 2008102832                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (84) | Utpekte stater                                                                | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR                                                                                                                                                                                                       |
| (73) | Innehaver                                                                     | Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., 1-27, Kandanshiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, Japan                                                                                                                                                                                                                       |
| (72) | Oppfinner                                                                     | SUDA, Yoshimitsu, c/o Taiho Pharmaceutical Co. Ltd.1-27 Misugidai, Hanno-shiSaitama 357-8527, Japan<br>EGAMI, Kosuke, c/o Taiho Pharmaceutical Co. Ltd.1-27 Misugidai, Hanno-shiSaitama 357-8527, Japan<br>FUJITA, Hidenori, c/o Taiho Pharmaceutical Co. Ltd.1-27 Misugidai, Hanno-shiSaitama 357-8527, Japan |
| (74) | Fullmektig                                                                    | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                          |

---

|      |                       |                                                                                                       |
|------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Benevnelse            | <b>Acylioureaforbindelse eller salt derav; og anvendelse derav</b>                                    |
| (56) | Anførte publikasjoner | EP-A1- 1 411 046<br>JP-A- 2005 272 474<br>WO-A1-2005/121125<br>WO-A1-2006/104161<br>WO-A1-2006/108059 |

## **ACYLTIUREAFORBINDELSE ELLER SALT DERAV; OG ANVENDELSE DERAV**

### **Oppfinnelsens område**

5

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en ny acyltioureaforbindelse eller et salt derav og anvendelse derav.

### **Bakgrunn for oppfinnelsen**

10

Enzymet c-Met er en reseptortyrosinkinase identifisert som et proonkogen og viser sin fysiologiske funksjon når det er bundet til HGF som tjener som en ligand. I normalt vev spiller c-Met en rolle i regenerering, sårheling og organdannelse. I mange cancerceller (nyrecellecancer, magecancer, lungecancer, kolorektal cancer, pankreatisk cancer, ovariecancer, levercellecancer, hode- og nakkecancer, melanoma, etc.) fremmes imidlertid forekomst av overekspresjon, mutasjon eller translokasjon av c-Met, hvilket fører til en overdrevet aktivert tilstand (Ikke-patentdokument 1). Under slike betingelser spiller c-Met en rolle i celleproliferasjon, infiltrering/metastase, tumorigenese, neovaskularisering og anti-apoptose (se Ikke-patentdokumenter 2, 3, og 4). I tillegg har mange studier vist at overekspresjon og forhøyelse i aktiveringsnivået av c-Met i cancerceller er negativt korrelert med prognose, og c-Met er kjent for å være en faktor assosiert med en dårlig prognose av cancer (se ikke-patentdokumenter 5 og 6).

25

Dersom derfor et legemiddel som spesifikt inhiberer c-Met i cancer/tumor-celler, hvori c-Met er aktivert gjennom overekspresjon, administreres, ville proliferasjon, infiltrering og metastase av cancerceller inhiberes mer spesifikt og intenst, hvorved legemidlet forventes å bidra til behandlingen av cancer, forlengelse av pasientenes liv og forbedring i QOL. Siden ekspresjonsnivået og aktiveringsnivået av c-Met tjener som indikator for inndeling av pasienter i aktuell behandling, kan pasientene motta hensiktsmessig behandling, hvilket er meget foretrukket fra et etisk synspunkt.

30

Det har hittil vært foretatt en omfattende studert anvendelse av acyltioureaforbindelser som farmasøytiske midler eller andre midler (se, for eksempel patentdokumenter 1 til 7). Imidlertid er acyltioureaforbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved formel (I), ikke rapportert, denne forbindelse har en aminokarbonylgruppe som tjener som en 6-stillingssubstituent på kinolinringen og en alkoksygruppe som tjener som en 7-stillingssubstituent på kinolinringen.

## **Dokumenter vedrørende beslektet teknikk**

### **Ikke-patentdokumenter**

Ikke-patentdokument 1: Cancer Letters, 225, p. 1-26 (2005)

Ikke-patentdokument 2: J. Cell Biol. 111, p. 2097-2108 (1990)

Ikke-patentdokument 3: Semin Cancer Biol, 11, p. 153-165 (2001)

Ikke-patentdokument 4: Am. J. Pathol., 158, p. 1111-1120 (2001)

Ikke-patentdokument 5: Jpn. J. Cancer Res., 87, p. 1063-1069 (1996)

Ikke-patentdokument 6: Cancer, 85(9), p.1894-1902 (1999)

### **Patentdokumenter**

Patentdokument 1: WO 2001/047890

Patentdokument 2: WO 2002/032872

Patentdokument 3: WO 2003/000660

Patentdokument 4: WO 2005/030140

Patentdokument 5: WO 2005/121125

Patentdokument 6: WO 2006/104161

Patentdokument 7: WO 2006/108059

## **Sammenfatning av oppfinnelsen**

### **Problemer som skal løses ved oppfinnelsen**

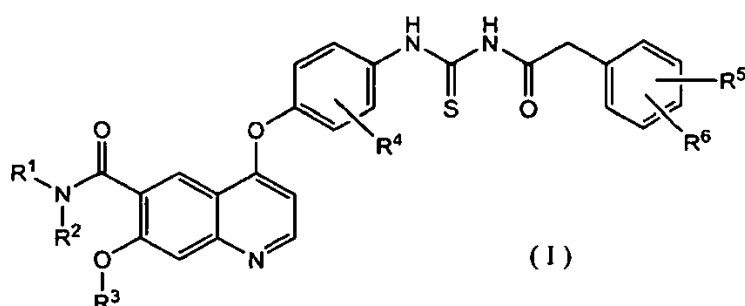
En hensikt med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe et antitumormiddel som viser utmerket c-Met inhibitorisk effekt og som reduserer bivirkninger ved hjelp av en selektiv ødeleggelse av tumorceller hvori c-Met spesifikt uttrykkes.

5

### Midler for løsning av problemene

Oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse har utført omfattende studier for å løse det ovenfor nevnte problemet og har funnet at, sammenlignet med konvensjonelle forbindelser som har en c-Met inhibitorisk effekt, så har en acyltioureaforbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved formel (I), hvor forbindelsen har en aminokarbonylgruppe som tjener som en 6-stillingssubstituent av kinolinringen og en alkoksygruppe som tjener som 7-stillingssubstituent på kinolinringen, (1) en c-Met inhibitorisk effekt som er ekvivalent med, eller høyere enn, den av de konvensjonelle forbindelsene i *in vitro* studier, (2) viser høyere selektiv skade for tumorceller hvori c-Met er overuttrykket eller høyt aktivert, sammenlignet med tumorceller hvori c-Met uttrykkes ved lavt nivå og normale celler, og (3) svekker bivirkninger og viser potent tumorregresjon i *in vitro* studier ved anvendelse av xenograftmodeller. Med andre ord har oppfinnerne funnet at acyltioureaforbindelsen representert ved formel (I), som selektivt virker på tumorceller hvori c-Met er overuttrykket, demper bivirkninger og er nyttig som et utmerket antitumormiddel. Foreliggende oppfinnelse er oppnådd basert på dette funnet.

Følgelig tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en acyltioureaforbindelse representert ved formel (I):



hvor

$R^1$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-3}$  alkylgruppe;

$R^2$  representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert  $C_{1-6}$  alkylgruppe, en eventuelt substituert  $C_{3-10}$  cykloalkylgruppe, en eventuelt substituert  $C_{6-14}$  aromatisk hydrokarbongruppe eller en eventuelt substituert, mettet eller umettet heterocyklisk gruppe,

eller  $R^1$  og  $R^2$  kan, sammen med et nitrogenatom som de er bundet til, danne en eventuelt substituert, nitrogenholdig heterocyklisk ring;

$R^3$  representerer en  $C_{1-6}$  alkyl gruppe;

$R^4$  representerer et halogenatom; og

$R^5$  og  $R^6$ , som kan være like eller forskjellige fra hverandre, representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en  $C_{1-6}$  alkylgruppe som kan ha et halogenatom som en substituent eller en  $C_{1-3}$  alkoksygruppe,

eller et salt derav.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også et farmasøytisk middel inneholdende, som en aktiv bestanddel, en acyltioureaforbindelse representert ved formel (I) eller et salt derav.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en farmasøytisk sammensetning omfattende en acyltioureaforbindelse med formel (I) eller et salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Foreliggende oppfinnelse omfatter også anvendelsen av en acyltioureaforbindelse representert ved formel (I) eller et salt derav, for fremstilling av et antitumormiddel.

Det er også beskrevet en fremgangsmåte for behandling av cancer, omfattende administrering, til et objekt som har behov for dette, av en effektiv mengde av en acyltioureaforbindelse representert ved formel (I) eller et salt derav.

### Effekter av oppfinnelsen

Patentdokument 6 beskriver en forbindelse lignende forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse, idet den beskrevne forbindelsen har en kinolinring og en acyltioureastruktur. Imidlertid beskriver patentdokument 6 ingen slik forbindelse som har en aminokarbonylgruppe som en 6-stillingssubstituent på kinolinringen, hvilken substituent er et kjennetegnende trekk ved foreliggende oppfinnelse. Som vist i forsøkseksemplene nedenfor, viser forbindelsen ifølge

foreliggende oppfinnelse, kjennetegnet ved at den har en aminokarbonylgruppe som en 6-stillingssubstituent på kinolinringen, i in vitro tester en inhibitorisk aktivitet overfor c-Met kinase ekvivalent med, eller høyere enn, den av den tilsvarende forbindelsen beskrevet i patentdokument 6 (sammenligningsforbindelse 1). Når den administreres ved en dose hvorved sammenligningsforbindelse 1 ville være toksisk, viser imidlertid forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse meget overraskende ingen toksisitet (dvs. tap av kroppsvekt). Derfor kan dosen av forbindelsen forøkes, og en potent tumorreduserende effekt ble observert i nakenmus utsatt for in vivo tester.

Som beskrevet ovenfor har forbindelsen (I) ifølge foreliggende oppfinnelse eller et salt derav en utmerket c-Met inhibitorisk virkning i in vitro tester, idet den c-Met inhibitoriske virkningen har høy selektivitet overfor tumorceller hvori c-Met spesifikt uttrykkes, og den viser potent tumorreduserende effekt i in vivo tester. Følgelig er forbindelsen ifølge oppfinnelsen et nyttig antitumormiddel som demper bivirkninger. Sykdommer behandlet ved administrering av et legemiddel inneholdende forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter, for eksempel maligne tumorer, så som hode- og nakkecancer, spiserørscancer, magecancer, tarmcancer, rektal cancer, levercancer, galleblære/galleledercancer, gallekanalcancer, pankreatisk cancer, lungecancer, brystcancer, ovariecancer, cervikal cancer, livmorcancer, nyrecancer, blærecancer, prostatacancer, testikulær tumor, ben- og mykvevssarkom, leukemi, malignt lymfoma, multippel myeloma, hudcancer, hjernetumor, og mesotelioma. I tillegg er forbindelsen ifølge oppfinnelsen spesielt effektiv for behandling av proliferative sykdommer som involverer differensieringsinduksjon og proliferasjon av celler (for eksempel proliferative og immunologiske hudsykdommer som involverer keratinisering eller inflammasjon, så som psoriasis); er nyttig som immunundertrykkende middel ved behandling av immunologiske sykdommer, så som reumatisme, og transplantasjon av organer.

### **Kort beskrivelse av tegningene**

[Fig. 1] En kurve som viser effektene av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og de av sammenligningsforbindelser, på kroppsvekten av mus.

[Fig. 2] En kurve som viser antitumoreffektene av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og av en sammenligningsforbindelse i in vivo tester.

### Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

5

Når i foreliggende oppfinnelse uttrykket "eventuelt substituert" er tilføyd til strukturell informasjon, refererer det til at den relevante strukturen kan ha en eller flere substituent(er) ved en kjemisk egnet posisjon(er).

10

Typen, antallet og plasseringen av substituent(en) til stede i strukturen er ikke spesielt begrenset. Når to eller flere substituent(er) er til stede kan de være like eller forskjellige fra hverandre. I realiteten er substituenten valgt fra gruppene bestående av et halogenatom, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en C<sub>1-6</sub> alkanoylgruppe, en C<sub>1-6</sub> alkylgruppe, en C<sub>3-10</sub> cykloalkylgruppe, en C<sub>2-6</sub> alkenylgruppe, en C<sub>1-6</sub> alkoksygruppe, en aminogruppe, en C<sub>1-6</sub> alkylaminogruppe, en C<sub>1-6</sub> alkanoylaminogruppe, en C<sub>1-6</sub> alkylaminokarbonylgruppe, en C<sub>1-6</sub> alkylsulfonylgruppe, en C<sub>6-14</sub> aromatisk hydrokarbongruppe, en mettet eller umettet heterocyklisk gruppe, en mettet eller umettet heterocyklisk-karbonylgruppe, og en oksogruppe. Når substituent(en) er til stede er antallet derav typisk 1 til 3.

15

20

I formel (I) er "C<sub>1-6</sub> alkylgruppe" i den "eventuelt substituerte C<sub>1-6</sub> alkylgruppen" representert som R<sup>2</sup> en C1 til C6 lineær eller forgrenet alkylgruppe. Eksempler på alkylgruppen omfatter metyl-, etyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, sec-butyl-, tert-butyl-, n-pentyl-, isopentyl-, n-heksyl-, og isoheksylgruppen.

25

I formel (I) er "C<sub>3-10</sub> cykloalkylgruppe" i den "eventuelt substituerte C<sub>3-10</sub> cykloalkylgruppen" representert som R<sup>2</sup> en C3 til C10 cykloalkylgruppe. Eksempler omfatter cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl-, og cykloheksylgruppe.

30

I formel (I) er "C<sub>6-14</sub> aromatisk hydrokarbongruppe" i den "eventuelt substituerte C<sub>6-14</sub> aromatiske hydrokarbongruppen" representert som R<sup>2</sup> en C6 til C14 aromatisk hydrokarbongruppe. Eksempler omfatter fenyl- og naftylgruppe.

35

I formel (I) er "mettet eller umettet heterocyklisk gruppe" i den "eventuelt substituerte mettede eller umettede heterocykliske gruppe" representert som  $R^2$  en monocyklisk eller bicyklisk, mettet eller umettet, heterocyklisk gruppe som har ett eller to atomer valgt fra et oksygenatom, et nitrogenatom, og et svovelatom. Eksempler innbefatter pyrrolidinyll, piperidinyll, piperazinyll, morfolino, tiomorfolino, homopiperidinyll, tetrahydrotienyll, imidazolyl, tienyll, furyll, pyrrolyll, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyrazolinyll, triazolyl, tetrazolyl, pyridyll, pyrazyl, pyrimidinyll, pyridazyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, metylendioksyfenyll, etylendioksyfenyll, benzofuranyll, dihydrobenzofuranyll, benzoimidazolyl, benzoksazol, benzotiazolyl, purinyll, kinolyl, isokinolyl, kinazolinyll og kinoksalyllgruppe. Blant disse er 5- til 7-leddede mettede heterocykler som hver har ett eller to nitrogenatomer foretrukne; f.eks. pyrrolidinyll-, piperidinyll-, piperazinyll-, homopiperidinyll- og tetrahydrotienyllgrupper.

I formel (I) omfatter eksempler på den "nitrogenholdige heterocykliske ringen" i den "eventuelt substituerte nitrogenholdige heterocykliske ringen" dannet fra  $R^1$  og  $R^2$  sammen med nitrogenatomet som de er knyttet til, nitrogenholdige, mettede heterocykliske grupper, så som pyrrolidinyll-, piperidinyll-, piperazinyll-, og morfolinogrupper. Av disse er pyrrolidinyll- og piperidinyllgrupper foretrukne.

I formel (I) omfatter eksempler på " $C_{1-6}$  alkylgruppen" representert som  $R^3$  de tidligere nevnte alkylgruppene. Av disse er  $C_{1-3}$  alkylgruppen foretrukket, idet metylgruppen er mer foretrukket.

I formel (I) omfatter eksempler på halogenatomet representert som  $R^4$ ,  $R^5$ , eller  $R^6$  et fluoratom, et bromatom, et kloratom, og et iodatom. Av disse er et fluoratom og et kloratom foretrukne.

I formel (I) omfatter " $C_{1-6}$  alkylgruppen" representert som  $R^5$  eller  $R^6$  de tidligere nevnte alkylgruppene. Av disse er metylgruppen foretrukket.

I formel (I) er " $C_{1-3}$  alkoksygruppen" representert som  $R^5$  eller  $R^6$  en  $C_1$  til  $C_3$  lineær eller forgrenet alkoksygruppe. Eksempler innbefatter metoksy-, etoksy-, n-propyloksy- og isopropyloksygrupper. Av disse er en metoksygruppe mer foretrukket.

- Detaljer vedrørende de tidligere nevnte substituentene er beskrevet nedenfor. Eksempler på halogenatomet innbefatter de tidligere nevnte halogenatomene. Eksempler på  $C_{1-6}$  alkanoylgrupper omfatter formyl-, acetyl-, propionyl- og butylgrupper. Eksempler på  $C_{1-6}$  alkylgruppen omfatter de tidligere nevnte  $C_{1-6}$  alkylgruppene. Eksempler på  $C_{3-10}$  cykloalkylgruppen innbefatter de tidligere nevnte  $C_{3-10}$  cykloalkylgruppene. Eksempler på  $C_{2-6}$  alkenylgruppen omfatter vinyl- og 2-propenylgrupper. Eksempler på  $C_{1-6}$  alkoksygruppen omfatter de tidligere nevnte  $C_{1-6}$  alkoksygruppene. Eksempler på  $C_{1-6}$  alkylaminogruppen omfatter de tidligere nevnte  $C_{1-6}$  alkylaminogruppene. Eksempler på  $C_{1-6}$  alkanoylaminogruppen omfatter aminogru-  
 5 pper hver substituert med den tidligere nevnte  $C_{1-6}$  alkanoylgruppen. Eksempler på  $C_{1-6}$  alkylaminokarbonylgruppen omfatter aminokarbonylgrupper, hver mono- eller di-substituert med den tidligere nevnte  $C_{1-6}$  alkylgruppen. Eksempler på  $C_{1-6}$  alkylsulfonylgruppen omfatter sulfonylgrupper hver substituert med den tidligere nevnte  $C_{1-6}$  alkylgruppen. Eksempler på den  $C_{6-14}$  aromatiske hydrokarbongruppen omfatter de tidligere nevnte  $C_{6-14}$  aromatiske hydrokarbongruppene. Eksempler på den mettede eller umettede heterocykliske gruppen omfatter den tidligere nevnte mettede eller umettede heterocykliske gruppen.
- 20  $R^1$  er et hydrogenatom eller en  $C_{1-3}$  alkylgruppe, idet et hydrogenatom og metyl er mest foretrukket. Blant disse er et hydrogenatom spesielt foretrukket.
- $R^2$  er fortrinnsvis en eventuelt substituert  $C_{1-6}$  alkylgruppe, en eventuelt substituert  $C_{6-14}$  aromatisk hydrokarbongruppe eller en eventuelt substituert mettet eller umettet heterocyklisk gruppe.
- 25  $C_{1-6}$  alkylgruppen representert som  $R^2$  er mer foretrukket en  $C_{1-4}$  alkylgruppe, med metyl-, etyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, og sec-butylgrupper som spesielt foretrukne. I det følgende skal substituenten av  $C_{1-6}$  alkylgruppen representert som  $R^2$  beskrives i detalj. Substituenten er fortrinnsvis valgt blant
- 30 en hydroksylgruppe, en  $C_{3-10}$  cykloalkylgruppe, en  $C_{1-6}$  alkoksygruppe, en  $C_{1-6}$  alkylaminogruppe, en  $C_{1-6}$  alkanoylaminogruppe, en  $C_{1-6}$  alkylsulfonylgruppe, en aromatisk hydrokarbongruppe, en mettet eller umettet heterocyklisk gruppe, en  $C_{1-6}$  alkylaminokarbonylgruppe og en mettet eller umettet heterocyklisk-karbonylgruppe.  $C_{3-10}$  cykloalkylgruppen er mer foretrukket cykloheksylgruppe.
- 35  $C_{1-6}$  alkoksygruppen er mer foretrukket en  $C_{1-3}$  alkoksygruppe, idet metoksy-, etoksy- og isopropyloksygrupper er spesielt foretrukne.  $C_{1-6}$  alkoksygruppen kan videre ha en substituent. En slik substituent er fortrinnsvis en hydroksylgruppe.

