

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

291 753

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2001 - 327

(22) Přihlášeno: 28.07.1999

(30) Právo přednosti:

28.07.1998 US 1998/094346

27.07.1999 US 1999/361544

(40) Zveřejněno: 15.08.2001

(Věstník č. 8/2001)

(47) Uděleno: 18.03.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14.05.2003

(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: PCT/US99/17027

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 00/006577

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 513/14

A 61 P 19/02

C 07 D 513/04

A 61 P 25/28

C 07 D 498/04

A 61 K 31/44

A 61 P 35/00

A 61 P 31/12

A 61 P 17/00

A 61 P 19/00

/(C 07 D 513/14, C 07 D 277:00, C
07 D 221:00, C 07 D 498/04, C 07 D
263:00, C 07 D 221:00)

(73) Majitel patentu:

3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY, Saint
Paul, MN, US;

(72) Původce vynálezu:

Gerster John F., Saint Paul, MN, US;
Lindstrom Kyle J., Saint Paul, MN, US;
Marszalek Gregory J., Saint Paul, MN, US;
Merrill Bryon A., Saint Paul, MN, US;
Mickelson John W., Saint Paul, MN, US;
Rice Michael J., Saint Paul, MN, US;

(74) Zástupce:

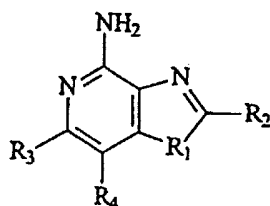
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Oxazolo a thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a
jejich analogy**

(57) Anotace:

Jsou popsány thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy
obecného vzorce I a jejich analogy a způsoby jejich přípravy a
použití nových meziproductů. Sloučeniny jsou
imunomodulátory a indukují biosyntézu cytokinů, včetně
biosyntézy interferonu a/nebo nádoru a faktoru nekrózy a
inhibují imunitní odezvu "T-helper-type 2". Sloučeniny jsou
užitečné při léčbě virových a nádorových onemocnění.



(I)

CZ 291753 B6

Oxazolo a thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká oxazolo a thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminů a jejich analogů a mezi-
produktů používaných při jejich přípravě. Vynález se dále týká farmaceutických prostředků,
obsahujících shora uvedené sloučeniny a rovněž použití těchto sloučenin jako imunomodulátorů
a pro indukci biosyntézy cytokinu, včetně biosyntézy interferonu- α a/nebo biosyntézy faktoru- α
nekrózy nádorů.

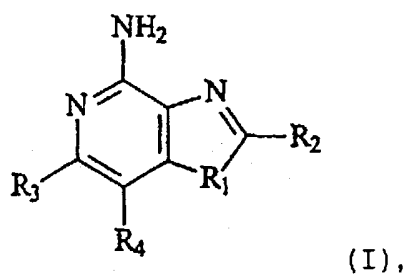
Dosavadní stav techniky

První spolehlivá zpráva o 1H-imidazo[4,5-c]chinolinovém kruhovém systému, Backman a kol.,
J. Org. Chem. 15, 1278-1284 (1950) popisuje přípravu 1-(6-methoxy-8-chinoliny)-2-methyl-
1H-imidazo[4,5-c]chinolinu pro možné použití jako činidla proti malárii. Následně byla popsána
příprava různě substituovaných 1H-imidazo[4,5-c]chinolinů. Například Jain a kol., J. Med.
Chem. 11, str. 87-92 (1968) připravili sloučeninu 1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]-
chinolin jako možné antikonvulsantní a kardiovaskulární činidlo. Rovněž Baranov a kol., Chem.
Abs. 85, 94362 (1976) a Berenyi a kol., J. Heterocyclic Chem. 18, 1537-1540 (1981) popsali
některé 2-oximidazo[4,5-c]chinoliny.

Později byly nalezeny 1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich 1- a 2-substituované derivá-
ty jako užitečná protivirová činidla, bronchodilátory a imunomodulátory. Tato činidla jsou popsá-
na v patentech US 4 689 338; 4 698 348; 4 929 624; 5 037 986; 5 266 675; 5 268 376; 5 346 905;
5 389 640; 5 605 899; 5 352 784; 5 446 153 a 5 482 936. Shen a kol., patenty US 4 038 396
a 4 131 677 popisují určité oxazolo a thiazolopyridiny mající protizánětlivé, analgetické a antipy-
retické vlastnosti.