C<sub>1-6</sub> alkylaminogruppen er mer foretrukket en dietylaminogruppe. C<sub>1-6</sub> alkanoylaminogruppen er mer foretrukket en acetylaminogruppe. C<sub>1-6</sub> gruppen er mer foretrukket en metylsulfonylgruppe. Den aromatiske hydrokarbongruppen er mer foretrukket en fenylgruppe. Den mettede eller umettede heterocykliske gruppen er mer foretrukket en 5- til 7-leddet heterocyklisk gruppe som har 1 til 4 nitrogenatom(er) og/eller oksygenatom(er), med pyrrolidinyl-, morfolino-, dioksolanyl-, tetrahydropyranyl-, pyridyl- og tetrazolylgrupper som spesielt foretrukne. Den mettede eller umettede heterocykliske gruppen kan videre ha en substituent. En slik substituent er fortrinnsvis en C<sub>1-6</sub> alkylgruppe (spesielt metylgruppe) eller en oksogruppe. C<sub>1-6</sub> alkylaminokarbonylgruppen er mer foretrukket etylaminokarbonyl-, dimetylamino- eller metylbutylaminogruppe. C<sub>1-6</sub> alkylaminokarbonylgruppen kan videre ha en substituent. En slik substituent er fortrinnsvis en hydroksylgruppe eller en C<sub>1-6</sub> alkoksygruppe (spesielt metoksygruppe). Den mettede eller umettede heterocykliske-karbonylgruppen er mer foretrukket en 5- til 7-leddet mettet heterocyklisk-karbonylgruppe som har 1 eller 2 nitrogenatom(er) og/eller oksygenatom(er), idet pyrrolidinylkarbonyl- og morfolinokarbonylgrupper er spesielt foretrukne. Den mettede eller umettede heterocykliske-karbonylgruppen kan videre ha en substituent. En slik substituent er fortrinnsvis et halogenatom (spesielt fluoratom) eller en C<sub>1-6</sub> alkylgruppe (spesielt metylgruppe) som kan ha en hydroksylgruppe.

Den C<sub>6-14</sub> aromatiske hydrokarbongruppen representert som R<sup>2</sup> er mer foretrukket en fenylgruppe. Spesifikke utførelsesformer av substituenten av den C<sub>6-14</sub> aromatiske hydrokarbongruppen, representert som R<sup>2</sup>, er fortrinnsvis en C<sub>1-6</sub> alkylgruppe, idet metylgruppen er mer foretrukket.

Den mettede eller umettede heterocykliske gruppen representert som R<sup>2</sup> er en 5- til 7-leddet mettet heterocyklus som har 1 eller 2 nitrogenatom(er) eller svovelatom(er), idet piperidinyl-, homopiperidinyl- og tetrahydrotienylgrupper er mer foretrukne. En spesifikk utførelsesform av substituenten av den mettede eller umettede heterocykliske gruppen representert som R<sup>2</sup> er fortrinnsvis en hydroksylgruppe, en C<sub>1-6</sub> alkanoylgruppe, en C<sub>1-6</sub> alkoksykarbonylgruppe, en C<sub>1-6</sub> alkylaminokarbonylgruppe eller en oksogruppe, idet en hydroksylgruppe, en acetylgruppe, en etylaminokarbonylgruppe, en tert-butyloksykarbonylgruppe og en oksogruppe er mer foretrukket.

$R^2$  er spesielt foretrukket metyl-, metoksyetyl-, morfolinoetyl-, morfolinokarbonylmetyl-, 2-hydroksy-n-butyl-, 2-hydroksy-2-metyl-n-propyl-, eller 1-hydroksy-n-butan-2-ylgruppe. I tilfellet 1-hydroksy-n-butan-2-ylgruppe er en (S)-form spesielt foretrukket.

5

$R^4$  er et halogenatom, idet et fluoratom og et kloratom er spesielt foretrukket. Plasseringen av  $R^4$  er fortrinnsvis 2-stilling eller 3-stilling, idet 2-stilling er spesielt foretrukket.

10

Hver av  $R^5$  og  $R^6$  er et hydrogenatom, et halogenatom, en eventuelt substituert  $C_{1-6}$  alkylgruppe eller en  $C_{1-3}$  alkoksygruppe. Substituenten av  $C_{1-6}$  alkylgruppen representert som  $R^5$  eller  $R^6$  er et halogenatom, idet et fluoratom er spesielt foretrukket.

15

I et spesielt tilfelle er en av  $R^5$  og  $R^6$  et hydrogenatom, og den andre er et hydrogenatom, et halogenatom, en trifluorometylgruppe eller en metoksygruppe. I en mer foretrukket utførelsesform er en av  $R^5$  og  $R^6$  et hydrogenatom, og den andre er et hydrogenatom eller et halogenatom. Når en av  $R^5$  og  $R^6$  er et hydrogenatom, og den andre er et halogenatom, så er lokaliseringen av  $R^6$  fortrinnsvis 2-stilling eller 4-stilling.

20

I foreliggende oppfinnelse er de følgende acyltioureaforbindelsene og saltene derav spesielt foretrukket.

- 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid

25

- 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N(metoksyetyl)kinolin-6-karboksamid

- 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(2-morfolinoetyl)kinolin-6-karboksamid

30

- 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(2-morfolino-2-oksoetyl)kinolin-6-karboksamid

- 4-(2-fluor-4-(3-(2-(4-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-N-(2-hydroksybutyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid

- 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid

- (S)-4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-(1-hydroksybutan-2-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid
- 4-(2-fluor-4-(3-(2-(4-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(2-morfolinoetyl)kinolin-6-karboksamid
- 5 · (S)-4-(2-fluor-4-(3-(2-(4-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-N-(1-hydroksybutan-2-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid
- (S)-4-(2-fluor-4-(3-(2-(2-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-N-(1-hydroksybutan-2-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid
- 10 · (S)-4-(4-(3-(2-(4-klorfenyl)acetyl)tioureido)-2-fluorfenoksy)-N-(1-hydroksybutan-2-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid

15 Acyltioureaforbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved formel (I) omfatter også en stereoisomer derav, en optisk isomer derav og et solvat derav, så som et hydrat.

Acyltioureaforbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse representert som formel (I) kan være et salt. Saltet er fortrinnsvis et farmasøytisk akseptabelt salt. Eksempler på saltet innbefatter salter av uorganisk base, salter av organisk base, salter med uorganisk syre, salter med organisk syre, salter med sur aminosyre og salter med basisk aminosyre.

20 Spesifikke eksempler på salter med uorganisk base omfatter alkalimetall (for eksempel natrium eller kalium) -salter og jordalkalimetall (for eksempel magnesium eller kalsium) -salter.

25 Eksempler på den organiske basen som danner saltene innbefatter trimetylamin, trietylamin, pyridin, N-metylpyridin, N-metylpyrrolidon, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin og dicykloheksylamin.

Eksempler på den uorganiske syren omfatter saltsyre, svovelsyre, hydrobromsyre, hydroiodsyre, salpetersyre og fosforsyre.

30 Eksempler på den organiske syren omfatter maursyre, eddiksyre, propionsyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, maleinsyre, melkesyre, eplesyre, sitronsyre, vinsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre og metansulfonsyre.

Eksempler på den sure aminosyren omfatter glutaminsyre og aspartinsyre, og eksempler på den basiske aminosyren omfatter lysin, asparagin og ornitin.

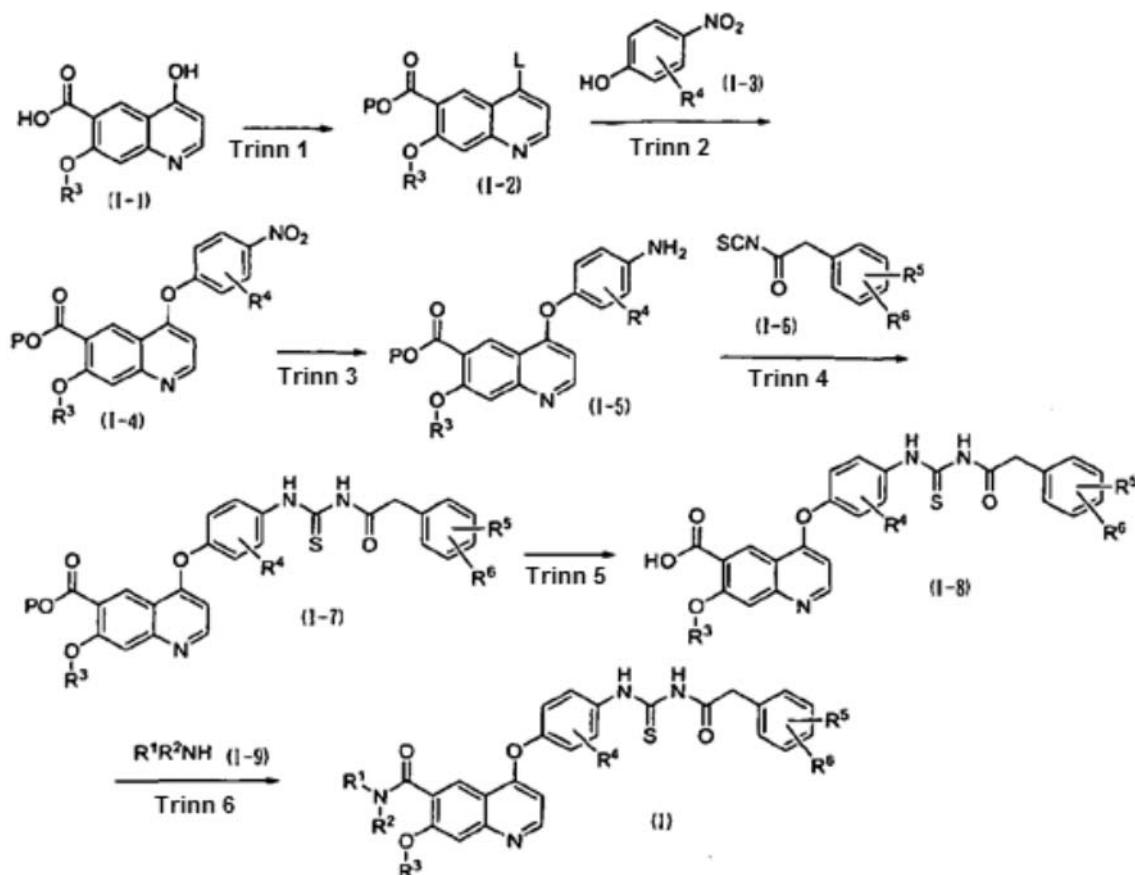
35 Acyltioureaforbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved formel (I) kan være et farmasøytisk akseptabelt promedikament. Ingen spesiell

begrensning er lagt på det farmasøytisk akseptable promedikamentet, og ethvert promedikament kan anvendes så lenge som promedikamentet kan overføres til en forbindelse representert ved formel (I) under in vivo fysiologiske betingelser (magesyre eller enzym) via hydrolyse, oksidasjon eller reduksjon. Eksempler på promedikamentet omfatter esterforbindelser, så som metylester, etylester, propylester, fenylester, karboksyoksymetylester og etoksykarbonylester, som modifierer en karboksylgruppe. Eksempler på typiske promedikamenter er forbindelser som overføres til forbindelser (I) under fysiologiske betingelser som er beskrevet i "Development of Drugs, vol. 7, p. 163-198" publisert av Hirokawa Shoten (1990).

Acyltioureaforbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse representert som formel (I) eller et salt derav omfatter også et hydrat derav, et solvat derav og en krystallpolymorf derav.

Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles i henhold til det nedenfor beskrevne skjemaet. Råmaterialene som er påkrevet for å syntetisere forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan være kommersielle produkter eller kan fremstilles ved en fremgangsmåte beskrevet i litteraturen. I skjemaet anvendes substituentene i samme betydning som definert for formel (I).

13



I skjemaet representerer L en avspaltbar gruppe, P representerer en lavere alkylgruppe eller en benzylgruppe som har en substituent, nærmere bestemt metyl-, etyl-, metoksymetyl-, tert-butyl-, benzyl-, 4-nitrobenzyl-, 4-metoksybenzylgruppe etc.. Andre grupper er de samme som definert i formel (I).

### Trinn 1

I trinn 1 blir forbindelse (I-2) fremstilt fra forbindelse (I-1). Nærmere bestemt blir forbindelse (I-1), som kan fremstilles i henhold til fremgangsmåten beskrevet i WO 2002-032872, behandlet i tionylklorid, fosforoksyklorid, etc. som tjener som et løsningsmiddel, for derved å innføre et halogenid som en avspaltbar gruppe L. Reaksjonstemperaturen er  $0^{\circ}C$  til tilbakeløpstemperatur, fortrinnsvis  $80^{\circ}C$  til tilbakeløpstemperatur. Reaksjonstiden er 0,1 til 100 timer, fortrinnsvis 1 til 24 timer. Om påkrevet kan 0,001 til 1 volum, fortrinnsvis 0,002 til 0,1, med hensyn til forbindelse (I-1), av N,N-dimetylformamid tilsettes.

Etter at reaksjonen ovenfor er fullført, i tillegg til den avspaltbare gruppen L, blir karboksylgruppen i 6-stilling også omdannet til syrehalogenidet. Følgelig omsettes syrehalogenidet med alkohol P-OH, eventuelt i nærvær av en base, for derved å innføre en beskyttende gruppe P, hvorved forbindelse (I-2) kan fremstilles. Ingen spesiell begrensning legges på løsningsmidlet, så lenge som løsningsmidlet ikke er reaktivt med syrehalogenid, og en base kan anvendes som løsningsmidlet. Eksempler på alkoholen P-OH omfatter metanol, etanol, tert-butanol, benzylalkohol, 4-nitrobenzylalkohol, og 4-metoksybenzylalkohol. Alkoholen kan anvendes i en mengde på 1 ekvivalent til en løsningsmiddelekvivalent mengde, fortrinnsvis 10 ekvivalenter til en løsningsmiddelekvivalent mengde. Eksempler på basen omfatter organiske aminer, så som trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin, pyridin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, lutidin og kollidin; natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, natriummetoksid, kaliummetoksid, natriumetoksid, kaliumetoksid og kalium tert-butoksid. Basen kan anvendes i en relativ mengde på 1 til 200, foretrinnsvis 1,5 til 100, med hensyn til forbindelse (I-1). Reaksjonstemperaturen er -30°C til tilbakeløpstemperatur, fortrinnsvis 0 til 50°C. Reaksjonstiden er 0,1 til 100 timer, fortrinnsvis 1 til 24 timer.

## Trinn 2

Trinn 2 involverer en koplingsreaksjon mellom forbindelse (I-2) og forbindelse (I-3), for derved å fremstille forbindelse (I-4). Forbindelse (I-3) kan anvendes i en relativ mengde på 1 til 100 ekvivalenter, fortrinnsvis 1,1 til 10 ekvivalenter, med hensyn til forbindelse (I-2). Koplingsreaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av en base. Eksempler på basen omfatter organiske aminer, så som trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin, pyridin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, lutidin og kollidin; og uorganiske baser så som natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat og cesiumkarbonat. Basen kan anvendes i en relativ mengde på 1 til 100 ekvivalenter, fortrinnsvis 2 til 10 ekvivalenter. Ingen spesiell begrensning er lagt på løsningsmidlet anvendt i reaksjonen, så lenge som løsningsmidlet ikke lett reagerer med forbindelsene (I-2), (I-3), og (I-4), etc. Eksempler på løsningsmidlet omfatter N,N-dimetylacetamid, difenyleter, klorbenzen, 1,2-diklorbenzen, N-metylpyrrolidin-2-on og dimetylsulfoksid. Disse løsningsmidlene kan anvendes alene eller i kombinasjon. Reaksjonstemperaturen er -30 til

300°C, fortrinnsvis 30 til 200°C. Reaksjonstiden er 0,1 til 100 timer, fortrinnsvis 0,5 til 24 timer.

### Trinn 3

5

I trinn 3 reduseres nitrogruppen av forbindelse (1-4) for derved å fremstille forbindelse (I-5). Reduksjon av nitrogruppen kan utføres med et reduserende middel, så som jern-ammoniumklorid eller jern-eddiksyre. Dersom forbindelse (I-4) ikke innbefatter Cl, Br, eller I eller en funksjonell gruppe, så som benzyl, 4-nitrobenzyl eller 4-metoksybenzyl som gruppe P, kan katalytisk hydrogenering velges. Når jern-ammoniumklorid anvendes kan vann, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, toluen, metylenklorid; klorform, acetonitril, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metylpyrrolidin-2-on, dimetylsulfoksid, etc. anvendes som løsningsmiddel. Disse løsningsmidlene kan anvendes alene eller i kombinasjon. Reaksjonstemperaturen er 0 til 200°C, fortrinnsvis 30 til 100°C. Reaksjonstiden er 0,1 til 100 timer, fortrinnsvis 0,5 til 24 timer.

10

15

20

25

Når katalytisk hydrering anvendes omfatter eksempler på katalysatoren anvendt i reaksjonen 5-10% Pd-C og palladiumhydroksid. Katalysatoren kan anvendes i en relativ mengde på 0,01 til 10, fortrinnsvis 0,02 til 5, med hensyn til forbindelse (I-4). Hydrogenkilden, for eksempel maursyre, ammoniumformat, cykloheksen eller dicykloheksen, kan anvendes i en mengde på 1 til 200 ekvivalenter, fortrinnsvis 1,1 til 100 ekvivalenter. Når hydrogen anvendes kan hydrogentrykket være 0,01 til 3,0 MPa og er fortrinnsvis 0,1 til 1,0 MPa. Eksempler på løsningsmidlet omfatter metanol, etanol, tetrahydrofuran, etylacetat, N,N-dimetylformamid og dimetylformamid, og disse løsningsmidlene kan anvendes alene eller i kombinasjon.

30

### Trinn 4

I trinn 4 fremstilles forbindelse (I-7) fra forbindelse (I-5) ved å anvende et tioisocyanat (I-6). Tioisocyanatet (I-6) kan fremstilles separat ved fremgangsmåten beskrevet i WO 2005-082855 fra et syrehalogenid eller en karboksylsyre. Forbindelsen (I-6) kan anvendes i en mengde på 1 til 100 ekvivalenter med hensyn til forbindelse (I-5), fortrinnsvis 1,1 til 30 ekvivalenter.

35

Ingen spesiell begrensning er lagt på løsningsmidlet anvendt i reaksjonen, og heksan, toluen, tetrahydrofuran, acetonitril, N,N-dimetylformamid, N-metylpyrrolidin-2-on, metanol, etanol, isopropanol, etc. kan anvendes. Disse løsningsmidlene kan anvendes alene eller i kombinasjon. Reaksjonstemperaturen er -30 til 200°C, fortrinnsvis 0 til 100°C. Reaksjonstiden er 0,1 til 100 timer, fortrinnsvis 0,5 til 24 timer.

### Trinn 5

I trinn 5 fremstilles en karboksylsyre (I-8) fra esteren (I-7). Reaksjonen kan utføres under basiske eller sure betingelser, eller kan være katalytisk hydrogenering, hvorved esteren omdannes til karboksylsyren.

Når gruppen P er metyl eller etyl utføres avbeskyttelse fortrinnsvis under basiske betingelser. Eksempler på basen innbefatter natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydroksid, kaliumhydroksid og litiumhydroksid. Basen kan anvendes i en mengde på 1 til 100 ekvivalenter, fortrinnsvis 1,1 til 30 ekvivalenter. Eksempler på løsningsmidlet omfatter vann, metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan og N,N-dimetylformamid. Disse løsningsmidlene kan anvendes alene eller i kombinasjon.

Når gruppen P for eksempel er tert-butyl utføres avbeskyttelse fortrinnsvis under sure betingelser. Eksempler på syren innbefatter saltsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, svovelsyre og tosylsyre. Syren kan anvendes i 1N til en løsningsmiddelekvivalent mengde, fortrinnsvis 2N til en løsningsmiddelekvivalent mengde. Eksempler på løsningsmidlet omfatter vann, metanol, etanol, isopropanol, etylacetat, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, metylenklorid og kloroform. Disse løsningsmidlene kan anvendes alene eller i kombinasjon.

Når gruppen P for eksempel er benzyl, 4-nitrobenzyl eller 4-metoksybenzyl gjennomføres avbeskyttelse fortrinnsvis ved katalytisk hydrogenering i nærvær av en katalysator. Hydrogeneringskatalysatoren kan være 5-10% Pd-C eller palladiumhydroksid. Katalysatoren kan anvendes i en relativ mengde på 0,01 til 10 med hensyn på forbindelse (I-7), fortrinnsvis 0,02 til 5. Hydrogenkilden, for eksempel hydrogen, maursyre, ammoniumformat, cykloheksen eller 1,4-

dicykloheksen, kan anvendes i en mengde på 1 til 200 ekvivalenter, fortrinnsvis 1,1 til 100 ekvivalenter. Eksempler på løsningsmidlet omfatter metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofuran, etylacetat og N,N-dimetylformamid, og disse løsningsmidlene kan anvendes alene eller i kombinasjon.

5 I en hvilken som helst kombinasjon er reaksjonstemperaturen -30 til 200°C, fortrinnsvis 0 til 100°C, og reaksjonstiden er 0,1 til 100 timer, fortrinnsvis 0,5 til 24 timer.

## Trinn 6

10

Trinn 6 omfatter en kondensasjonsreaksjon mellom karboksylsyren (I-8) og et amin (I-9). Trinn 6, for fremstilling av forbindelse (I), kan utføres via et syrehalogenid fra karboksylsyren (I-8) eller ved å anvende et generelt anvendt kondensasjonsmiddel.

15

I fremgangsmåten via syrehalogenidet blir først karboksylsyren (I-8) omdannet til dens syreklorid ved anvendelse av tionylklorid, fosforoksyklorid, etc. i en løsningsmiddelekvivalent mengde. Reaksjonstemperaturen er -30 til 200°C, fortrinnsvis 0 til 100°C. Reaksjonstiden er 0,1 til 100 timer, fortrinnsvis 1 til 24 timer.

20

Deretter, ved å innføre et amin (I-9) i det derved dannede syrehalogenidet, kan forbindelse (I) fremstilles. Om påkrevet kan en base anvendes. Eksempler på basen omfatter organiske aminer, så som trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin, pyridin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, lutidin og kollidin; og uorganiske baser, så som natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, natriummetoksid, kaliummetoksid, natriumetoksid, kaliumetoksid og kalium tert-butoksid. Aminet (I-9) kan anvendes i en mengde på 1 til 100 ekvivalenter, fortrinnsvis 1,1 til 50 ekvivalenter. Eksempler på løsningsmidlet anvendt i reaksjonen omfatter tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, toluen, metylenklorid, kloroform, acetonitril, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid og dimetylsulfoksid.

25

30

Alternativt kan et kondensasjonsmiddel anvendes i fremstillingen av forbindelse (I). Eksempler på kondensasjonsmidlet omfatter N,N'-dicykloheksylkarbodiimid (DCC), N,N'-diisopropylkarbodiimid (DIC), 1-etyl-3-(3-

35

dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid (WSC), difenylfosforylazid (DPPA), benzotriazol-1-yl-oksytris(dimetylamino)fosfoniumheksafluorofosfat (BOP), benzotriazol-1-yl-oksytripyrrolidinofosfoniumheksafluorofosfat (PyBOP), 7-azabenzotriazol-1-yl-oksytris(pyrrolidino)fosfoniumfosfat (PyAOP),

5 bromtris(pyrrolidino)fosfoniumheksafluorofosfat (BroP), klortris(pyrrolidin-1-yl)fosfoniumheksafluorofosfat (PyCroP), 3-(dietoksyfosforyloksy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on (DEPBT), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumheksafluorofosfat (HATU), og 4-(5,6-dimetoksy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metyl morfolinhydroklorid (DMTMM). I kombinasjon med

10 kondensasjonsmidlet kan det anvendes additiver så som 1-hydroksybenzotriazol (HOBt), 1-hydroksy-7-azabenzotriazol (HOAt) og N-hydroksysuksinimid (HOSu). Disse additivene kan anvendes i mengder på 0,1 til 100 ekvivalenter, fortrinnsvis 1 til 10 ekvivalenter. Om påkrevet kan en base, så som trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metyl morfolin, pyridin, 4-(N,N-

15 dimetylamino)pyridin, lutidin eller kollidin anvendes i en mengde på 0,1 til 100 ekvivalenter, fortrinnsvis 1 til 10 ekvivalenter. Aminet (I-9) kan anvendes i den samme mengden som nevnt ovenfor. Ingen spesiell begrensning er lagt på løsningsmidlet, og vann, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, toluen, metylenklorid, kloroform, acetonitril, N,N-dimetylformamid ,

20 N,N,-dimetylacetamid, dimetylsulfoksid, etc. kan anvendes. Reaksjonstemperaturen er -30 til 200°C, fortrinnsvis 0 til 100°C. Reaksjonstiden er 0,1 til 100 timer, fortrinnsvis 0,5 til 24 timer.

I tillegg til de ovenfor nevnte fremgangsmåtene kan forbindelsen (I-5) overføres

25 til dens amid i henhold til trinn 5 og 6 og deretter kan forbindelse (I) fremstilles i henhold til trinn 4. Når gruppen P er metyl, kan forbindelsen (I-5) overføres til dens amid ved en generelt kjent teknikk, så som aminolyse, og deretter kan forbindelse (I) fremstilles i henhold til trinn 4.

30 Den derved fremstilte forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse og syntesemellomprodukter for denne kan isoleres og renses ved generelt kjente isolerings/renefremgangsmåter (f.eks. omkrystallisasjon, krystallisasjon, destillering eller kolonnekromatografi). Generelt kan forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse og syntesemellomprodukter for denne overføres til

35 farmasøytisk akseptable salter derav ved en kjent fremgangsmåte, og saltene kan overføres til frie former derav.

- Når den anvendes som et legemiddel blir forbindelsen (I) ifølge foreliggende oppfinnelsen blandet med en valgfri farmasøytisk bærer, og blandingen kan formes til en rekke doseringsformer i samsvar med de forebyggende eller terapeutiske formålene. En hvilken som helst doseringsform kan anvendes, og
- 5 eksempler omfatter orale midler, injeksjonsvæsker, suppositorier, salver og plaster. Av disse anvendes fortrinnsvis orale midler. Disse doseringsformene kan fremstilles ved fremgangsmåter som er generelt kjente og anvendt innen teknikken.
- 10 Som farmasøytiske bærere kan en rekke organiske og uorganiske bærerstoffer som er generelt anvendt for å danne formuleringer, anvendes. Eksempler på bæreren for fast formulering omfatter et hjelpestoff, et bindemiddel, et sprengmiddel, et smøremiddel og et fargemiddel og eksempler på bæreren for flytende formulering omfatter et løsningmiddel, et løseliggjørende middel, et
- 15 suspenderende middel, et tonisitettsmiddel, en buffer og et lindrende middel. Om nødvendig kan formuleringsadditiver, så som et konserveringsmiddel, en antioksidant, et fargestoff og et søtningsmiddel og et stabiliseringsmiddel også anvendes.
- 20 En peroral fast form kan fremstilles ved blanding av forbindelsen ifølge oppfinnelsen med et hjelpestoff, og med et eventuelt hjelpestoff, bindemiddel, sprengmiddel, smøremiddel, fargestoff, smaks/deodorerende middel, osv. og forming av blandingen til tabletter, belagte tabletter, granuler, pulvere, kapsler osv. ved en fremgangsmåte som er kjent innen teknikken.
- 25 Eksempler på hjelpestoffet omfatter laktose, sukrose, D-mannitol, glukose, stivelse, kalsiumkarbonat, kaolin, mikrokrySTALLinsk cellulose og vannfri kiselsyre. Eksempler på bindemidlet omfatter vann, etanol, 1-propanol, 2-propanol, enkel sirup, flytende glukose, flytende  $\alpha$ -stivelse, flytende gelatin, D-mannitol,
- 30 karboksymetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylstivelse, metylcellulose, etylcellulose, skjellakk, kalsiumfosfat og polyvinylpyrrolidon.
- Eksempler på sprengmidlet omfatter tørr stivelse, natriumalginat, pulverisert agar, natriumhydrogenkarbonat, kalsiumkarbonat, natriumlaurylsulfat,
- 35 monoglycerylstearat og laktose.
- Eksempler på smøremidlet omfatter rensed talk, natriumstearat (salt), magnesiumstearat, boraks og polyetylglykol.

Eksempler på fargestoffet omfatter titaniumoksid og jernoksid.

Eksempler på smaksstoffet/det deodorerende midlet innbefatter sukrose, appelsinskall, sitronsyre og vinsyre.

5 En oral flytende formulering kan fremstilles ved å blande forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse med et smaksgivende middel, buffer, stabiliseringsmiddel, deodorant, osv. og å forme blandingen inn i indre flytende middel, sirup, eleksir osv. ved en fremgangsmåte kjent innen teknikken. Det smaksgivende/deodorerende midlet anvendt i preparatet kan være et hvilket som helst av de tidligere nevnte midlene. Eksempler på bufferen omfatter

10 natriumcitrat. Eksempler på stabiliseringsmidlet omfatter tragant, gummi arabikum og gelatin. Om nødvendig kan den orale formuleringen belegges ved en kjent fremgangsmåte med et enterisk beleggingsmateriale eller et beleggingsmateriale for å opprettholde effekten derav. Eksempler på et slikt beleggingsmateriale omfatter hydroksypropylmetylcellulose, etylcellulose,

15 hydroksymetylcellulose, hydroksypropylcellulose, polyoksyetyleneglykol og Tween 80 (registrert varemerke).

Injeksjonsløsninger kan fremstilles ved å blande forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse med additiver, så som en pH-regulator, buffer, stabiliseringsmiddel,

20 tonisitettsmiddel og lokalanestetisk middel, og forme blandingen ved en fremgangsmåte kjent innen teknikken, for derved å tilveiebringe subkutane, intramuskulære og intravenøse injeksjonsvæsker. Eksempler på pH-regulatoren og bufferen innbefatter natriumcitrat, natriumacetat og natriumfosfat. Eksempler på stabiliseringsmidlet omfatter natriumpyrosulfitt, EDTA, tioglykolsyre og tiomelkesyre. Eksempler på de lokalanestetiske midlene omfatter procainhydroklorid og lidocainhydroklorid. Eksempler på tonositetsmidlet omfatter natriumklorid, glukose, D-mannitol og glycerin.

25

Suppositorier kan fremstilles ved å blande forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse med en bærer for formulering kjent innen teknikken, så som

30 polyetyleneglykol, lanolin, kakaosmør, og fettsyretriglycerid og med et valgfritt overflateaktivt middel, så som Tween 80 (registerert varemerke), og å forme blandingen til suppositorier ved en fremgangsmåte kjent innen teknikken.

Salver kan fremstilles ved å blande forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse med valgfrie eventuelle additiver generelt anvendt innen teknikken, så som en

35 base, stabiliseringsmiddel, fuktemiddel og konserveringsmiddel, og å forme blandingen til salver ved en fremgangsmåte kjent innen teknikken. Eksempler på

basen omfatter flytende paraffin, hvit petrolatum, hvit bivoks, oktyldodecylalkohol og paraffin. Eksempler på konserveringsmidlet omfatter metyl p-hydroksybenzoat, etyl p-hydroksybenzoat og propyl p-hydroksybenzoat. Plastere kan fremstilles ved å anvende den tidligere nevnte salven, kremen, gelen, pastaen osv. på en generelt anvendt bærer ved en rutinefremgangsmåte. Eksempler på egnede bærere omfatter vevde og uvevde stoffer fremstilt av bomull, stapelfibre eller kjemiske fibre, og film og skummet ark fremstilt av myk vinylklorid, polyetylen, polyuretan, etc.

Mengden av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse inkorporert i hvilken som helst av de tidligere nevnte enhetsdoseringsformene varierer i henhold til formen av legemidlet og symptomene til pasienten som forbindelsen administreres til. Generelt er imidlertid mengden i en enhetsdoseringsform fortrinnsvis omtrent 0,05 til 1,000 mg (oralt middel), omtrent 0,01 til 500 mg (injeksjonsløsning), eller omtrent 1 til 1000 mg (suppositorium).

Den daglige dosen av legemidlet som har en hvilken som helst av de ovenfor nevnte doseringsformene varierer i henhold til symptomene, kroppsvekten, alder, kjønn osv. av pasienten og kan ikke bestemmes generelt. Imidlertid er den daglige dosen for en voksen person (kroppsvekt: 50 kg) generelt omkring 0,05 til 5000 mg, fortrinnsvis 0,1 til 1000 mg. Fortrinnsvis administreres legemidlet ved en enkelt daglig dose eller på en oppdelt måte (f.eks. 2 eller 3).

### **Eksempler**

Detaljerte utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse er beskrevet i form av eksempler og farmakologiske forsøkseksempler, som ikke må anses som begrensende for oppfinnelsen.

### **Eksempel 1**

#### **tert-Butyl 4-klor-7-metoksykinolin-6-karboksylat (1a)**

4-Hydroksy-7-metoksykinolin-6-karboksylsyre, (beskrevet i WO 2002/032872) (25 g) ble oppløst i tionylklorid (100 mL), og N,N-dimetylformamid (5 mL) ble

tilsatt til oppløsningen etterfulgt av tilbakeløpsbehandling i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og azeotropbehandlet med toluen. Produktet ble tilsatt til en løsning av tert-butoksykalium (150 g, 6-gangers mengde) i tert-butanol (300 mL) på et isbad etterfulgt av omrøring i 17 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og vann (300 mL) ble tilsatt dertil på et isbad, etterfulgt av ekstraksjon med n-heksan (300 mL). Den organiske fasen ble vasket med mettet saltvannsløsning (300 mL) og tørket over natriumsulfat, etterfulgt av konsentrering under redusert trykk, for derved å gi forbindelse 1a (10,5 g, utbytte: 31%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

8.73(1H,d,J=4.2Hz), 8.50(1H,s), 7.49(1H,s), 7.38(1H,d,J=4.8Hz), 4.03(3H,s), 1.64(9H,s) ; ESI-MS m/z 294 ( $\text{MH}^+$ ).

**tert-Butyl 4-(2-fluor-4-nitrofenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylat (1b)**

Forbindelse 1a (3,60 g) ble oppløst i N-metylpyrrolidin-2-on (14 mL), og diisopropyletylamin (6,55 mL) og 2-fluor-4-nitrofenol (2,89 g) ble tilsatt til løsningen. Blandingen ble oppvarmet til 140°C og omrørt i 4 timer. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt destillert vann på et isbad, og utfellingen ble filtrert, for derved å gi forbindelse 1b (4,71 g, utbytte: 93%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ :

8.75(1H,d,J=4.8Hz), 8.47(1H,dd,J=10.4Hz,2.8Hz), 8.38(1H,s), 8.23(1H,ddd,J=8.8Hz,1.2Hz,1.2Hz), 7.74(1H,t,J=8.0Hz), 7.55(1H,s), 6.78(1H,d,J=5.2Hz), 3.99(3H,s), 1.54(9H,s) ; ESI-MS m/z 415( $\text{MH}^+$ ).

**tert-Butyl 4-(4-amino-2-fluorfenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylat (1c)**

Forbindelse 1b (400 mg) ble oppløst i vann-etanol (1:1) blanding (10 mL), og jernpulver (1,0 g) og ammoniumklorid (1,0 g) ble tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring ved 80°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celitt for derved å fjerne jernpulver, og vann (100 mL) ble tilsatt til filtratet, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat (50 mL). Den organiske fasen ble vasket med mettet saltvannsløsning (100 mL) og tørket over natriumsulfat, etterfulgt av

konsentrering under redusert trykk for derved å gi forbindelse 1c (335 mg, utbytte: 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

8.65(1H,d,J=5.2Hz), 8.40(1H,s), 7.48(1H,s), 7.10(1H,t,J=9.2Hz), 6  
5 .55(1H,dd,J=13.2Hz,2.8Hz), 6.48-  
6.44(2H,m),5.51(2H,s),3.96(3H,s),1.55(9H,s);ESI-MS m/z 385(MH $^+$ ).

**tert-Butyl 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylat (1d)**

10 Fenylacetylklorid (1,10 mL) og kaliumtiocyanat (1,21 g) ble oppløst i acetonitril (15 mL), etterfulgt av omrøring ved 70°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble produktet separert med vandig mettet løsning av natriumhydrogenkarbonat (100  
15 mL) og etylacetat (50 mL). Det organiske laget ble vasket med mettet saltvannsløsning (100 mL) og tørket over natriumsulfat, etterfulgt av konsentrering under redusert trykk, for derved å gi fenylacetyltioisocyanat. Dette produktet (fenylacetyltioisocyanat) ble ikke underkastet ytterligere rensing og ble oppløst i toluen (8 mL). En løsning (12 mL) av forbindelse 1c i toluen-  
20 etanol (5:1) ble tilsatt til toluenløsningen, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og renset ved silikagelkolonnekromatografi (elueringsmiddel: 100% etylacetat), for derved å gi forbindelse 1d (620 mg, utbytte: 53%).

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  :

25 12.62(1H,s), 8.70(1H,s), 8. 8(1H,s), 8. 9(1H,dd,J=11.8Hz,2.0Hz), 7.81(1H,s),  
7.51-7.30(7H,m), 6.71(1H,s), 4.18(3H,s), 3.78(2H,s), 1.64(6H,s) ; ESI-MS m/z  
562 (MH $^+$ ).

**4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylsyrehydroklorid (1e)**

30 Forbindelse 1d (88,0 mg) ble løst i 4N HCl-dioksanløsning, etterfulgt av omrøring ved 70°C i 1 time. Utfellingen i reaksjonsblandingen ble filtrert for derved å gi forbindelse 1e (67,1 mg, utbytte: 79%).

35  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

12.54(1H,s), 11.86(1H,s), 8.98(1H,d,J=6.4Hz) 8.70(1H.s), 8.11(1H, d,J=12.4Hz), 7.74.-7.73(1H,m), 7.65-7.60(2H,m), 7.37-7.32(4H,m),7.30-7.25(1H,m), 6.91(1H,d,J=6.0Hz), 4.04(3H,s), 3.83(2H,s) ; ESI-MS m/z 506 (MH<sup>+</sup>).

5

**4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-(3-isopropyloksypropyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (1)**

10 Forbindelse 1e (13,2 mg), 3-isopropoksypropylamin (9,11 µL), og 4-(5,6-dimetoksy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorfolinhydroklorid n-hydrat (i det følgende betegnet DMTMM·n-hydrat) (8,67 mg) ble løst i tetrahydrofuran (1 mL), etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble destillert under redusert trykk, og vann ble tilsatt til resten. Utfellingen ble filtrert for derved å gi forbindelsen i overskriften 1 (11.6 mg, utbytte: 79%).

15 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ:

12.51(1H,s), 11.83(1H,s), 8.69(1H,d,J=5.6Hz) 8.54(1H.s), 8.39(1H, t,J=4.8Hz), 8.04(1H,dd,J=12.4Hz,J=2.0Hz), 7.58-7.49(3H,m), 7.39-7.34(4H,m),7.32-7.27(1H,m), 6.53(1H,d,J=5.2Hz), 4.02(3H,s), 3.84 (2H,s), 3.58-3.50(1H,m), 3.45(2H,t,J=6.0Hz), 3.40-3.36(2H,m), 1.79-1.68(2H,m), 1.09(6H,d,J=6.0Hz) ; ESI-MS m/z 605(MH<sup>+</sup>).

20

**Eksempel 2**

**N-((2,2-Dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metyl)-4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (2)**

25

Tilsvarende syntesen i eksempel 1, ble det fra forbindelse 1e (19,4 mg), (2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metanamin (13,5 µL) og DMTMM·n-hydrat (11,9 mg), oppnådd forbindelsen i overskriften 2 (9,3 mg, utbytte: 42%).