Podstata vynálezu

Vynález tedy poskytuje farmaceutický prostředek, který obsahuje terapeuticky účinné množství
thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu nebo jeho analogu obecného vzorce I



kde:

R_1 se zvolí ze skupiny zahrnující atom kyslíku a atom síry;

R_2 se zvolí ze skupiny zahrnující

- atom vodíku;
- 5 –alkylovou skupinu obsahující 1 až 20 atomů uhlíku;
- alkyl–OH, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- halogenalkylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- 10 –alkenylovou skupinu obsahující 2 až 20 atomů uhlíku;
- alkyl–X–alkylovou skupinu, kde alkylové zbytky obsahují 1 až 20 atomů uhlíku;
- 15 –alkyl–X–alkenylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku;
- alkenyl–X–alkylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku;
- 20 –alkenyl–X–alkenylovou skupinu, kde alkenylové zbytky obsahují 2 až 20 atomů uhlíku;
- alkyl– $N(R_5)_2$, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- 25 –alkyl– N_3 , kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- alkyl–O–C(O)– $N(R_5)_2$, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- 30 –heterocyklickou skupinu, kterou je 5členný až 6členný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy zvolené z množiny sestávající z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku;
- alkyl–X–heterocyklickou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a heterocyklická skupina má výše definovaný význam;
- 35 –alkenyl–X–heterocyklickou skupinu, kde alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku a heterocyklická skupina má výše definovaný význam;
- arylovou skupinu, kterou je fenylová skupina, indenyllová skupina, bifenylová skupina nebo fluorenylová skupina;
- 40 –alkyl–X–arylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a arylová skupina má výše definovaný význam;
- 45 –alkenyl–X–arylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a arylová skupina má výše definovaný význam;
- heteroarylovou skupinu, kterou je furylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, chinolinylová skupina, tetrazolylová skupina nebo imidazoskupina;
- 50 –alkyl–X–heteroarylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a heteroarylová skupina má výše definovaný význam; a
- 55 –alkenyl–X–heteroarylovou skupinu, kde alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku a heteroarylová skupina má výše definovaný význam;

R_3 a R_4 jsou každé nezávisle:

- atom vodíku;
- X–alkylová skupina obsahující 1 až 20 atomů uhlíku;
- atom halogenu;
- halogenalkylová skupina, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- $N(R_5)_2$;

nebo společně R_3 a R_4 tvoří kondenzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový nebo heterocyklický kruh; přičemž

každý kruh nebo kruhový systém je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy- skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu, aminoskupiny, C_{1-4} alkylaminoskupiny, di C_{1-4} alkylaminoskupiny, hydroxyskupiny, alkoxy-methylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyzbytku a trifluormethylové skupiny;

X se zvolí ze skupiny, která zahrnuje –O–, –S–, –NR₅–, –C(O)–, –C(O)O–, –OC(O)– a vazbu; a

každé R_5 je nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku;

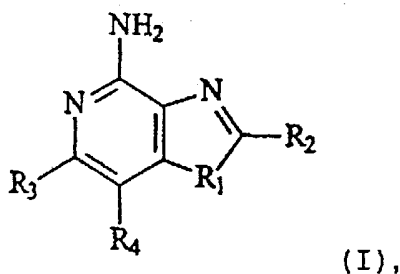
nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič.

Farmaceutický prostředek je podle jednoho aspektu vynálezu určen pro indukci biosyntézy cytokinu u savce. Cytokinem může být IFN- α nebo TNF- α .

Podle dalšího aspektu je farmaceutický prostředek určený pro léčbu virového a nádorového onemocnění u savce.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu se výhodně aplikuje topicky.

Vynález se dále týká thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminů a jejich analogů obecného vzorce I



kde:

R_1 se zvolí ze skupiny zahrnující atom kyslíku a atom síry;