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

12.50(1H,s), 9.26(1H,s), 8.66(1H,dd,J=5.4Hz,0.8Hz), 8.52(1H,s), 8 .23(1H,t,J=5.6Hz), 7.96(1H,dd,J=11.2Hz,J=2.8Hz), 7.53(1H,s), 7.4 6-7.37(4H,m), 7.32-7.28(3H,m), 6.44(1H,dd,J=7.2Hz), 4.43-4.38(1H, m), 4.13-4.09(1H,m), 4.12(3H,s), 3.79-3.71(3H,m), 2.42(2H,t,J=8.0Hz), 3.76(2H,s), 1.49(3H,s), 1.43(1H,s ),1.39(2H,s);ESI-MS m/z 619(MH<sup>+</sup>).

35

**Eksempel 3****N-(2,3-Dihydroksypropyl)-4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (3)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (20,1 mg), 3-amino-1,2-propandiol (8,45 mg) og DMTMM·n-hydrat (12,3 mg), forbindelsen i overskriften 3 oppnådd (5,1 mg, utbytte: 24%).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ:

12.50(1H,s), 11.82(1H,s), 8.69(1H,s), 8.69(1H,d,J=5.2Hz), 8.48(1H,t,J=5.6Hz), 8.39(1H,t,J=4.8Hz), 8.04(1H,dd,J=12.0Hz,J=2.4Hz), 7.58-7.50(3H,m), 7.37-7.33(4H,m), 7.31-7.26(1H,m), 6.52(1H,d,J=5.4Hz), 4.92(1H,br), 4.65(1H,br), 4.03(3H,s), 3.82(2H,s), 3.65(1H,t,J=5.6Hz), 3.52-3.46(1H,m), 3.43-3.37(3H,m,J=6.0Hz) ; ESI-MS m/z 579(MH<sup>+</sup>).

**Eksempel 4****4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(pyridin-3-ylmetyl)kinolin-6-karboksamid (4)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (16,7 mg), 3-pikolyamin (7,79 µL) og DMTMM·n-hydrat (10,2 mg), forbindelsen i overskriften 4 oppnådd (8,1 mg, utbytte: 44%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

12.50(1H,s), 11.81(1H,s), 9.01(1H,t,J=7.6Hz), 8.69(1H,d,J=5.2Hz), 8.58(1H,d,J=1.6Hz), 8.57(1H,s), 8.45(1H,dd,J=4.8Hz,1.0Hz), 8.02(1H,dd,J=12.8Hz,1.6Hz), 7.77(1H,d,J=8.0Hz), 7.56-7.48(4H,m), 7.39-7.33(6H,m), 7.31-7.26(1H,m), 6.52(1H,d,J=5.6Hz), 4.55(2H,d,J=6.0Hz), 4.03(3H,s), 3.82(2H,s), ; ESI-MS m/z 596 (MH<sup>+</sup>).

**Eksempel 5**

**4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(3-(2-oksopyrrolidin-1-yl)propyl)kinolin-6-karboksamid (5)**

5 Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (18,8 mg), N-(3'-aminopropyl)-2-pyrrolidinon (12,2 µL) og DMTMM·n-hydrat (11,5 mg), forbindelsen i overskriften 5 oppnådd (5,5 mg, utbytte: 25%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 12.53(1H,s), 9.24(1H,s), 8.76(1H,s), 8.65(1H,d,J=5.6Hz), 8.53(1H, t,J=6.0Hz), 7.95(1H,dd,J=12.0Hz,J=2.4Hz), 7.52(1H,s), 7.45-7.37(4H,m), 7.32-7.30(2H,m), 7.23(1H,d,J=8.4Hz), 6.42(1H,dd,J=5.2Hz,1.2Hz), 10 4.17( 3H,s), 3.76(2H,s), 3.52-3.42(6H,m), 2.42(2H,t,J=8.0Hz), 2.06(2H,tt,J=7.6Hz), 1.86(2H,tt, J=6.0Hz), ; ESI-LRMS m/z 630(MH<sup>+</sup>).

**Eksempel 6**

15 **4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid (6)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble forbindelse 1e (20 mg), 40% vandig løsning av metylamin (5 µL) og DMTMM·n-hydrat (22 mg) oppløst i 20 tetrahydrofuran (1 mL), etterfulgt av omrøring ved 30°C i 1 time, for derved å gi forbindelsen i overskriften 6 (18,4 mg, utbytte: 96%).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:  
12.51(1H,s), 11.83(1H,s), 8.69(1H,d,J=4.8Hz), 8.60(1H,s), 8.38(1H,d,J=4.8Hz), 8.03(1H,dd,J=12.4Hz,J=2.0Hz), 7.58-7.50(4H,m), 7.39-7.34(4H,m), 6.53(1H,d,J=5.2Hz), 4.03(3H,s), 3.84(2H,s), 2.84(3H,d ,J=4.8Hz), ; 25 ESI-MS m/z 518(MH<sup>+</sup>).

**Eksempel 7**

30 **4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(metoksyetyl)kinolin-6-karboksamid (7)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1, ble forbindelse 1e (20 mg), 2-metoksyetylenamin (6 mg), DMTMM·n-hydrat (22 mg) oppløst i etanol (1 mL),

etterfulgt av omrøring ved 30°C i 1 time, for derved å gi forbindelsen i overskriften 7 (17,3 mg, utbytte: 83%).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.51(1H,s), 11.83(1H,s), 8.71-8.69(1H,m), 8.62(1H,s), 8.54-8.44(1H,m), 8.04(1H,dd,J=12.4Hz,1.6Hz), 7.58-7.50(3H,m), 7.36-7.34(4H,m), 7.32-7.27(1H,m), 6.53(1H,d,J=4.8Hz), 4.04(3H,s), 3.84(2H,s), 3.50-3.48(4H,m),3.30(3H,s);ESI-MS m/z 562(MH<sup>+</sup>).

### Eksempel 8

#### 10 **N-(2-(Diethylamino)etyl)-4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (8)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (22,6 mg), 2-(diethylamino)etylamin (14,8 µL) og DMTMM·n-hydrat (13,8 mg), forbindelsen i overskriften 8 oppnådd (12,3 mg, utbytte: 49%).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.50(1H,s), 11.83(1H,s), 8.73-8.70(1H,m), 8.72(1H,s), 8.51(1H,t,J=5.2Hz), 8.04(1H,dd,J=12.8Hz, 1.6Hz), 7.58-7.50(3H,m), 7.38-7.33(4H,m), 7.31-7.27(1H,m), 6.53(1H,d,J=6.0Hz), 4.05(3H,s), 3.84(2H,s), 3.42-3.37(2H,m), 2.67-2.53(6H,m), 1.01(6H,t,J=7.2Hz) ; ESI-MS m/z 604 (MH<sup>+</sup>).

### Eksempel 9

#### 25 **4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(2-morfolinoetyl)kinolin-6-karboksamid (9)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (9,6 mg), 2-morfolinoetylamin (5,77 µL) og DMTMM·n-hydrat (5,88 mg), forbindelsen i overskriften 9 oppnådd (3,3 mg, utbytte: 30%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ: 12.53(1H,s), 9.26(1H,s), 9.08(1H,t,J=3.6Hz), 8.72(1H,s), 8.66(1H, d,J=5.0Hz), 7.95(1H,dd,J=11.6Hz,2.4Hz), 7.55(1H,s), 7.45-7.36(4H,m), 7.32-7.24(3H,m), 6.44(1H,dd,J=5.2Hz,0.8Hz), 4.37(2H,d,J=4.0Hz), 4.18( 3H,s), 3.79-3.72(7H,m), 3.77(2H,s), 3.52(2H,t,J=4.8Hz) ; ESI-MS m/z 618 (MH<sup>+</sup>).

**Eksempel 10****4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-(2-(2-hydroksyetoksy)etyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (10)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (9,7 mg), 2-(2-aminoetoksy)etanol (4,44 µL) og DMTMM·n-hydrat (5,94 mg), forbindelsen i overskriften 10 oppnådd (3,0 mg, utbytte: 28%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ :

12.51(1H,s), 11.83(1H,s), 8.70(1H,d,J=5.2Hz), 8.64(1H,s), 8.49(1H,t,J=5.2Hz), 8.04(1H,d,J=12.2Hz), 7.58-7.50(3H,m), 7.38-7.34(4H,m), 7.31-7.27(1H,m), 6.52(1H,d,J=5.2Hz), 4.62(1H,t,J=5.2Hz), 4.04(3H,s), 3.84(2H,s), 3.58(2H,t,J=5.6Hz), 3.54-3.47(6H,m) ; ESI-MS m/z 592 (MH<sup>+</sup>).

**Eksempel 11****N-(2-Acetamidoetyl)-4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (11)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (20,7 mg), N-acetyletylendiamin (9,75 mg) og DMTMM·n-hydrat (12,7 mg), forbindelsen i overskriften 11 oppnådd (5,4 mg, utbytte: 20%).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ:

12.49(1H,s), 11.82(1H,s), 8.68(1H,dd,J=5.2Hz,2.8Hz), 8.63(1H,d,J =2.4Hz), 8.48(1H,t,J=5.6Hz), 8.02(1H,d,J=12.4Hz), 7.98(1H,s), 7.56-7.49(3H,m), 7.36-7.32(4H,m), 7.30-7.26(1H,m), 6.51(1H,d,J=5.2Hz), 4.02(3H,s), 3.82(2H,s), 3.38-3.35(2H,m), 3.28-3.22(2H,s), 1.82(3H,s); ESI-MS m/z 590 (MH<sup>+</sup>).

**Eksempel 12****N-(1,3-Dihydroksypropan-2-yl)-4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (12)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (37,1 mg), 2-amino-1,3-propandiol (15,6 mg) og DMTMM·n-hydrat (22,7 mg), forbindelsen i overskriften 12 oppnådd (11,5 mg, utbytte: 29%).

5  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta$ :

12.50(1H,s), 11.82(1H,s), 8.74(1H,s), 8.69(1H,d,J=5.2Hz), 8.29(1H,d,J=8.0Hz), 8.03(1H,dd,J=12.0Hz,2.0Hz), 7.57-7.50(3H,m), 7.35-7.33(4H,m), 7.31-7.26(1H,m), 6.52(1H,d,J=5.2Hz), 4.80(2H,t,J=5.2Hz), 4.04(3H,s), 3.99-3.94(1H,m), 3.83(2H,s), 3.61-3.56(2H,m), 3.54-3.47(2H,m);

10 ESI-MS m/z 579(MH<sup>+</sup>).

### Eksempel 13

15 **tert-Butyl 4-(4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamido)-6-karboksamido)piperidin-1-karboksylat (13)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (750 mg), 4-amino-1-Boc-piperidin (332 mg), trietylamin (230  $\mu\text{L}$ ) og DMTMM·n-hydrat (459 mg), forbindelsen i overskriften 13 oppnådd (446 mg, utbytte: 52%).

20  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ :

12.50(1H,s), 9.24(1H,s), 8.66(1H,d,J=5.4Hz), 8.49(1H,s), 7.96(1H,dd,J=11.6Hz,2.4Hz), 7.83(1H,d,J=7.6Hz), 7.53(1H,s), 7.47-7.37(4H,m), 7.33-7.29(3H,m), 6.44(1H,d,J=5.0Hz,1.2Hz), 4.23(1H,br), 4.11(3H,s), 4.03-4.01(1H,m), 3.76(2H,s), 3.04(3H,t,J=12.0Hz), 2.92(1H,t,J=10.8Hz), 2.09-1.98(3H,m), 1.48(9H,s); ESI-MS m/z 688 (MH<sup>+</sup>).

25

### Eksempel 14

30 **4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(piperidin-4-yl)kinolin-6-karboksamid dihydroklorid (14)**

Forbindelse 13 (446 mg) ble oppløst i 4N HCl-dioksanløsning, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert

under redusert trykk, og resten ble azeotropbehandlet med toluen, for derved å gi forbindelsen i overskriften 14 (406 mg, utbytte: 95%).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ :

12.50(1H,s), 11.82(1H,s), 8.67(1H,d,J=5.2Hz), 8.44(1H,s), 8.30(1H,d,J=7.6Hz), 8.02(1H,dd,J=12.8Hz,1.6Hz), 7.57-7.44(3H,m), 7.37-7.33(4H,m), 7.31-7.26(1H,m), 6.51(1H,d,J=5.2Hz), 4.04-3.96(1H,br), 3.99(3H,s), 3.93(2H,s), 3.96-3.79(4H,m), 3.83(2H,s), 2.92(2H,br), 1.83(1H,m) ; ESI-MS m/z 588 ( $\text{MH}^+$ ).

## 10 Eksempel 15

### **N-(1-(Etylkarbamoyl)piperidin-4-yl)-4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (15)**

15 Forbindelse 14 (335 mg) ble suspendert i tetrahydrofuran (5 mL), og trietylamin (212  $\mu\text{L}$ ) og etylisocyanat (71,2  $\mu\text{L}$ ) ble tilsatt til suspensjonen, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og det dannede faststoffet ble filtrert, for derved å gi forbindelsen i overskriften 15 (271 mg, utbytte: 81%).

20  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ :

12.50(1H,s), 11.82(1H,s), 8.67(1H,d,J=5.6Hz), 8.44(1H,s), 8.28(1H,d,J=8.0Hz), 8.02(1H,d,J=12.8), 7.56-7.48(3H,m), 7.35-7.28(5H,m), 6.51(1H,d,J=4.8Hz), 6.45(1H,t,J=4.8Hz), 3.99(4H,s), 3.88(2H,d,J=12.8Hz), 3.82(2H,s), 3.06-2.99(2H,m), 2.82(3H,t,J=12.0Hz), 1.43-1.34(3H,m), 0.99(3H,t,J=7.2Hz) ; ESI-MS m/z 659 ( $\text{MH}^+$ ).

## Eksempel 16

### **4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(2-oksoazepan-3-yl)kinolin-6-karboksamid (16)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (260 mg), DL- $\alpha$ -amino- $\epsilon$ -kaprolaktam (73,7 mg), trietylamin (134  $\mu\text{L}$ ) og DMTMM-n-hydrat (159 mg), forbindelsen i overskriften 16 oppnådd (221 mg, utbytte: 75%).

35  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ :

12.50(1H,s), 11.82(1H,s), 9.19(1H,d,J=6.0Hz), 8.90(1H,s), 8.71(1H,d,J=5.2Hz), 8.05-7.96(2H,m), 7.60-7.51(3H,m), 7.37-7.33(4H,m), 7.31-7.26(1H,m), 6.53(1H,d,J=4.4Hz), 4.65-4.61(1H,m), 4.10(3H,s), 3.96(2H,s), 3.83(2H,s), 2.07(1H,d,J=12.8 Hz), 1.94-1.90(1H,m), 1.79-1.69(2H,m), 1.47-1.38(1H,m), 1.29-1.20(1H, m) ; ESI-MS m/z 616(MH<sup>+</sup>).

### Eksempel 17

#### 10 **4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(2-okso-2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)kinolin-6-karboksamid (17)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (304 mg), 2-amino-1-(pyrrolidin-1-yl)etanonhydroklorid (120 mg), trietylamin (235 µL) og DMTMM·n-hydrat (186 mg), forbindelsen i overskriften 17 oppnådd (220 mg, utbytte: 64%).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ:  
12.50(1H,s), 11.82(1H,s), 8.83(2H,d,J=1.2Hz), 8.71(1H,dd,J=5.2Hz, 1.6Hz), 8.05-7.99(1H,m), 7.60-7.53(3H,m), 7.35-7.33(4H,m), 7.30-7.28(1H,m), 6.53(1H,d,J=5.2Hz), 4.14(2H,d,J=4.0Hz), 4.08(3H,d,J= 1.2Hz), 3.83(2H,s), 3.48-3.44(2H,m), 3.39-3.24(2H,m), 1.94-1.88(2H,m), 1.83-1.76(2H,m) ; ESI-MS m/z 616(MH<sup>+</sup>).

### Eksempel 18

#### 25 **N-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (18)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (14,3 mg), 1-(4-aminopiperidin-1-yl)etanonhydroklorid (5,66 mg), trietylamin (9,21 µL) og DMTMM·n-hydrat (8,76 mg), forbindelsen i overskriften 18 oppnådd (6,0 mg, utbytte: 36%).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ:  
12.50(1H,s), 11.82(1H,s), 8.67(2H,d,J=5.2Hz), 8.45(1H,s), 8.02(1H,dd,J=12.4Hz,2.4Hz), 7.56-7.49(3H,m), 7.37-7.33(4H,m), 7.31-7.26(1H,m), 6.52(1H,d,J=5.2Hz), 4.23(1H,d,J=13.2Hz), 4.10-3.98(1H,br), 4.00(3H,s),

3.83(2H,s), 3.78(1H,d,J=14.4Hz), 3.21-3.15(2H,m), 2.78(1H,t,J=10.8Hz), 2.68-2.65(1H,m), 2.00(3H,s), 1.93-1.88(1H,m), 1.86-1.81(1H,m), ; ESI-MS m/z 630(MH<sup>+</sup>).

## 5 Eksempel 19

### **tert-Butyl 4-(2-fluor-4-(3-(2-(4-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylat (19a)**

10 4-Fluorfenyleddiksyre (900 mg) ble oppløst i tionylklorid (5 mL), og løsningen ble tilbakeløpsbehandlet under oppvarming i 2 timer. Reaksjonssystemet ble konsentrert under redusert trykk og azeotropbehandlet med toluen, for derved å gi 4-fluorfenylacetylchlorid som et råprodukt. Dette syrekloridet ble oppløst i acetonitril (20 mL), og kaliumtioisocyanat (851 mg) ble tilsatt til oppløsningen, 15 etterfulgt av omrøring ved 70°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble produktet separert med mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat (100 mL) og etylacetat (50 mL). Det organiske laget ble vasket med mettet saltvannsløsning (100 mL) og tørket over natriumsulfat, etterfulgt av konsentrering under 20 redusert trykk, for derved å gi 4-fluorfenylacetyltioisocyanat. Dette tioisocyanatet ble ikke underkastet ytterligere rensing og ble oppløst i tetrahydrofuran (20 mL). En løsning (20 mL) av forbindelse 1c (374 mg) i tetrahydrofuran ble tilsatt til tioisocyanatløsningen og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert 25 trykk, og det dannede faste stoffet ble filtrert, for derved å gi forbindelse 19a (452 mg, utbytte: 79%).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ:

12.47(1H,s), 11.82(1H,s), 8.73(1H,s), 8.65(1H,d,J=4.4Hz), 7.95(1H,dd,J=11.2Hz,2.8Hz), 7.49(1H,s), 7.43-7.40(1H,m), 7.31-7.25(3H,m), 30 7.15(2H,m), 6.42(1H,dd,J=5.2Hz,1.2Hz), 4.03(3H,s), 3.74(2H,s), 1.64(9H,s) ; ESI-MS m/z 580(MH<sup>+</sup>)

### **4-(2-Fluor-4-(3-(2-(4-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylsyrehydroklorid (19b)**

Forbindelse 19a (385 mg) ble oppløst i 4N HCl-dioksanløsning (10 mL), og oppløsningen ble omrørt ved 80°C i 4 timer. Utfellingen i reaksjonsblandingen ble filtrert, for derved å gi forbindelse 19b (245 mg, utbytte: 66%).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ :

5 12.52(1H,s), 11.85(1H,s), 8.94(1H,d,J=6.0Hz), 8.68(1H,s), 8.11(1H,d,J=12.4Hz), 7.66(1H,s), 7.62(1H,d,J=3.4Hz), 7.39(2H,dd,J=8.4Hz,5.6Hz), 7.19(2H,t,J=8.8Hz), 6.85(1H,d,J=6.0Hz), 4.04(3H,s), 3.84 (2H,s) ; ESI-MS m/z 524 ( $\text{MH}^+$ ).

10 **4-(2-Fluor-4-(3-(2-(4-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(2-oksoazepan-3-yl)kinolin-6-karboksamid (19)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 19b (53,0 mg), DL- $\alpha$ -amino- $\epsilon$ -kapolaktam (14,3 mg), trietylamin (38,9  $\mu\text{L}$ ) og DMTMM·n-hydrat (30,9 mg), forbindelsen 19 oppnådd (16,9 mg, utbytte: 29%).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$  :

12.47(1H,s), 11.81(1H,s), 9.20(1H,d,J=5.6Hz), 8.90(1H,s), 8.71(1H,d,J=5.2Hz), 8.04-7.96(2H,m), 7.60(1H,s), 7.57-7.51(2H,m), 7.39-7.36(2H,m), 7.20-7.15(2H,m), 6.53(1H,d,J=5.2Hz), 4.65-4.61(1H,m), 4.10(3H,s),  
20 3.83(2H,s), 3.48-3.44(2H,m), 2.08-2.05(1H,m), 1.94-1.90(1H,m), 1.79-1.72(2H,m), 1.44-1.40(1H,m), 1.29-1.19(1H,m)

**Eksempel 20**

25 **(S)-tert-Butyl 2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)-2-oksoetylkarbamat (20a)**

(S)-3-Fluorpyrrolidinhydroklorid (535 mg), N-Boc glycin (746 mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid (1,41 g), 1-hydroksybenzotriazol (993 mg) og trietylamin (1,19 mL) ble oppløst i tetrahydrofuran (5 mL), og  
30 løsningen ble omrørt ved 70°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og vandig, mettet natriumbikarbonat (20 mL) ble tilsatt til resten, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat(10 mL). Det organiske laget ble vasket trinnvis med 0,1N HCl (10 mL) og mettet saltvannsløsning (10 mL) og tørket over natriumsulfat, etterfulgt av konsentrering under redusert trykk, for  
35 derved å gi forbindelse 20a (98,1 mg, utbytte: 9.3%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 5.45(1H,br), 5.40-5.19(1H,m), 4.00-3.82(3H,m), 3.72-3.49(3H,m), 4.10(3H,s), 3.83(2H,s), 3.48-3.44(2H,m), 2.41-2.24(1H,m), 2.19-1.91(1H,m) ; FAB-MS  $m/z$  247 ( $\text{MH}^+$ ).

5 **(S)-2-Amino-1-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)etanonhydroklorid (20b)**

Forbindelse 20a (98,1 mg) ble oppløst i 4N HCl-1,4-dioksanløsning, og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer, for derved å gi forbindelse 20b (33.5 mg, utbytte: 46%).

10  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ : 8.28(3H,br), 5.48-5.22(1H,m), 3.88-3.27(6H,m), 2.29-1.89(2H,m)

**(S)-4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-(2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)-2-oksoetyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (20)**

15

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (35,3 mg), forbindelse 20b (14,3 mg), trietylamin (22,7  $\mu\text{L}$ ) og DMTMM·n-hydrat (21,6 mg), forbindelsen i overskriften 20 oppnådd (15,1 mg, utbytte: 37%).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ :

20 12.50(1H, s), 11.82(1H, s), 8.83(1H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 8.81(1H, s), 8.71(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.59(1H, s), 7.57-7.51(2H, m), 7.37-7.33(5H, m), 7.31-7.25(1H, m), 6.53(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.49-27(1H, m), 4.27-4.13(2H,m), 4.08(3H,s), 3.82(2H,s), 3.86-3.63(3H,m), 2.32-2.05 (3H, m) ;ESI-MS  $m/z$  634 ( $\text{MH}^+$ ).

25

**Eksempel 21**

**4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(2-morfolino-2-oksoetyl)kinolin-6-karboksamid (21)**

30

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (24,2 mg), 2-amino-1-morfolinoetanonhydroklorid (syntetisert i henhold til J. Med. Chem., 1988, 31(11), 2145-2152) (9,67 mg), trietylamin (18,7  $\mu\text{L}$ ) og DMTMM·n-hydrat (14.8 mg), forbindelsen i overskriften 21 oppnådd (18.4 mg, utbytte: 65%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.50(1H, s), 11.82(1H, s), 8.85-8.83(1H, m), 8.82(1H, s), 8.71(1H, dd, J=5.2Hz), 8.03(1H, d, J=12.0Hz), 7.60(1H, s), 7.55(1H, s), 7.55-7.50(1H, m), 7.35-7.28(5H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 4.24(2H, d, J=4.8Hz), 4.08(2H, s), 3.96(3H, s), 3.82(2H, s), 3.59(2H, d, J=13.2Hz), 3.53-3.48(2H, m), 3.15-3.00(2H, m); ESI-MS m/z 632(MH<sup>+</sup>).

## Eksempel 22

### **N-(2-(Dimetylamino)-2-oksoetyl)-4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (22)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (37,0 mg), 2-amino-N,N-dimetylacetamidhydroklorid (11,4 mg), DMTMM·n-hydrat (22,7 mg) og trietylamin (23,8 µL), forbindelsen i overskriften 22 oppnådd (6,8 mg, utbytte: 17%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.51(1H, s), 11.82(1H, s), 8.87-8.84(2H, m), 8.72(1H, dd, J=5.4Hz, 0.6Hz), 7.60-7.52(3H, m), 7.38-7.33 (4H, m), 7.31-7.26 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=4.8Hz), 4.21(2H, d, J=4.8Hz), 4.09(3H, s), 3.83(2H, s), 3.00(3H, s), 2.89(3H, m); ESI-MS m/z 590(MH<sup>+</sup>).

## Eksempel 23

### **4-(2-Fluor-4-(3-(2-(4-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-N-(2-hydroksybutyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (23)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 19b (25,0 mg), 1-amino-2-butanol (10,6 µL) og DMTMM·n-hydrat (14,8 mg), forbindelsen i overskriften 23 oppnådd (14,2 mg, utbytte: 53%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.47(1H, s), 11.81(1H, s), 8.69(1H, d, J=4.0Hz), 8.65(1H, s), 8.39(1H, t, J=8.8Hz), 8.02(1H, d, J=11.2Hz), 7.55-7.49(3H, m), 7.37(2H, dd, J=7.0Hz, 6.0Hz), 7.17(2H, t, J=8.8Hz), 6.52(1H, d, J=5.4Hz), 4.80(1H, d, J=4.8Hz), 4.03(3H, s), 3.86(2H, s), 3.82(2H, s), 1.51-1.45(2H, m), 1.39-1.31(2H, m), 0.90(3H, t, J=7.2Hz); ESI-MS m/z 595 (MH<sup>+</sup>).

**Eksempel 24****4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (24)**

5

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (49,1 mg), 1-amino-2-metylpropan-2-ol (syntetisert i henhold til Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46(25), 4751-4753) (20,2 mg) og DMTMM·n-hydrat (30,1 mg), forbindelsen i

10

overskriften 24 oppnådd (36,1 mg, utbytte: 69%).  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.50(1H, s), 11.80(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 8.66(1H, s), 8.34(1H, t, J=6.0Hz), 8.02(1H, d, J=11.2Hz), 7.57-7.52(3H, m), 7.37-7.33(4H, m), 7.30-7.27(1H, m), 6.52(1H, d, J=5.6Hz), 4.63(1H, s), 4.04(3H, s), 3.83(2H, s), 3.81(1H, d, J=2.4Hz), 1.55(1H, s), 1.14(6H, s); ESI-MS m/z 577 (MH<sup>+</sup>)

15

**Eksempel 25****4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-((1-hydroksycykloheksyl)metyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (25)**

20

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (17,9 mg), 1-(aminometyl)cycloheksanolhydroklorid (syntetisert i henhold til J. Org. Chem., 1989, 54(24), 5651-5654) (6,7 mg) og DMTMM·n-hydrat (11.0 mg), forbindelsen i overskriften 25 oppnådd (8,2 mg, utbytte: 40%).

25

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 12.51(1H, s), 9.25(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.2Hz), 8.55(1H, s), 8.23(1H, t, J=5.4Hz), 7.96(1H, dd, J=11.6Hz, 2.4Hz), 7.53(1H, s), 7.46-7.37(4H, m), 7.33-7.23(3H, m), 6.44(1H, dd, J=5.2Hz, 0.8Hz), 4.12(3H, s), 3.76(2H, s), 3.58(1H, d, J=5.8Hz), 1.65-1.52(10H, m), 1.37(1H, br); ESI-MS m/z 617 (MH<sup>+</sup>).

30

**Eksempel 26**

**4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-((4-hydroksytetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (26)**

5 Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (241 mg), 4-(aminoetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-olhydroklorid (syntetisert i henhold til US 2005/0696358 A1) (89,4 mg), trietylamin (155 µL) og DMTMM·n-hydrat (147 mg), forbindelsen i overskriften 26 oppnådd (236 mg, utbytte: 86%).

10 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 12.51(1H, s), 9.26(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.4Hz), 8.45(1H, s), 8.26(1H, t, J=6.0Hz), 7.96(1H, d, J=11.6Hz, 2.4Hz), 7.55(1H, s), 7.47-7.38(4H,m),7.33-7.24(3H,m), 6.52(1H,dd,J=5.2Hz,0.8Hz), 4.13(3H,s), 3.83-3.78(4H, m), 3.76(2H, s), 3.61(2H, d, J=6.4Hz), 3.30(1H, br), 1.78(2H, m), 1.64(2H, d, J=12.8Hz); ESI-MS m/z 619 (MH<sup>+</sup>).

15 **Eksempel 27**

**4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)kinolin-6-karboksamid (27)**

20 Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble forbindelse 1e (25 mg), 2-(metylsulfonyl)etanamin (6 mg), trietylamin (19 µL) og DMTMM·n-hydrat (20 mg) oppløst i etanol (1 mL), og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, for derved å gi forbindelsen i overskriften 27 (20,6 mg, utbytte: 73%).

25 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.50(1H, s), 11.83(1H, s), 8.77(1H, t, J=5.6Hz), 8.70-8.69(2H,m), 8.03(1H,dd,J=12.2Hz,1.8Hz), 7.57-7.50(4H,m), 7.38-7.34(4H, m), 7.31-7.26(1H, m), 6.53(1H, d, J=5.6Hz), 4.03(3H, s), 3.83(2H, s), 3.76(2H, d t, J=6.2Hz), 3.42(2H, d, J=6.8Hz), 3.07(3H,s),; ESI-MS m/z 611 (MH<sup>+</sup>).

**Eksempel 28**

30

**4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-o-tolylkinolin-6-karboksamid (28)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 1e (32 mg), o-toluidin (7,59 µL) og DMTMM·n-hydrat (19,6 mg), forbindelsen i overskriften 28 oppnådd (19,8 mg, utbytte: 56%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.51(1H, s), 11.82(1H, s), 9.96(1H, s), 8.76(1H, s), 8.72(2H, d, J=5.2 Hz), 7.64(1H, s), 7.81(1H, d, J=7.2Hz), 7.58-7.52(2H, m), 7.36-7.33(4H,m), 7.30-7.21(3H, m), 7.12(1H, t, J=7.6Hz), 6.55(1H, d, J=5.6Hz), 4.12(3H, s), 3.83(2H, s), 2.34(3H, s); ESI-MS m/z 595(MH<sup>+</sup>)

### Eksempel 29

#### **(S)-4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-(2-hydroksy-1-fenyletyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (29)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 1e (44 mg), (S)-2-amino-2-fenyletanol (15,5 mg) og DMTMM·n-hydrat (19,1 mg), forbindelsen i overskriften 29 oppnådd (47,0 mg, utbytte: 86%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.50(1H, s), 11.82(1H, s), 8.83(1H, d, J=8.0Hz), 8.69(1H, d, J=5.2Hz), 8.58(1H, s), 8.02(1H, dd, J=11.6Hz, 1.6Hz), 7.57(1H, s), 7.57-7.49(2H,m), 7.41-7.31(7H,m), 7.29-7.22(3H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 5.09(1H, q, J=7.6Hz), 5.02(1H, t, J= 5.6Hz), 4.06(3H, s), 3.82(2H, s), 3.70-3.67(2H, m); ESI-MS m/z 625 (MH<sup>+</sup>)

### Eksempel 30

#### **4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-(2-hydroksy-2-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)etyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (30)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 1e (30,0 mg), 2-amino-1-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)etanol (12,7 mg) og DMTMM·n-hydrat (19,7 mg), forbindelsen i overskriften 30 oppnådd (31,2 mg, utbytte: 83%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.50(1H, s), 11.82(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.2Hz), 8.64(1H, s), 8.58-8.53(1H, m), 8.03(1H, d, J=11.6Hz), 7.57-7.52(3H, m), 7.36-7.33(4H,m), 7.30-7.26(1H, m), 6.52(1H, d, J=5.6Hz), 6.07(1H, d, J=6.4Hz), 4.34(3H, s), 4.00(3H, s), 3.83-3.82(3H, m), 3.78-3.70(2H, m); ESI-MS m/z 649(MH<sup>+</sup>)

**Eksempel 31****(S)-4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-(1-hydroksybutan-2-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (31)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 1e (81,7 mg), (S)-2-aminobutan-1-ol (22,8 µL) og DMTMM·n-hydrat (53,7 mg), forbindelsen i overskriften 31 oppnådd (89,6 mg, utbytte: 96%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.50(1H, s), 11.82(1H, s), 8.68(1H, d, J=5.1Hz), 8.55(1H, s), 8.12(1H, d, J=8.6Hz), 8.02(1H, dd, J=12.0Hz, 1.4Hz), 7.58-7.48(3H, m), 7.36-7.25(4H, m), 7.31-7.25(1H, m), 6.51(1H, d, J=5.4Hz), 4.75(1H, t, J=5.6Hz), 4.01(3H, s), 3.92-3.85(1H, m), 3.82(2H, s), 3.52-3.47(1H, m), 3.45-3.38(1H, m), 1.78-1.70(1H, m), 1.50-1.40(1H, m), 0.92(3H, t, J=7.6Hz); ESI-MS m/z 577 (MH<sup>+</sup>)

**Eksempel 32****4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-(1-hydroksytetrahydrotiofen-3-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (32)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 1e (25.7 mg), 4-aminotetrahydrotiofen-3-ol hydroklorid (16,9 mg), DMTMM·n-hydrat (11,5 mg) og trietylamin (14,2 µL), forbindelsen i overskriften 32 oppnådd (30,2 mg, utbytte: 93%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.50(1H, s), 11.82(1H, s), 8.81(1H, s), 8.71(1H, d, J=5.2Hz), 8.57(1H, d, J=7.2Hz), 8.03(1H, dd, J=13.2Hz, 2.4Hz), 7.58(1H, s), 7.57-7.50(2H, m), 7.36-7.25(5H, m), 6.54(1H, dd, J=5.2Hz, 0.8Hz), 4.37(2H, d, J=4.8Hz), 4.06(3H, s), 3.83(2H, s), 3.10(1H, dd, J=12.0Hz, 4.4Hz), 3.02(1H, dd, J=9.6Hz, 7.2Hz), 2.80-2.62(3H, m); ESI-MS m/z 625(MH<sup>+</sup>)

**Eksempel 33**

**tert-Butyl 2-(4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamido)acetat (33a)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 1e (65,2 mg), glycin tert-butylesterhydroklorid (18,9 mg), DMTMM·n-hydrat (39,9 mg) og trietylamin (42,1 µL), forbindelse 33a oppnådd (67,2 mg, utbytte: 90%).

<sup>1</sup>H-NMR (400Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.51(1H, s), 9.28(1H, d, J=4.8Hz), 8.66(1H, d, J=5.6Hz), 8.59(1H, br), 8.51(1H, dd, J=4.8Hz), 7.95(1H, dd, J=12.0Hz, 2.4Hz), 7.46-7.36(5H, m), 7.32-7.23(3H, m), 6.44(1H, d, J=4.8Hz, 1.2Hz), 4.24(2H, d, J=4.8Hz), 4.16(3H, s), 3.76(2H, s), 1.53(9H, s); ESI-MS m/z 619(MH<sup>+</sup>)

**2-(4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamido)eddiksyrehydroklorid (33b)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 33a (55,7 mg), forbindelse 33b oppnådd (37,2 mg, utbytte: 63%). <sup>1</sup>H-NMR (400Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

12.55(1H, s), 11.86(1H, s), 8.98(1H, d, J=6.0Hz), 8.87(1H, dd, J=5.6Hz), 8.76(1H, s), 8.12 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.2Hz), 7.74(1H, s), 7.64 - 7.62(2H, m), 7.36-7.34(5H, m), 7.32-7.27(1H, m), 6.91(1H, d, J=6.4Hz), 4.09(3H, s), 4.01(2H, d, J=5.6Hz), 3.83(2H, s); ESI-MS m/z 563(MH<sup>+</sup>)

**4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(2-(2-metoksyetylamino)-2-oksoetyl)kinolin-6-karboksamid (33)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 33b (50 mg), 2-metoksyetanamin (11 µL), DMTMM·n-hydrat (34,6 mg) og N-metylmorfolin (18.4 µL), forbindelsen i overskriften 33 oppnådd (12,0 mg, utbytte: 23%).

<sup>1</sup>H-NMR (400Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.51(1H, s), 11.83(1H, s), 8.76(1H, s), 8.75(1H, t, J=5.4Hz), 8.71(1H, d, J=5.4Hz), 8.06-8.00(2H, m), 7.59(1H, s), 7.57-7.50(2H, m), 7.38-7.26(5H, m), 6.53(1H, d, J=5.4Hz), 4.07(3H, s), 3.97(2H, d, J=5.4Hz), 3.84(2H, s), 3.39-3.35(2H, m), 3.30-3.27(2H, m), 3.25(3H, s); ESI-MS m/z 620 (MH<sup>+</sup>)

**Eksempel 34**

**(S)-4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-(2-(2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oksoetyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (34)**

5

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 33b (50 mg), (S)-pyrrolidin-2-ylmetanol (11 µL), DMTMM·N-hydrat (30 mg) og N-metylmorfolin (24 µL), forbindelsen i overskriften 34 oppnådd (32 mg, utbytte: 60%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.51(1H, brs), 11.83(1H, brs), 8.88-8.83(2H, m), 8.72(1H, d, J=5.1Hz), 8.04(1H, d, J=12.2Hz), 7.63-7.51(3H,m),7.39-7.26(5H, m), 6.54(1H, d, J=5.1Hz), 4.74(1H, t, J=5.5Hz), 4.39-4.22 (1H, m), 4.18-4.13(1H, m), 4.10(3H, s), 4.05-3.95(1H, m), 3.84(2H, s), 3.56-3.41(3H, m), 2.02-1.76(5H, m); ESI-MS m/z 646 (MH<sup>+</sup>)

15

**Eksempel 35**

**N-(2-(Etyl(2-hydroksy-2-metylpropyl)amino)-2-oksoetyl)-4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (35)**

20

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 33b (35,0 mg), 1-(etylamino)-2-metylpropan-2-ol (17,1 mg) og DMTMM·n-hydrat (19,4 mg), forbindelsen i overskriften 35 oppnådd (12,3 mg, utbytte: 32%).