R₂ se zvolí ze skupiny zahrnující

- atom vodíku;
- 5 –alkylovou skupinu obsahující 1 až 20 atomů uhlíku;
- alkyl–OH, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- halogenalkylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- 10 –alkenylovou skupinu obsahující 2 až 20 atomů uhlíku;
- alkyl–X–alkylovou skupinu, kde alkylové zbytky obsahují 1 až 20 atomů uhlíku;
- 15 –alkyl–X–alkenylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku;
- alkenyl–X–alkylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku;
- 20 –alkenyl–X–alkenylovou skupinu, kde alkenylové zbytky obsahují 2 až 20 atomů uhlíku;
- alkyl–N(R₅)₂, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- 25 –alkyl–N₃, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- alkyl–O–C(O)–N(R₅)₂, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- 30 –heterocyklickou skupinu, kterou je 5členný až 6členný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy zvolené z množiny sestávající z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku;
- alkyl–X–heterocyklickou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a heterocyklická skupina má výše definovaný význam;
- 35 –alkenyl–X–heterocyklickou skupinu, kde alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku a heterocyklická skupina má výše definovaný význam;
- 40 –arylovou skupinu, kterou je fenylová skupina, indenylová skupina, bifenylová skupina nebo fluorenylová skupina;
- alkyl–X–arylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a arylová skupina má výše definovaný význam;
- 45 –alkenyl–X–arylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a arylová skupina má výše definovaný význam;
- heteroarylovou skupinu, kterou je furylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, chinolinylová skupina, tetrazolylová skupina nebo imidazoskupina;
- 50 –alkyl–X–heteroarylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a heteroarylová skupina má výše definovaný význam; a
- 55 –alkenyl–X–heteroarylovou skupinu, kde alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku a heteroarylová skupina má výše definovaný význam;

R_3 a R_4 jsou každé nezávisle:

- atom vodíku;
- X–alkylová skupina obsahující 1 až 20 atomů uhlíku;
- atom halogenu;
- halogenalkylová skupina, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- $N(R_5)_2$;

nebo společně R_3 a R_4 tvoří kondenzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový nebo heterocyklický kruh; přičemž

každý kruh nebo kruhový systém je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy- skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu, aminoskupiny, C_{1-4} alkylaminoskupiny, diC_{1-4} alkylaminoskupiny, hydroxyskupiny, alkoxy-methylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyzbytku a trifluormethylové skupiny;

X se zvolí ze skupiny, která zahrnuje –O–, –S–, – NR_5 –, –C(O)–, –C(O)O–, –OC(O)– a vazbu; a

každé R_5 je nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku; s tím, že když R_1 je síra, R_3 není – NH_2 ;

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

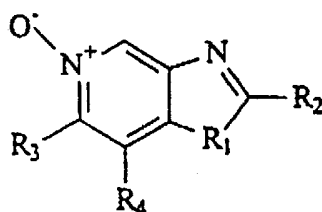
Za výhodné jsou považovány thiazolo– a oxazolo[4,5–c]chinolin–4–aminy a jejich analogy obecného vzorce I, kde R_1 je kyslík nebo síra, výhodněji síra.

Další výhodné provedení představují thiazolo– a oxazolo[4,5–c]chinolin–4–aminy a jejich analogy obecného vzorce I, kde R_3 a R_4 spolu tvoří substituovaný nebo nesubstituovaný benzenový kruh nebo kde R_3 a R_4 spolu tvoří substituovaný nebo nesubstituovaný pyridinový kruh. Substituentem R_2 v obecném vzorci I je výhodně alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji n–propyl.

Výhodnými thiazolo– a oxazolo[4,5–c]chinolin–4–aminy a jejich analogy jsou 2–n–propyl–thiazolo[4,5–c]chinolin–4–amin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečné při indukci biosyntézy určitých cytokinů u živočichů, včetně lidí. Cytokiny, které mohou být indukovány sloučeninami podle vynálezu, zahrnují, nikoliv však s omezením, interferony, zejména interferon– α a faktor– α nekrózy nádorů.

V dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje thiazolo- nebo oxazolo-5N-oxid obecného vzorce II



(II),

kde:

5

R₁ se zvolí ze skupiny zahrnující atom kyslíku a atom síry;

R₂ se zvolí ze skupiny zahrnující

10

–atom vodíku;

–alkylovou skupinu obsahující 1 až 20 atomů uhlíku;

–alkyl–OH, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;

15

–halogenalkylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;

–alkenylovou skupinu obsahující 2 až 20 atomů uhlíku;

20

–alkyl–X–alkylovou skupinu, kde alkylové zbytky obsahují 1 až 20 atomů uhlíku;

–alkyl–X–alkenylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku;

25

–alkenyl–X–alkylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku;

–alkenyl–X–alkenylovou skupinu, kde alkenylové zbytky obsahují 2 až 20 atomů uhlíku;

30

–alkyl–N(R₅)₂, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;

–alkyl–N₃, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;

–alkyl–O–C(O)–N(R₅)₂, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;

35

–heterocyklickou skupinu, kterou je 5členný až 6členný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy zvolené z množiny sestávající z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku;

40

–alkyl–X–heterocyklickou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a heterocyklická skupina má výše definovaný význam;