<sup>1</sup>H-NMR (400Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.50(1H, s), 11.82(1H, s), 8.86(1H, sbr), 8.84(1H, d, J=2.7Hz), 8.71(1H, d, J=5.4Hz), 8.03(1H, dd, J=11.7Hz, 2.0Hz), 7.59(1 H,s),7.57-7.52(2H, m),7.37-7.32(4H,m),7.21-7.25(1H, m), 6.53(1H, d, J=5.6Hz), 4.32-4.27(2H,m),4.09,4.07(3H,s),3.82(2H,s),3.50-3.20(4H,m),1.18-1.13(5H, m), 1.09-1.01(5H, m); ESI-MS m/z 662(MH<sup>+</sup>)

30

**Eksempel 36**

**tert-Butyl 2-(4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamido)propanoat (36a)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 1e (100 mg), alanin tert-butylesterhydroklorid (47 mg) og DMTMM·n-hydrat (71 mg), forbindelse 36a oppnådd (109 mg, utbytte: 87%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.57(1H,s), 11.89(1H, s), 8.76(1H, d, J=5.2Hz), 8.65 (1H, s), 8.61(1H, t, J=5.2Hz), 8.10 (1H, d, J=12.4Hz), 7.60-7.30 (8H, m), 6.60(1H, d, J=5.2Hz), 4.08(3H, s), 3.90(2H,s), 3.57(2H, td, J=6.5Hz, J=6.5Hz), 2.57(2H, t, J=6.5Hz), 1.47(9H,s);ESI-MS m/z 633(MH<sup>+</sup>)

**2-(4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamido)propansyrehydroklorid (36b)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1e ble, fra forbindelse 36a (95 mg), forbindelse 36b oppnådd (92 mg, utbytte: 100%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 12.55 (1H, s), 11.86 (1H, s), 8.94 (1H, d, J=5.9Hz), 8.68(1H, s), 8.65(1H, t, J=5.9Hz), 8.11 (1H, d, J=12.4Hz), 7.69-7.58 (3H, m), 7.38-7.25(5H, m), 6.87(1H, d, J=5.9Hz), 4.05(3H, s), 3.84(2H,s), 3.54(2H, td, J=6.7Hz, J=6.7Hz), 2.55(2H, t, J=6.7Hz);ESI-MS m/z 577(MH<sup>+</sup>)

**N-(3-(Dimetylamino)-3-oksopropyl)-4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (36)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 36b (30 mg), dimetylaminhydroklorid (6,0 mg), DMTMM·n-hydrat (20 mg) og N-metylmorfolin (16 µL), forbindelsen i overskriften 36 oppnådd (21,2 mg, utbytte: 68%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.51(1H, s), 11.83(1H, s), 8.72(1H, s) 8.70(1H, d, J=5.2Hz), 8.66(1H, t, J=5.9Hz), 8.04 (1H, d, J=12.2Hz), 7.58-7.25 (8H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 4.04(3H, s), 3.84(2H,s), 3.54(2H, td, J=6.4Hz, J=6.4Hz), 2.97(3H, s), 2.85(3H, s), 2.61(2H, t, J=6.4Hz);ESI-MS m/z 604(MH<sup>+</sup>)

**Eksempel 37**

**4-(2-fluor-4-(3-(2-(4-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(2-morfolinoetyl)kinolin-6-karboksamid (37)**

Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 19b (523 mg), 2-morfolinoetanamin (171 mg) og DMTMM·n-hydrat (360 mg), forbindelsen i overskriften 37 oppnådd (462 mg, utbytte: 73%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.47(1H ,s), 11.82(1H, s), 8.70(1H, d, J=5.2Hz), 8.70(1H, s) 8.53-8.48(1H, m), 8.02 (1H, d, J=13.0Hz), 7.59-7.48 (3H, m), 7.43-7.33(2H, m), 7.24-7.13(2H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 4.07(3H, s), 3.84(2H,s), 3.63-3.59(4H, m), 3.49-3.32(6H, m), 2.50-2.40(2H, m);ESI-MS m/z 636 (MH<sup>+</sup>)

## 10      **Eksempel 38**

### **(S)-4-(2-Fluor-4-(3-(2-(4-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-N-(1-hydroksybutan-2-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (38)**

15      Tilsvarende syntesen i eksempel 1 ble, fra forbindelse 19b (50 mg), (S)-2-aminobutan-1-ol (12 μL) og DMTMM·n-hydrat (34 mg), forbindelsen i overskriften 38 oppnådd (25 mg, utbytte: 45%).

<sup>1</sup>H-NMR (400Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.48 (1H, sbr), 11.82 (1H, sbr), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.57 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.58-7.50 (3H, m), 7.39 (2H, dd, J = 8.5Hz, J = 5.6 Hz), 7.22-7.15 (2H, m), 6.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.77 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.03 (3H, s), 3.93-3.86 (1H, m), 3.84 (2H, s), 3.55-3.48 (1H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 1.72-1.63 (1H, m), 1.53-1.42 (1H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz); ESI-MS m/z 595(MH<sup>+</sup>)

## 25      **Eksempel 39**

### **Metyl 4-(2-fluor-4-nitrofenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylat (39a)**

30      Fra metyl 4-klor-7-metoksykinolin-6-karboksylat (syntetisert i henhold til WO 2005/080377) (1,00 g), 2-fluor-4-nitrofenol (936 mg), og N,N-diisopropyletylamin (1,35 mL), ble forbindelse 39a oppnådd (1,38 g, utbytte: 93%).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.74(1H, s), 8.73(1H, d, J=5.2Hz), 7.54(1H, s), 7.45-7.40(3H, m), 6.49(1H, dd, J=5.0Hz, 1.4Hz), 4.06(3H, s), 3.98(3H, s); ES I-MS m/z 373(MH<sup>+</sup>).

**Metyl 4-(4-amino-2-fluorfenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylat (39b)**

5 Tilsvarende syntesen i eksempel 1b ble, fra forbindelse 39a (275 mg), jernpulver (206 mg) og ammoniumklorid (275 mg), forbindelse 39b oppnådd (188 mg, utbytte: 74%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.83(1H, s), 8.63(1H, d, J=5.2Hz), 7.48(1H, s), 7.03(1H, t, J=8.4Hz), 6.56(1H, dd, J=11.6Hz, 2.8Hz), 6.50(1H, ddd, J=8.8Hz, 2.6Hz, 1.0Hz), 6.41(1H, dd, J=5.0Hz, 1.2Hz), 4.04(3H, s), 3.97(3H, s), 3.84(2H, sbr); ES I-MS m/z 343(MH<sup>+</sup>)

**4-(4-Amino-2-fluorfenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylsyre (39c)**

15 Forbindelse 39b (1,0 g) ble tilsatt til metanol (10 mL), og 4M vandig natriumhydroksid (650 µL) og vann (400 µL) ble ytterligere tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble 6N vandig saltsyre tilsatt til reaksjonsblandingen, for derved å justere pH til 3, og utfellingen ble filtrert, hvorved forbindelse 39c ble oppnådd (862 mg, utbytte: 90%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.66(1H, d, J=5.4Hz), 8.54(1H, s), 7.48(1H, s), 7.09(1H, dd, J=8.8Hz), 6.55(1H, dd, J=13.0Hz, 2.7Hz), 6.48-6.43(2H, m), 5.55(1H, sbr), 3.96(3H, s); ESI-MS m/z 329(MH<sup>+</sup>)

25 **4-(4-(3-(2-(2-Fluorfenyl)acetyl)tioureido)-2-fluorfenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylsyre (39d)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1d, ble, fra forbindelse 39c (1,79 g), 2-fluorfenylacetylthioisocyanat (1,97 g), og en løsningsmiddelblanding av N,N-dimetylacetamid (30 mL), toluen (30 mL), og etanol (6 mL), karboksylsyre 39d oppnådd som et råprodukt (1,89 g, utbytte: 89%). Råproduktet ble anvendt i en etterfølgende reaksjon uten ytterligere rensing.

35 **4-(2-Fluor-4-(3-(2-(2-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-N-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (39)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 39d (126 mg), DMTMM·n-hydrat (87 mg) og 1-amino-2-metylpropan-2-ol (37 mg), forbindelsen i overskriften 39 oppnådd (89 mg, utbytte: 62%).

5  $^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.43 (1H, s), 9.26 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.59 (1H, m), 8.26 (1H, m), 7.97 (1H, dd,  $J = 11.5$  Hz, 2.4Hz), 7.54 (1H, s), 7.44-7.15 (6H, m), 6.44(1H,dd,  $J = 5.4$  Hz, 1.2Hz), 4.13 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.57 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 2.57 (1H, s), 1.33 (6H,s);ESI-MS  $m/z$  595( $\text{MH}^+$ )

#### 10 Eksempel 40

##### **(S)-4-(2-Fluor-4-(3-(2-(2-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-N-(1-hydroksybutan-2-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (40)**

15 Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 39d (121 mg), DMTMM·n-hydrat (83 mg) og (S)-2-aminobutan-1-ol (28 mg), forbindelsen i overskriften 40 oppnådd (84 mg, utbytte: 61%).

20  $^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.44(1H, s), 9.25 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.64 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, dd,  $J = 11.6$  Hz, 2.6Hz), 7.54 (1H, s), 7.44-7.14 (6H, m), 6.45(1H,dd,  $J = 5.1$  Hz, 1.2Hz), 4.12 (3H, s), 3.86(1H,m),3.79 (2H, s), 3.75(1H,m), 3.07 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 1.82-1.60 (2H, m), 1.07 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ); ESI-MS  $m/z$  595( $\text{MH}^+$ ).

#### Eksempel 41

25

##### **(S)-4-(4-Amino-2-fluorfenoksy)-N-(1-hydroksybutan-2-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (41a)**

30 Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 39c (300 mg), DMTMM·n-hydrat (329 mg) og (S)-2-aminobutan-1-ol (113  $\mu\text{L}$ ), forbindelse 41a oppnådd (297 mg, utbytte: 81%).

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.64 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.56 (1H, s), 8.12 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.09 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 6.56 (1H, dd,  $J = 13.3$  Hz,  $J = 2.3$  Hz), 6.50-6.43 (2H, m), 5.52 (2H, s), 4.78 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz), 4.01 (3H, s),

3.95-3.85 (1H, m), 3.56-3.48 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 1.74-1.62 (1H, m), 1.54-1.41 (1H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz); ESI-MS m/z 400(MH<sup>+</sup>).

**(S)-4-(2-Fluor-4-(3-(2-(3-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-N-(1-hydroksybutan-2-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (41)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 41a (100 mg) og 3-fluorfenylacetyltioisocyanat (73 mg), forbindelsen i overskriften 41 oppnådd (115 mg, utbytte: 78%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.44(1H, s), 11.83(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.3Hz), 8.57(1H, s), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 8.03 (1H, d, J=12.2Hz), 7.59-7.49 (3H, m), 7.44-7.36(1H, m), 7.23-7.09(3H, m), 6.52(1H, d, J=5.3Hz), 4.77(1H, t, J=5.5), 4.03(3H, s), 3.93-3.84(1H, m), 3.88(2H,s), 3.54-3.48(1H, m), 3.45-3.38(1H, m), 1.72-1.62(1H, m), 1.54-1.43(1H, m), 0.93(3H, t, 7.4Hz);ESI-MS m/z 595(MH<sup>+</sup>)

**Eksempel 42**

**4-(4-Amino-2-fluorfenoksy)-N-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (42a)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 39c (103 mg), DMTMM·n-hydrat (104 mg) og 1-amino-2-metylpropan-2-ol (42 mg), forbindelse 42a oppnådd (66.3 mg, utbytte: 53%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.27 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.26 (1H, sbr), 7.52 (1H,s), 7.02 (1H, dd, J=8.4Hz), 6.56 (1H, dd, J = 12.0Hz,2.8Hz), 6.50 (1H,ddd, J = 8.8 Hz, 2.8Hz, 0.8Hz), 6.42(1H, dd, J=5.4Hz, 1.2Hz),4.12 (3H, s), 3.82 (1H, br), 3.57 (2H,d, J=6.0Hz), 2.70 (1H, sbr), 1.33(6H, s);ESI-MS m/z 400(MH<sup>+</sup>)

**4-(4-(3-(2-(4-Klorfenyl)acetyl)tioureido)-2-fluorfenoksy)-N-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (42)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1d ble, fra forbindelse 42a (55 mg) og 4-klorfenylacetyltioisocyanat (43,7 mg), forbindelsen i overskriften 42 oppnådd (41.3 mg, utbytte: 49%).

5  $^1\text{H-NMR}$ (400Hz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :12.45 (1H, s), 11.82 (1H, s), 8.71(1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, s), 8.35 (1H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 7.58-7.49 (3H,m), 7.43-7.32 (4H, m), 6.55 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.04 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.36-3.30 (2H, m), 1.98(1H, br), 1.15(6H, s) ;ESI-MS  $m/z$  611,613( $\text{MH}^+$ )

### Eksempel 43

10

#### **(S)-4-(4-(3-(2-(4-Klorfenyl)acetyl)tioureido)-2-fluorfenoksy)-N-(1-hydroksybutan-2-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (43)**

15 Tilsvarende syntesen av forbindelse 1d ble, fra forbindelse 41a (63,0 mg) og 4-klorfenylacetyltioisocyanat (50,1 mg), forbindelsen i overskriften 43 oppnådd (29,9 mg, utbytte: 31%).

20  $^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.85(1H, s), 8.63(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.07(1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ , 2.4Hz), 7.52 (1H, s), 7.50-7.30(7H, m), 6.60(1H, dd,  $J=5.4\text{Hz}$ ,1.0Hz), 4.11(3H, s), 4.08-4.02(1H, mbr), 3.76(2H, s), 3.67(2H, dd, 4.6Hz), 3.27-3.22(1H, m), 1.80-1.73(1H, m), 1.65-1.57(1H, m), 1.18(2H, s), 1.04(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ); ESI-MS  $m/z$  611, 613 ( $\text{MH}^+$ )

### Eksempel 44

#### 25 **4-(4-(3-(2-(2,6-Difluorfenyl)acetyl)tioureido)-2-fluorfenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylsyre (44a)**

30 Tilsvarende syntesen av forbindelse 1d ble, fra forbindelse 39c (98 mg), 2,6-difluorfenylacetyltioisocyanat (128 mg) og en løsningsmiddelblanding av N,N-dimetylacetamid (1,5 mL), toluen (1,5 mL), og etanol (300  $\mu\text{L}$ ), forbindelse 44a oppnådd som et råprodukt (143 mg, utbytte: 89%).

#### **4-(4-(3-(2-(2,6-Difluorfenyl)acetyl)tioureido)-2-fluorfenoksy)-7-metoksy-N-(2-morfolinoetyl)kinolin-6-karboksamid (44)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 44a (143 mg), DMTMM·n-hydrat (95 mg), 2-morfolinoetanamin (51 mg) og N,N-dimetylacetamid (1 mL), forbindelsen i overskriften 44 oppnådd (103 mg, utbytte: 60%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.35(1H, sbr), 11.98(1H, sbr), 8.70(1H, d, J=5.3Hz), 8.70(1H, s), 8.50(1H, t, J=5.4Hz), 8.03(1H, dbr, J=13.5Hz), 7.57(1H,s), 7.61-7.39(3H, m), 7.18-7.10 (2H, m), 6.53(1H, d, J=5.3Hz), 4.07(3H, s), 3.98(2H, s),3.62-3.58(4H, m), 3.50-3.47(2H, m), 3.47-3.20(4H, m), 2.50-2.47(2H, m) ; ESI-MS m/z 654(MH<sup>+</sup>)

#### Eksempel 45

##### **4-(4-(3-(2-(2,6-Difluorfenyl)acetylthioureido)-2-fluorfenoksy)-N-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid (45)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 44a (101 mg), N,N-dimetylacetamid (600 µL), DMTMM·n-hydrat (68 mg) og 1-amino-2-metylpropan-2-ol (31 mg), forbindelsen i overskriften 45 oppnådd (74 mg, utbytte: 65%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.38 (1H, s), 9.26 (1H, s),8.69(1H,sbr), 8.67 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.26 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J =11.5Hz,2.7Hz), 7.54 (1H, s), 7.43-7.32 (2H, m), 7.04-6.96(3H,m),6.44 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 1,1Hz), 4.13 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.57 (2H, d,J=5.9Hz), 2.58 (1H, s),1.33 (6H, s) ; ESI-MS m/z 613(MH<sup>+</sup>).

#### Eksempel 46

##### **4-(4-Amino-2-fluorfenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid (46a)**

Forbindelse 39b (100 mg) ble oppløst i N-metylpiperidin-2-on (250 µL), og 40% metylaminmetanolløsning (250 µL) ble tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring ved 40°C i 16 timer. Deretter ble vann tilsatt til reaksjonsblandingen, og utfellingen ble filtrert, for derved å gi forbindelse 46a (63,7 mg, utbytte: 64%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.28(1H, s), 8.63(1H, d, J=5.4Hz), 7.84(1H, br), 7.50(1H, s), 7.02(1H, t, J=8.6Hz), 6.56(1H, dd, J=12.0Hz, 2.4Hz), 6.50(1H, ddd, J=8.4Hz, 2.8 Hz, 0.8Hz), 6.43(1H, dd, J=5.2Hz, 1.2Hz), 4.11(3H, s), 3.83, 3.80(2H, b r), 3.08(3H, d, J=5.0Hz); ESI-MS m/z 342(MH<sup>+</sup>).

5

**4-(2-Fluor-4-(3-(2-(3-metoksyfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid (46)**

10 Tilsvarende syntesen av forbindelse 1d ble, fra forbindelse 46a (50,0 mg) og 3-metoksyfenylacetylisotiocyanat (45,5 mg), forbindelsen i overskriften 46 oppnådd (40,1 mg, utbytte: 50%).

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.49(1H, s), 11.79(1H, s), 8.70(1H, d, J=5.4Hz), 8.59(1H, s), 8.37(1H, d, J=4.2Hz), 8.03(1H, dd, J=12.0Hz,2.4Hz),7.58-7.49(3H, m), 7.42-7.33(2H, m), 7.22-7.17(2H, m),6.54(1H, d, J=4.4Hz),4.02(3H, s), 15 3.79(2H,s),3.75(3H,s), 2.83(3H, d, J=4.8Hz);ESI-MS m/z 549(MH<sup>+</sup>)

**Eksempel 47**

20 **4-(2-Fluor-4-(3-(2-(4-trifluormetylfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid (47)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1d ble, fra forbindelse 46a (50,0 mg) og 4-trifluormetylfenylacetylisotiocyanat (53,9 mg), forbindelsen i overskriften 47 oppnådd (41,2 mg, utbytte: 48%).

25 <sup>1</sup>H-NMR(400Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.42(1H, s), 11.87(1H, s), 8.69(1H, d, J=5.2Hz),8.59(1H, s), 8.36(1H,d,J=4.8Hz),8.02(1H, dd, J=12.0Hz,2.0Hz),7.72(2H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.47(5H, m), 6.52(1H, d, J=5.2Hz),4.02(3H, s), 3.96(2H,s),2.83(3H, d, J=4.8Hz)  
ESI-MS m/z 587(MH<sup>+</sup>)

30

**Eksempel 48**

**Metyl 4-(2-klor-4-nitrofenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylat (48a)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1a, fra metyl 4-klor-7-metoksykinolin-6-karboksylat (350 mg), 2-klor-4-nitrofenol (240 mg), N,N-diisopropyletylamin (484 µL) og N-metylpyrrolidin-2-on (1,5 mL), forbindelse 48a oppnådd (130 mg, utbytte: 24%).

5  $^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.73(1H, s), 8.73(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.48(1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 8.25(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.55(1H, s), 7.35(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.42(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.07(3H, s), 3.98(3H, s); ESI-MS  $m/z$  389,391( $\text{MH}^+$ )

#### **Metyl 4-(4-amino-2-klorfenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylat (48b)**

10

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1c, fra forbindelse 48a (111 mg), en blanding av vann-metanol-tetrahydrofuran (1:1:1) (5 mL), jernpulver (49,7 mg) og ammoniumklorid (111 mg), ble forbindelse 48b oppnådd som et råprodukt (31,2 mg, utbytte: 31%).

15 ESI-MS  $m/z$  359,361( $\text{MH}^+$ )

#### **4-(4-Amino-2-klorfenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid (48c)**

20

Tilsvarende syntesen av forbindelse 46a, fra forbindelse 48b (29,0 mg), 40% vandig metylaminløsning (200 µL), og N-metylpyrrolidin-2-on (200 µL), ble forbindelse 48c oppnådd (27,1 mg, utbytte: 94%).

25  $^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.30(1H, s), 8.61(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.84(1H, br), 7.51(1H, s), 7.02(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.83(1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.64(1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.8\text{Hz}$ ), 6.32(1H, dd,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.11(3H,s), 3.78(2H,br), 3.08(3H,d,  $J=6.0\text{Hz}$ ); ESI-MS  $m/z$  358, 360( $\text{MH}^+$ )

#### **4-(2-Klor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid (48)**

30

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1d ble, fra forbindelse 48c (24,0 mg) og fenylacetylthioisocyanat (17,8 mg), forbindelsen i overskriften 48 oppnådd (28,1 mg, utbytte: 79%).

35  $^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.49(1H, s), 11.85(1H, s), 8.94(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.69(1H, s), 8.47(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.21(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,

$J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ),  $7.61$  (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  $7.59$ (1H, s),  $7.35-7.13$ (5H, m),  $6.69$ (1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ),  $4.07$ (3H, s),  $3.83$ (2H, s),  $2.84$ (3H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ); ESI-MS  $m/z$  535,537( $\text{MH}^+$ )

## 5 Eksempel 49

### **Metyl 4-(3-fluor-4-nitrofenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylat (49a)**

10 Tilsvarende syntesen av forbindelse 1a, fra metyl 4-klor-7-metoksykinolin-6-karboksylat (300 mg), 3-fluor-4-nitrofenol (225 mg), N,N-diisopropyletylamin (415  $\mu\text{L}$ ) og N-metylpyrrolidin-2-on (1,5 mL), ble forbindelse 49a oppnådd (112 mg, utbytte: 25%).

15  $^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ :  $8.82$ (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ),  $8.45$ (1H, s),  $7.67$ (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $2.7\text{Hz}$ ),  $7.59$ (1H,s), $7.32$ (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.7\text{Hz}$ ), $6.83-6.74$ (1H, m),  $3.98$ (3H, s),  $3.84$ (3H, s); ESI-MS  $m/z$  373( $\text{MH}^+$ ).

### **Metyl 4-(4-amino-3-fluorfenoksy)-7-metoksykinolin-6-karboksylat (49b)**

20 Tilsvarende syntesen av forbindelse 1b ble, fra forbindelse 49a (102 mg), jernpulver (76,5 mg) og ammoniumklorid (100 mg), forbindelse 49b oppnådd (59,7 mg, utbytte: 64%).

25  $^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $8.79$ (1H, s),  $8.63$ (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ),  $7.49$ (1H, s),  $6.91-6.80$ (3H, m),  $6.44$ (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ),  $4.05$ (3H, s),  $3.97$ (3H, s),  $3.78$ ,  $3.75$  (2H,br);ESI-MS  $m/z$  343 ( $\text{MH}^+$ )

### **4-(4-Amino-3-fluorfenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid (49c)**

30 Tilsvarende syntesen av forbindelse 46a, fra forbindelse 49b (50,5 mg), 40% vandig metylaminløsning (500  $\mu\text{L}$ ) og N-metylpyrrolidin-2-on (500  $\mu\text{L}$ ), ble forbindelse 49c oppnådd (3,2 mg, utbytte: 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.24(1H, s), 8.62(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.86(1H, sbr), 7.50(1H, s), 6.90-6.79(3H, m), 6.46(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.11(3H, s), 3.76, 3.74(2H, br), 3.0 8(3H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ); ESI-MS  $m/z$  342( $\text{MH}^+$ )

5 **4-(3-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid (49)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1d ble, fra forbindelsen 49c (25,0 mg) og fenylacetylthioisocyanat (19,5 mg), forbindelsen i overskriften 49 oppnådd (13,5 mg, utbytte: 36%).

10  $^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.51(1H, s), 11.89(1H, s), 8.71(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.55(1H, s), 8.34(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.06(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.53(1H, s), 7.42(1H, dd,  $J=10.8\text{Hz}$ , 2.8Hz), 7.37-7.25(5H, m), 7.19-7.15(1H, m), 6.62(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.01(3H, s), 3.83(2H, s), 2.82(3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ); ESI-MS  $m/z$  519( $\text{MH}^+$ )

**Eksempel 50**

20 **4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N,N-dimetylkinolin-6-karboksamid (50)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 1e (285 mg), 50% vandig dimetylaminløsning (147  $\mu\text{L}$ ) og DMTMM-n-hydrat (174 mg), forbindelsen i overskriften 50 oppnådd (256 mg, utbytte: 91%).

25  $^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.49(1H, s), 11.81(1H, s), 8.66(1H, dd,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1.2Hz), 8.06(1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 8.01(1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 7.56-7.47(2H, m), 7.52(1H, s), 7.38-7.32(4H, m), 7.31-7.25(1H, m), 6.52(1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.97(3H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 3.83(2H, s), 3.01(3H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 2.79(3H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ); ESI-MS  $m/z$  533( $\text{MH}^+$ )

30 **Eksempel 51**

**N-(3-Fluor-4-(7-metoksy-6-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-karbonyl)kinolin-4-yloksy)fenylkarbamotioyl)-2-fenylacetamid (51)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 1e (27,6 mg), 4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin (13,8 mg) og DMTMM·n-hydrat (18,1 mg), forbindelsen i overskriften 51 oppnådd (14,1 mg, utbytte: 39%).

5  $^1\text{H-NMR}$ (400Hz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.50(1H, s), 11.83(1H, s), 8.68(1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=14.1$ ), 8.02(1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 7.58-7.45(2H, m), 7.53(1H, s), 7.40-7.33(4H, m), 7.33-7.26(1H, m), 6.53(1H, dd,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4.40(1H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 3.98(3H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 3.84(2H, s), 3.10-2.90(2H, m), 2.75-2.60(4H, m), 2.05-1.92(1H, m), 1.85-1.67(6H, m), 1.55-1.20(3H, m); ESI-MS  $m/z$  656( $\text{MH}^+$ )

10

## Eksempel 52

15 **N-(3-Fluor-4-(6-(3-hydroksypyrrolidin-1-karbonyl)-7-metoksykinolin-4-yloksy)fenylkarbamotioyl)-2-fenylacetamid (52)**

Tilsvarende syntesen av forbindelse 1 ble, fra forbindelse 1e (20,0 mg), pyrrolidin-3-ol (9,3 mg) og DMTMM·n-hydrat (11,8 mg), forbindelsen i overskriften 52 oppnådd (15,0 mg, utbytte: 71%).

20  $^1\text{H-NMR}$ (400Hz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.51(1H, s), 11.85(1H, s), 8.93(1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 8.31(1H, s), 8.10(1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 7.71(1H, s), 7.61-7.47(2H, m), 7.40-7.18(5H, m), 6.87(1H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.33(1H, br), 4.2 3(1H, br), 4.03(3H, s), 3.83(2H, s), 2.00-1.80(4H, m), 1.77-1.72(2H, m); ESI-MS  $m/z$  575( $\text{MH}^+$ )

25 **Sammenligningseksempel 1**

**4-(2-Fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-6,7-dimetoksy-kinolin-6-karboksamid (sammenligningsforbindelse 1)**

30 Forbindelsen i overskriften ble syntetisert i henhold til beskrivelsen i WO 2006/104161.

## Forsøkseksempel 1

**c-Met inhibitorisk aktivitetsbestemmelsestest (*in vitro*)**

Inhibitorisk aktivitet av forbindelse mot c-Met kinase ble bestemt ved de følgende fremgangsmåtene.

5      **Metode A) c-Met inhibitorisk analyse ved anvendelse av AlphaScreen™**

Et biotinylerpt peptid innbefattende et forforylert sete av Pyk2 (Tyr402), som er rapportert som et bio-substrat i Clin. Cancer Res. vol. 8, (2), pp. 620-7 (2002), ble anvendt som et substat. I nærvær av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse ble substratet c-Met (08-051, Carna bio Co., Ltd) og ATP (endelig konsentrasjon: 20 µM) tilsatt til en reaksjonsbuffer (60 mM HEPES (pH: 7,5), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM MnCl<sub>2</sub>, 3 µM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, og 1,25 mM DTT). Blandingen ble tillatt å reagere ved romtemperatur i 20 minutter. EDTA ble tilsatt til reaksjonsblandingen til en sluttkonsentrasjon på 50 mM, for derved å terminere reaksjonen. En deteksjonsvæske, som var fremstilt ved protokollen ifølge

10      AlphaScreen™ Phosphotyrosine (P-Tyr-100) Assay Kit (fosfotyrosin-gjenkjennende antistoff-bundet, 6760620C, Perkin Elmer), ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonen ble utført en gang ved romtemperatur. Deretter ble fluorescensintensiteten fra reaksjonsblandingen målt ved å anvende en multi-merke teller (EnVision™, Perkin Elmer). Konsentrasjonen av

15      forbindelsen som medfører 50% inhibering av fosforylert produkt ble definert som IC<sub>50</sub> (µM), og resultatene er vist i de etterfølgende tabellene.

20

**Metode B) c-Met inhibitorisk analyse ved anvendelse av DeskTop Profiler**

25      En defosforyleringsenzyminhibitorcocktail (PhosSTOP, #4906837, produkt fra Roche) og en proteaseinhibitorcocktail (Complete, Mini, EDTA-free, #1836170; produkt fra Roche) ble tilsatt til en reaksjonsbuffer (100 mM HEPES (pH: 7,5), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,003% Brij-35, 0,04% Tween, og 1 mM DTT). I nærvær av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse ble rekombinant c-Met (renset produkt fra Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), fluorescensmerket c-Met substrat peptid (FL-Peptide 2, #760346, Caliper Life Sciences) (endelig konsentrasjon: 1,5 µM), og ATP (endelig konsentrasjon: 43 µM) tilsatt dertil, og blandingen ble tillatt å reagere ved 28°C i 90 minutter. EDTA ble tilsatt til reaksjonsblandingen til en endelig konsentrasjon på 10 mM, for derved å terminere reaksjonen. Ved

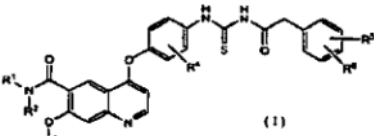
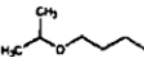
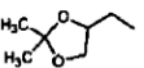
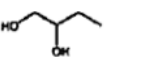
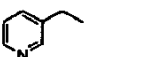
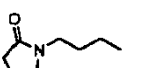
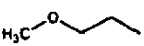
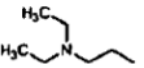
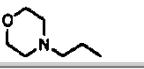
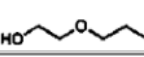
30      anvendelse av DeskTop Profiler (#119900, Caliper Life Sciences), ble hver fluorescensintensitet av substratet og den av det fosforylerte produktet bestemt,

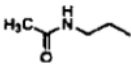
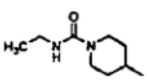
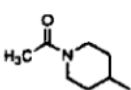
35

hvorved mengden av det dannede fosforylerte produktet ble bestemt. Konsentrasjonen av forbindelsen som medfører 50% inhibering av dannelsen av fosforylert produkt ble definert som  $IC_{50}$  ( $\mu M$ ), og resultatene er vist i de etterfølgende tabellene.

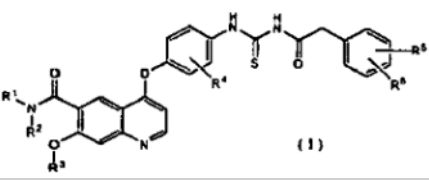
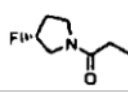
5

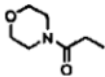
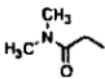
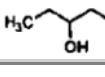
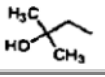
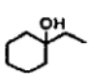
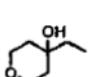
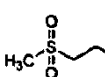
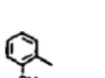
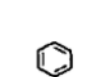
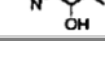
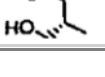
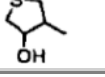
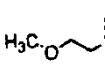
[Tabell 1]

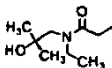
| <br>(1) |                |                                                                                     |                 |                |                |                |                             |                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|-------------------------|
| Eks.                                                                                     | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                                                      | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | c-Met $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) | $IC_{50}$ fremgangsmåte |
| 1                                                                                        | H              |    | CH <sub>3</sub> | 2-F            | H              | H              | 0.210                       | A                       |
| 2                                                                                        | H              |   | CH <sub>3</sub> | 2-F            | H              | H              | 0.167                       | A                       |
| 3                                                                                        | H              |  | CH <sub>3</sub> | 2-F            | H              | H              | 0.062                       | A                       |
| 4                                                                                        | H              |  | CH <sub>3</sub> | 2-F            | H              | H              | 0.140                       | A                       |
| 5                                                                                        | H              |  | CH <sub>3</sub> | 2-F            | H              | H              | 0.116                       | A                       |
| 6                                                                                        | H              |  | CH <sub>3</sub> | 2-F            | H              | H              | 0.104                       | A                       |
| 7                                                                                        | H              |  | CH <sub>3</sub> | 2-F            | H              | H              | 0.050                       | A                       |
| 8                                                                                        | H              |  | CH <sub>3</sub> | 2-F            | H              | H              | 0.106                       | A                       |
| 9                                                                                        | H              |  | CH <sub>3</sub> | 2-F            | H              | H              | 0.102                       | A                       |
| 10                                                                                       | H              |  | CH <sub>3</sub> | 2-F            | H              | H              | 0.068                       | A                       |

|    |   |                                                                                     |     |     |   |     |       |   |
|----|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---|-----|-------|---|
| 11 | H |    | CH3 | 2-F | H | H   | 0.145 | A |
| 12 | H |    | CH3 | 2-F | H | H   | 0.052 | A |
| 13 | H |    | CH3 | 2-F | H | H   | N. D. | A |
| 14 | H |    | CH3 | 2-F | H | H   | 0.157 | A |
| 15 | H |    | CH3 | 2-F | H | H   | 0.138 | A |
| 16 | H |    | CH3 | 2-F | H | H   | 0.177 | A |
| 17 | H |   | CH3 | 2-F | H | H   | 0.030 | A |
| 18 | H |  | CH3 | 2-F | H | H   | 0.300 | A |
| 19 | H |  | CH3 | 2-F | H | 4-F | 0.338 | A |

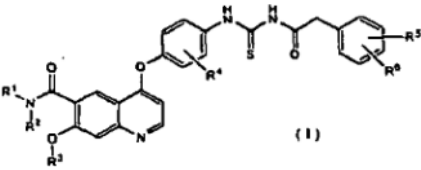
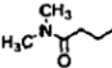
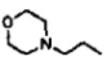
[Tabell 2]

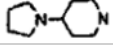
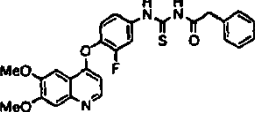
|                                                                                            |   |                                                                                     |     |     |   |   |       |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---|---|-------|---|
| <br>(1) |   |                                                                                     |     |     |   |   |       |   |
| 20                                                                                         | H |  | CH3 | 2-F | H | H | 0.107 | A |
| 21                                                                                         | H |                                                                                     | CH3 | 2-F | H | H | 0.118 | A |

|    |   |                                                                                     |     |     |   |     |       |   |
|----|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---|-----|-------|---|
|    |   |    |     |     |   |     |       |   |
| 22 | H |    | CH3 | 2-F | H | H   | 0.250 | A |
| 23 | H |    | CH3 | 2-F | H | 4-F | 0.250 | A |
| 24 | H |    | CH3 | 2-F | H | H   | 0.033 | A |
| 25 | H |    | CH3 | 2-F | H | H   | 0.072 | A |
| 26 | H |    | CH3 | 2-F | H | H   | 0.125 | A |
| 27 | H |   | CH3 | 2-F | H | H   | 0.059 | A |
| 28 | H |  | CH3 | 2-F | H | H   | 0.094 | A |
| 29 | H |  | CH3 | 2-F | H | H   | 0.234 | A |
| 30 | H |  | CH3 | 2-F | H | H   | 0.040 | A |
| 31 | H |  | CH3 | 2-F | H | H   | 0.026 | 8 |
| 32 | H |  | CH3 | 2-F | H | H   | 0.056 | 8 |
| 33 | H |  | CH3 | 2-F | H | H   | 0.012 | B |
| 34 | H |  | CH3 | 2-F | H | H   | 0.022 | B |

|    |   |                                                                                   |     |     |   |   |       |   |
|----|---|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---|---|-------|---|
| 35 | H |  | CH3 | 2-F | H | H | 0.031 | B |
|----|---|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---|---|-------|---|

[Tabell 3]

|                                                                                          |   |                                                                                     |     |     |     |      |       |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|------|-------|---|
| <br>(1) |   |                                                                                     |     |     |     |      |       |   |
| 36                                                                                       | H |    | CH3 | 2-F | H   | H    | 0.052 | B |
| 37                                                                                       | H |   | CH3 | 2-F | H   | 4-F  | 0.035 | B |
| 38                                                                                       | H |  | CH3 | 2-F | H   | 4-F  | 0.032 | B |
| 39                                                                                       | H |  | CH3 | 2-F | H   | 2-F  | 0.029 | B |
| 40                                                                                       | H |  | CH3 | 2-F | H   | 2-F  | 0.027 | B |
| 41                                                                                       | H |  | CH3 | 2-F | H   | 3-F  | 0.034 | B |
| 42                                                                                       | H |  | CH3 | 2-F | H   | 4-Cl | 0.045 | B |
| 43                                                                                       | H |  | CH3 | 2-F | H   | 4-Cl | 0.050 | B |
| 44                                                                                       | H |  | CH3 | 2-F | 2-F | 6-F  | 0.101 | B |
| 45                                                                                       | H |  | CH3 | 2-F | 2-F | 6-F  | 0.056 | B |

|                      |                                                                                     |                                                                                   |     |      |   |       |       |   |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|------|---|-------|-------|---|
| 46                   | H                                                                                   |  | CH3 | 2-F  | H | 3-MeO | 0.085 | B |
| 47                   | H                                                                                   |  | CH3 | 2-F  | H | 4-CF3 | 0.203 | B |
| 48                   | H                                                                                   |  | CH3 | 2-Cl | H | H     | 0.034 | B |
| 49                   | H                                                                                   |  | CH3 | 3-F  | H | H     | 0.062 | B |
| 50                   |    |  | CH3 | 2-F  | H | H     | 0.139 | B |
| 51                   |    |                                                                                   | CH3 | 2-F  | H | H     | 0.134 | A |
| 52                   |    |                                                                                   | CH3 | 2-F  | H | H     | 0.142 | A |
| Sammenlign.<br>Eks.1 |  |                                                                                   |     |      |   |       | 0.207 | A |

En sammenligningsforbindelse (sammenligningsforbindelse 1) ble også testet. Sammenligningsforbindelsen 1 har en struktur lignende den av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse (beskrevet i eksempler av patentdokument 6) og er kjent for å ha anvendelighet som et legemiddel (rapportert i Bioorg. Med. Chem. Lett., 18 (2008), 2793-2798). Testen avslørte at forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse viser en c-Met inhibitorisk aktivitet som er lik eller høyere enn den av sammenligningsforbindelse 1.

## Forsøkseksempel 2

**Cell-proliferasjonsinhibitorisk analyse mot NUGC4 celler (human gastrisk cancercellestamme hvori c-Met er overuttrykt og sterkt aktivert), *in vitro* test**

NUGC4 cellesuspensjon (i et 10% FBS-holdig RPMI 1640 medium (produkt fra Wako Pure Chemical Industries Ltd.) eller et FBS-holdig DMEM medium (produkt fra Nacalai Tesque, Inc.)) ble inokulert til hver brønn av en 96-brønns (flat-bunnet) mikropate i en mengde på  $2 \times 10^3$  celler (0,1 mL), og platen ble inkubert i en inkubator under 5% CO<sub>2</sub> gassatmosfære ved 37°C i en dag. Hver av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og sammenligningsforbindelse 1 ble oppløst i dimetylsulfoksid til en konsentrasjon på 30 mM. Løsningen ble fortynnet med 10% FBS-holdig RPMI 1640 eller DMEM medium, til en endelig konsentrasjon av forsøksforbindelse på 60, 20, 6, 2, 0,6 eller 0,2 µM. Den derved fremstilte løsningen av forsøksforbindelse ble tilsatt til hver brønn av NUGC4 cellekulturplaten ved 0,1 mL/brønn, og platen ble inkubert i en inkubator under 5% CO<sub>2</sub> gassatmosfære ved 37°C i 3 dager. Etter dyrking ble 25% vandig glutaraldehydløsning (produkt fra Nacalai Tesque, Inc.) tilsatt til hver brønn ved 20 µL, og platen ble hensatt ved romtemperatur i 20 minutter, hvorved cellene ble fiksert. Deretter ble platen vasket med ledningsvann og tørket. Deretter ble vandig 0,05% krystallviolett /20% metanolløsning (produkt fra Wako Pure Chemical Industries Ltd.) tilsatt til hver brønn ved 100 µL/brønn, og platen ble hensatt ved romtemperatur i 20 minutter, hvorved cellene ble farget. Deretter ble platen vasket med ledningsvann og tørket. Til hver brønn ble det tilsatt 0,05 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/etanol (1/1=v/v) (100 µL), for derved å ekstrahere krystallviolett. Absorbansen av det ekstraherte krystallviolett ble målt ved 540 nm ved å anvende en mikropateleser, og absorbansen ble anvendt som en indeks for telling av levende celler. Prosent inhibering ble beregnet ved følgende ligning, og konsentrasjonen av forsøksforbindelse ved 50% inhibering (IC<sub>50</sub> (µM)) ble beregnet.

$$\text{Prosent inhibering (\%)} = (C - T) / C \times 100$$

30 T: Absorbans av brønn hvortil forsøksforbindelse var tilsatt

C: Absorbans av brønn hvortil ingen forsøksforbindelse var tilsatt

[Tabell 4]

| Cellelinje                  | NUGC4                       | HCT-116                     |         | HAOSMC                      |         | HMEC                        |         |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------|-----------------------------|---------|-----------------------------|---------|
| Type                        | Cancer                      | Cancer                      |         | Normal                      |         | Normal                      |         |
| c-Met-status                | ( + )                       | ( - )                       |         | ( - )                       |         | ( - )                       |         |
|                             | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | forhold | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | forhold | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | forhold |
| forbindelse 5               | 0.03                        | 29                          | 857     | >30                         | >879    | 23                          | 681     |
| forbindelse 15              | 0.02                        | >30                         | >1584   | >30                         | >1584   | >30                         | >1584   |
| forbindelse 19              | 0.01                        | >30                         | >3000   | >30                         | >3000   | 18                          | 3000    |
| forbindelse 21              | 0.01                        | >30                         | >3000   | >30                         | >3000   | 5                           | 3000    |
| forbindelse 22              | 0.01                        | >30                         | >3000   | >30                         | >3000   | >30                         | >3000   |
| forbindelse 24              | 0.02                        | 23                          | 1181    | >30                         | >1552   | 16                          | 1552    |
| forbindelse 27              | 0.02                        | 11                          | 714     | >30                         | >1893   | 14                          | 1894    |
| forbindelse 34              | 0.02                        | >30                         | >2000   | -                           | -       | -                           | -       |
| forbindelse 37              | 0.01                        | >30                         | >3000   | -                           | -       | -                           | -       |
| forbindelse 38              | 0.04                        | >30                         | >719    | -                           | -       | -                           | -       |
| sammenligningsforbindelse 1 | 0.20                        | 17                          | 82      | 24                          | 120     | 15                          | 74      |

Som det fremgår fra Tabell 4, viste forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse celleproliferasjonsinhibitorisk aktivitet som var høyere enn den av sammenligningsforbindelse 1, mot NUGC4 (human gastrisk cancercellestamme hvori c-Met overuttrykkes og er høyt aktivert). Følgelig er forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse bekreftet å vise utmerket antitumoraktivitet.