–alkenyl–X–heterocyklickou skupinu, kde alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku a heterocyklická skupina má výše definovaný význam;

45

- arylovou skupinu, kterou je fenylová skupina, indenylová skupina, bifenyllová skupina nebo fluorenylová skupina;
- 5 –alkyl–X–arylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a arylová skupina má výše definovaný význam;
- alkenyl–X–arylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a arylová skupina má výše definovaný význam;
- 10 –heteroarylovou skupinu, kterou je furylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, chinolinylová skupina, tetrazolylová skupina nebo imidazoskupina;
- alkyl–X–heteroarylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a heteroarylová skupina má výše definovaný význam; a
- 15 –alkenyl–X–heteroarylovou skupinu, kde alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku a heteroarylová skupina má výše definovaný význam;
- SO₂CH₃; a –CH₂–OC(O)–CH₃;

20 R₃ a R₄ jsou každé nezávisle:

- atom vodíku;
- 25 –X–alkylová skupina obsahující 1 až 20 atomů uhlíku;
- atom halogenu;
- halogenalkylová skupina, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- 30 –N(R₅)₂;

nebo společně R₃ a R₄ tvoří kondenzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový nebo heterocyklický kruh; přičemž

35 každý kruh nebo kruhový systém je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 4 atomů uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu, aminoskupiny, C₁₋₄alkylaminoskupiny, diC₁₋₄alkylaminoskupiny, hydroxyskupiny, alkoxy-methylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyzbytku a trifluormethylové skupiny;

40 X se zvolí ze skupiny, která zahrnuje –O–, –S–, –NR₅–, –C(O)–, –C(O)O–, –OC(O)– a vazbu; a

45 každé R₅ je nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku;

jako meziprodukt pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

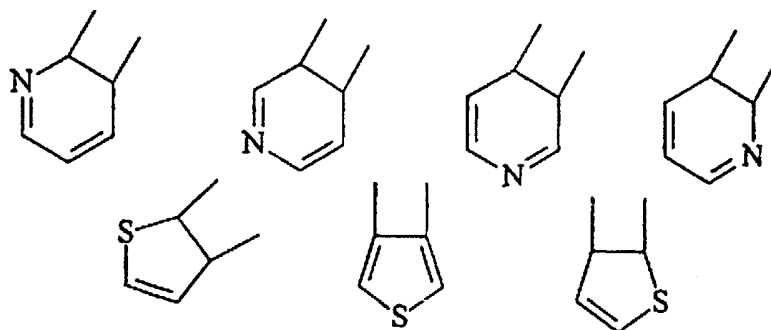
50 Předkládaný vynález zahrnuje sloučeniny obecného vzorce I, farmaceutické prostředky, které obsahují sloučeniny obecného vzorce I a terapeutické metody použití sloučenin obecného vzorce I a rovněž meziproduktové sloučeniny obecného vzorce II, které se použijí k přípravě sloučenin obecného vzorce I.

55 Výraz „alkyl“ nebo „alkenyl“, jak se zde používá, zahrnuje přímou nebo rozvětvenou uhlovodíkovou skupinu nebo cyklickou skupinu (například cykloalkyl a cykloalkenyl), která obsahuje

1 až 20, výhodně 1 až 10, výhodněji 1 až 8 atomů uhlíku, pokud není uvedeno jinak. Typické alkylové skupiny jsou například methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, *sek*-butyl, *terc*-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl apod. Příklady cyklických skupin zahrnují cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cyklohexenyl a adamantyl. Prefix „alkyl“, pokud se
5 použije, například pro alkoxy apod. má stejný význam.

Výraz „aryl“ zahrnuje karbocyklický kruh nebo kruhový systém. Arylová skupina je výhodně šestičlenný kruh, jako je fenyl nebo polycyklický aromatický kruhový systém, jako je naftyl. Nejvýhodnější aryllová skupina je fenyl, který může být nesubstituován nebo je substituován
10 jedním nebo více substituenty definované dále. Příklady dalších vhodných aryllových skupin zahrnují bifenyl, fluorenyl a indenyl.

Výraz „heteroaryl“ zahrnuje aromatický kruh nebo kruhový systém, který obsahuje jeden nebo více heteroatomů, kde heteroatomy jsou vybrány z dusíku, kyslíku a síry. Vhodné heteroarylové skupiny zahrnují furyl, thienyl, pyridyl, chinoliny, tetrazolyl, imidazo atd. V případě, že R_3 a R_4
15 ilustrovány následujícími vzorci, kde dvě čáry indikují, že jsou kondenzované.