Den samme *in vitro* celleproliferasjonsinhiberingstesten ble utført mot c-Met lavt uttrykkende tumorceller (HCT-116), normale celler (HAOSMC (human aortisk glattmuskelcelle)), og normale celler (HMEC (human mikrovaskulær endotelial hudcelle)). Sammenligningsforbindelse 1 viste en IC<sub>50</sub> på 15 til 24  $\mu$ M til disse celledammene, mens de fleste av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse viste en IC<sub>50</sub> på  $\geq 30$   $\mu$ M. Derfor er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse bekreftet å vise celleproliferasjonsinhibitorisk aktivitet som er lik eller lavere enn den av sammenligningsforbindelse 1, mot c-Met lavt uttrykkende celledammer. Med andre ord, sammenlignet med forsøksforbindelse 1, er forskjellen (forhold) mellom IC<sub>50</sub> av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse mot c-Met lavt uttrykkende celler eller normale celler og mot c-Met overuttrykkende cancerceller av betydelig størrelse. Basert på dette funnet er forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse bekreftet å vise celleprolifereringsinhiberende aktivitet med høy celledesifisitet.

### Forsøkseksempel 3

#### **Dosebestemmelsesundersøkelse for evaluering av antitumoreffekt (*in vivo*)**

5

For å bestemme dosen for evaluering av antitumoreffekt, ble hver av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og sammenligningsforbindelse 1 administrert peroralt til nakenmus (n = 3 til 5/gruppe) i 14 etterhverandre følgende dager (en gang daglig). Den maksimale tolererte dosen ble beregnet basert på endringen i kroppsvekt av musene.

10

Under administreringsperioden ble prosent endring i musenes kroppsvekt (BWC%) beregnet. Når en  $\geq 10\%$  reduksjon i midlere BWC ble observert i en forbindelsesadministrert gruppe, ble dosen i dette tilfellet bestemt som en dose som uttrykker legemiddeltoksisitet. Følgelig ble den halve verdien av dosen som uttrykker toksisitet bestemt å representere en maksimal tolerert dose.

15

BWC for mus ble beregnet ved følgende ligning, og endringen i midlere BWC for hver gruppe under administreringsperioden er vist i Fig. 1.

$$\text{BWC (\%)} = \left( \frac{[\text{musens kroppsvekt på dagen for vektmåling}] - [\text{musens kroppsvekt ved gruppering}]}{[\text{musens kroppsvekt ved gruppering}]} \right) \times 100$$

20

Som det fremgår fra Fig. 1, ble ingen reduksjon i kroppsvekt observert i gruppen som ble administrert sammenligningsforbindelse 1 (100 mg/kg) under administreringsperioden, med en  $>10\%$  reduksjon i BWC ble observert i gruppen som ble administrert sammenligningsforbindelse 1 (200 mg/kg). Følgelig ble den toksisitetsuttrykkende dosen av sammenligningsforbindelse 1 bestemt som 200 mg/kg, og den maksimale tolererte dosen ble bestemt som 100 mg/kg. I forsøkseksempel 4 (vurdering av antitumoreffekt), ble dosen av sammenligningsforbindelse 1 innstilt på 100 mg/kg.

25

30

Imidlertid ble intet tap av kroppsvekt observert i gruppen som ble administrert forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse (200 mg/kg). Som videre vist i Fig. 1, ble intet tap av kroppsvekt observert i administreringsgruppen (400 mg/kg). Følgelig ble dosen av forbindelsen ifølge oppfinnelsen innstilt på 400 mg/kg i forsøkseksempel 4 (vurdering av antitumoreffekt).

#### Forsøkseksempel 4

##### **Vurdering av antitumoreffekt mot subkutane xenograftmodeller ved anvendelse av human gastrisk cancerstamme (NUGC4) (*in vivo*)**

Humane gastriske cancerceller (NUGC4) (oppnådd fra ATCC) ble subkutant transplantert i nakenmus. Når tumorvolumet av tumordannede nakenmus nådde omkring 100 til omkring 300 mm<sup>3</sup>, ble musene plassert i grupper (5 eller 6/gruppe) ved stratifisert randomisert plassering slik at de midlere tumorvolumene av hver gruppe ble utlignet (dag 1). Hver av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og sammenligningsforbindelse 1 ble administrert peroralt en gang daglig i 14 etterhverandre følgende dager.

Basert på resultatene fra forsøkseksempel 3, ble dosen av sammenligningsforbindelse 1 justert til 100 mg/kg/dag, som er den maksimalt tolererte dosen under administreringsperioden på 14 dager i forsøkseksempel 4 (dvs. en maksimal dose som resulterer i en <10% kroppsvektreduksjon under administreringsperioden). Dosen av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse ble justert til 400 mg/kg/dag.

For å sammenligne tidsavhengige endringer i tumorproliferasjonsprofil blant administrerte forsøksforbindelser, ble det relative tumorvolumet (RTV) sammenlignet med et tumorvolum ved tidspunktet for plassering, beregnet ved hjelp av den følgende ligningen. Endingene i midlere RTV av hver gruppe er vist i Fig. 2.

$$\text{RTV} = (\text{tumorvolum på dagen for tumorvolummåling}) / (\text{tumorvolum ved plassering})$$

I tilfellet hvor den midlere RTV av en gruppe administrert en forbindelse ifølge oppfinnelsen på den endelige evalueringsdagen var mindre enn den av en gruppe som var administrert sammenligningsforbindelse 1 og viste en statistisk signifikans (Student-t test), ble forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse funnet å være signifikant mer effektiv enn sammenligningsforbindelsen. I Fig. 2, er en statistisk signifikans merket med \*.

Som der fremgår fra Fig. 2, induserer forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse potent tumorreduksjon i løpet av en uke fra starten av administreringen, idet den viser mer signifikant antitumoreffekt enn den av sammenligningsforbindelse 1.

5

Som beskrevet ovenfor viste forbindelsen ifølge oppfinnelsen en c-Met inhibitorisk effekt som er lik eller høyere enn den av sammenligningsforbindelse 1 (forsøkseksempel 1), og viste utmerket spesifisitet i celleproliferasjonsinhibitorisk effekt (forsøkseksempel 2), hvilket indikerer at toksisiteten overfor ikke-målrettede celler innbefattende normale celler er liten. I dosebestemmelsestesten ved anvendelse av nakenmus, viste forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelsen ingen reduksjon i kroppsvekt, selv når den ble administrert ved en dose på 400 mg/kg, som er høyere enn dosen som uttrykker toksisitet (200 mg/kg) av sammenligningsforbindelse 1, hvilket indikerer at forbindelsen ifølge oppfinnelsen hadde lav toksisitet (forsøkseksempel 3). I tillegg muliggjorde forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse administrering ved en høy dose (400 mg/kg), som er langt høyere enn den maksimalt tolererte dosen (100 mg/kg) av sammenligningsforbindelse 1. Følgelig viste forbindelsen ifølge oppfinnelsen utmerket tumorregresjon (antitumoreffekt) (forsøkseksempel 4).

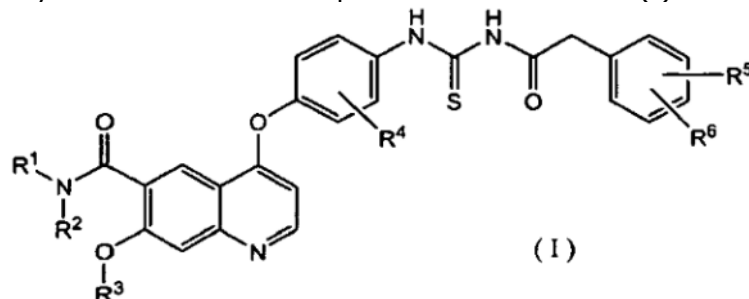
10

15

20

**P a t e n t k r a v****1.**

Acyltioureaforbindelse representert ved formel (I):



5 hvori

$R^1$  representerer et hydrogenatom eller en  $C_{1-3}$  alkylgruppe;

$R^2$  representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert  $C_{1-6}$  alkylgruppe, en eventuelt substituert  $C_{3-10}$  cykloalkylgruppe, en eventuelt substituert  $C_{6-14}$  aromatisk hydrokarbongruppe, eller en eventuelt substituert mettet eller umettet heterocyklisk gruppe,

eller  $R^1$  og  $R^2$  kan, sammen med et nitrogenatom som de er bundet til, danne en eventuelt substituert nitrogenholdig heterocyklisk ring;

hvor substituenten av de eventuelt substituerte gruppene eller strukturene er valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en  $C_{1-6}$  alkanoylgruppe, en  $C_{1-6}$  alkylgruppe, en  $C_{3-10}$  cykloalkylgruppe, en  $C_{2-6}$  alkenylgruppe, en  $C_{1-6}$  alkoksygruppe, en aminogruppe, en  $C_{1-6}$  alkylaminogruppe, en  $C_{1-6}$  alkanoylaminogruppe, en  $C_{1-6}$  alkylaminokarbonylgruppe, en  $C_{1-6}$  alkylsulfonylgruppe, en  $C_{6-14}$  aromatisk hydrokarbongruppe, en mettet eller umettet heterocyklisk gruppe, en mettet eller umettet heterocyklisk-karbonylgruppe, og en oksogruppe;

$R^3$  representerer en  $C_{1-6}$  alkylgruppe;

$R^4$  representerer et halogenatom; og

$R^5$  og  $R^6$ , som kan være like eller forskjellige fra hverandre, representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en  $C_{1-6}$  alkylgruppe som kan ha et halogenatom som substituent, eller en  $C_{1-3}$  alkoksygruppe, eller et salt derav.

**2.**

Acyltioureaforbindelse ifølge krav 1 eller et salt derav, hvori

$R^2$  er et hydrogenatom, en eventuelt substituert  $C_{1-6}$  alkylgruppe, en eventuelt substituert  $C_{6-14}$  aromatisk hydrokarbongruppe, eller en eventuelt substituert,

mettet eller umettet heterocyklisk gruppe, eller  $R^1$  og  $R^2$  kan, sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danne en eventuelt substituert mettet nitrogenholdig heterocyklisk gruppe;  $R^3$  er en  $C_{1-3}$  alkylgruppe; og hver av  $R^5$  og  $R^6$ , som er like eller forskjellige, er et hydrogenatom, et halogenatom, en  $C_{1-3}$  alkylgruppe som kan ha et halogenatom som en substituent eller  $C_{1-3}$  alkoksygruppe.

### 3.

Acyltioureaforbindelse ifølge krav 1 eller et salt derav, hvori  $R^1$  er et hydrogenatom eller en metylgruppe;  $R^2$  er en eventuelt substituert  $C_{1-6}$  alkylgruppe, en eventuelt substituert fenylgruppe, eller en eventuelt substituert 5- til 7-leddet heterocyklisk gruppe som har 1 eller 2 nitrogenatom(er) eller svelatom(er), eller  $R^1$  og  $R^2$  danner, sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, en eventuelt substituert pyrrolidinygruppe eller en eventuelt substituert piperidinygruppe;  $R^3$  er en metylgruppe;  $R^4$  er et fluoratom eller et kloratom;  $R^5$  er et hydrogenatom eller et halogenatom; og  $R^6$  er et hydrogenatom, et halogenatom, en trifluorometylgruppe eller en metoksygruppe.

### 4.

Acyltioureaforbindelse ifølge krav 1 eller et salt derav, hvori  $R^1$  er et hydrogenatom;  $R^2$  er en  $C_{1-6}$  alkylgruppe som kan ha en substituent, hvor substituenten er en hydroksylgruppe, en  $C_{3-10}$  cykloalkylgruppe, en eventuelt substituert  $C_{1-6}$  alkoksygruppe, en eventuelt substituert  $C_{1-6}$  alkylaminogruppe, en  $C_{1-6}$  alkanoylaminogruppe, en  $C_{1-6}$  alkylsulfonylgruppe, en eventuelt substituert  $C_{6-14}$  aromatisk hydrokarbongruppe, en eventuelt substituert mettet eller umettet heterocyklisk gruppe, en eventuelt substituert mettet eller umettet heterocyklisk-karbonylgruppe, en eventuelt substituert  $C_{1-6}$  alkylaminokarbonylgruppe, eller en eventuelt substituert mettet eller umettet heterocyklisk-karbonylgruppe;  $R^3$  er en metylgruppe;  $R^4$  er et fluoratom eller et kloratom;  $R^5$  er et hydrogenatom; og  $R^6$  er et hydrogenatom, et fluoratom, eller et kloratom.

### 5.

Acyltioureaforbindelse ifølge krav 1 eller et salt derav, hvori  $R^2$  er en  $C_{1-4}$  alkylgruppe som kan ha en substituent, hvor substituenten er en hydroksylgruppe, en cykloheksylgruppe, en  $C_{1-3}$  alkoksygruppe, en  $C_{1-6}$

alkylaminogruppe, en acetylaminogruppe, en metylsulfonylgruppe, en fenylgruppe, en 5- til 7-leddet heterocyklisk gruppe som har 1 til 4 nitrogen- og/eller oksygenatom(er), en C<sub>1-6</sub> alkylaminokarbonylgruppe, eller en 5-til 7-leddet heterocyklisk-karbonylgruppe som har 1 eller 2 nitrogen- og/eller oksygenatom(er), hvori C<sub>1-3</sub> alkoksygruppen videre kan ha en hydroksylgruppe som en substituent; idet C<sub>1-6</sub> alkylaminokarbonylgruppen videre kan ha som en substituent en hydroksylgruppe eller en C<sub>1-6</sub> alkoksygruppe; idet den heterocykliske gruppen videre kan ha som en substituent en C<sub>1-6</sub> alkylgruppe eller en oksogruppe; og den heterocykliske-karbonylgruppen kan videre ha en C<sub>1-6</sub> alkylgruppe som en substituent, idet C<sub>1-6</sub> alkylgruppen eventuelt har et halogenatom eller en hydroksylgruppe.

## 6.

Acyltioureaforbindelse ifølge krav 1 eller et salt derav, hvori R<sup>2</sup> er en metylgruppe, en etylgruppe, en n-propylgruppe, en isopropylgruppe, en n-butylgruppe, eller en sec-butylgruppe, hvori substituenten av en hvilken som helst av nevnte alkylgrupper er en hydroksylgruppe, en cykloheksylgruppe, en metoksygruppe, en etoksygruppe, en isopropyloksygruppe, en dietylaminogruppe, en acetylaminogruppe, en metylsulfonylgruppe, en fenylgruppe, en pyrrolidinyllgruppe, en morfolinogruppe, en dioksolanyllgruppe, en tetrahydropyranyllgruppe, en pyridyllgruppe, en triazolyllgruppe, en etylaminokarbonyllgruppe, en dimetylaminokarbonyllgruppe, en metylbutylaminokarbonyllgruppe, en pyrrolidinyllkarbonyllgruppe, eller en morfolinokarbonyllgruppe; hvor alkoksygruppen videre kan ha en hydroksylgruppe som en substituent; hvor den heterocykliske gruppen videre kan ha som en substituent en metylgruppe eller en oksogruppe; hvor alkylaminokarbonyllgruppen videre kan ha som en substituent en hydroksylgruppe eller en metoksygruppe; og den heterocykliske-karbonyllgruppen kan videre ha som en substituent et fluoratom eller en metylgruppe som eventuelt har en hydroksylgruppe.

## 7.

Acyltioureaforbindelse ifølge krav 1 eller et salt derav, som er valgt fra gruppen bestående av:

· 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid;

- 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(metoksyetyl)kinolin-6-karboksamid;
- 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(2-morfolinoetyl)kinolin-6-karboksamid;
- 5 · 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(2-morfolino-2-oksoetyl)kinolin-6-karboksamid;
- 4-(2-fluor-4-(3-(2-(4-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-N-(2-hydroksybutyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid;
- 10 · 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid;
- (S)-4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-N-(1-hydroksybutan-2-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid;
- 4-(2-fluor-4-(3-(2-(4-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-(2-morfolinoetyl)kinolin-6-karboksamid;
- 15 · (S)-4-(2-fluor-4-(3-(2-(4-fluorfenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-N-(1-hydroksybutan-2-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid;
- (S)-4-(2-fluor-4-(3-(2-(2-fluorofenyl)acetyl)tioureido)fenoksy)-N-(1-hydroksybutan-2-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid; og
- (S)-4-(4-(3-(2-(4-klorfenyl)acetyl)tioureido)-2-fluorfenoksy)-N-(1-hydroksybutan-2-yl)-7-metoksykinolin-6-karboksamid.
- 20

**8.**

Farmasøytisk middel som inneholder, som en aktiv bestanddel, acyltioureaforbindelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 7 eller et salt derav.

25

**9.**

Antitumormiddel, inneholdende, som en aktiv bestanddel, acyltioureaforbindelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 7 eller et salt derav.

30

**10.**

Farmasøytisk sammensetning omfattende acyltioureaforbindelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 7 eller et salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

35

**11.**

Anvendelse av acyltioureaforbindelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 7 eller et salt derav, for fremstillingen av et antitumormiddel.

Fig. 1

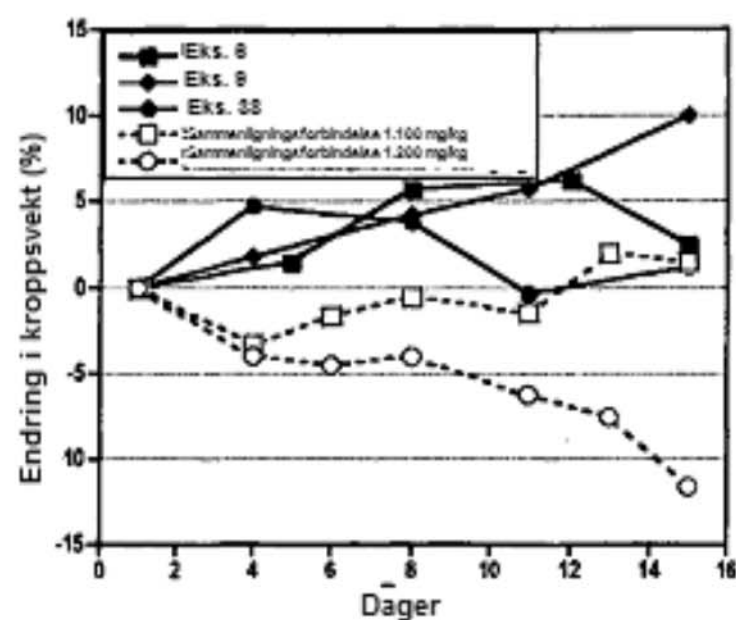


Fig. 2