Výraz „heterocyklický“ a „heterocyklyl“ se týká nearomatických kruhů nebo kruhových systémů, které obsahují jeden nebo více heteroatomů (například O, S, N). Příklady heterocyklických skupin zahrnují pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, morfolinyl, piperidino, piperazino, thiazolidinyl, imidazolidinyl a podobně.
20

Všechny ze shora uvedených kruhů nebo kruhových systémů mohou být nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje alkyl, alkoxy, alkylthio, hydroxy, halogen, haloalkyl, polyhaloalkyl, perhaloalkyl (například trifluormethyl), trifluoralkoxy (například trifluormethoxy), nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylskarbonyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, heterocykloalkyl, nitril a alkoxykarbonyl. Výhodné substituenty jsou alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, halo, amino, alkylamino, dialkyl-
30 amino, hydroxy, alkoxyethyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části a trifluormethyl.

Výraz „halo“ zahrnuje atom halogenu, jako je například fluor, chlor, brom nebo jod.

Vynález zahrnuje také sloučeniny zde popsané v jakékoliv jejich farmaceuticky přijatelné formě, včetně izomerů a diastereomerů a enantiomerů, solí, solvátů, polymorfů apod.
35

Jak je uvedeno shora, sloučeniny obecného vzorce I jsou schopné tvořit „farmaceuticky přijatelné soli“. Farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami sloučenin obecného vzorce I zahrnují soli odvozené od netoxických anorganických nebo organických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, dusičná, fosforečná, sírová, bromovodíková, jodovodíková, fluorovodíková, fosforitá apod. a rovněž soli odvozené od netoxických organických kyselin, jako jsou alifatické mono- a dikarboxylové kyseliny, fenylsubstituované alkanové kyseliny, hydroxyalkanové kyseliny, alkendiové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny, atd.
40

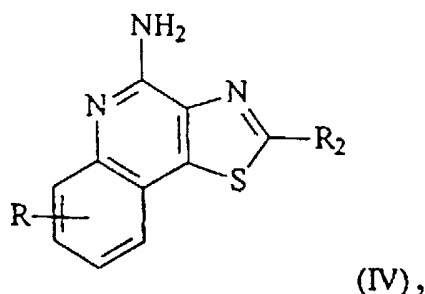
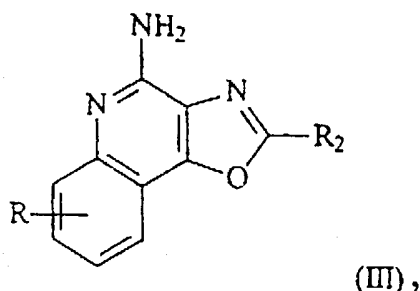
Takové soli tak zahrnují sulfát, pyrosulfát, bisulfát, sulfit, bisulfit, dusičnan, fosfát, monohydroxyfosfonát, dihydrogenfosfonát, metafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, acetát, trifluoracetát, propionát, kaprylát, izobutyát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, mandelát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, hydroxynaftoát, xinafoát, dinitrobenzoát, ftalát, benzensulfonát, toluensulfonát, fenylacetát, citrát, laktát, maleát, tartarát, methansulfonát apod. Zahrnuty jsou rovněž soli aminokyselin, jako je alginát apod. a glukonát, galakturonát (viz. například Berge SM, a kol., „Pharmaceutical Salts“, J. Pharm. Sci. 1977; 66:1).

Adiční soli kyselin sloučenin se připraví kontaktem volné báze formy s dostatečným množstvím žádané kyseliny za vzniku soli konvenčním způsobem. Volná báze může být regenerována kontaktem solí s bází a izolací volné báze konvenčním způsobem.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou ty, kde R_1 je kyslík nebo síra. Výhodné substituenty R_2 zahrnují alkyl a alkoxyalkyl, přičemž výhodný je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

Je výhodné, když R_3 a R_4 spolu tvoří kondenzovaný benzenový nebo pyridinový kruh, který může být substituovaný nebo nesubstituovaný.

Nejvýhodnější sloučeniny jsou sloučeniny obecného vzorce III nebo IV



kde R_2 má význam uvedený shora, a R je vodík, alkyl, alkoxy, alkylthio, hydroxy, halogen, haloalkyl, polyhaloalkyl, perhaloalkyl (například trifluormethyl), trifluoralkoxy (například trifluormethoxy), nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, nitril a alkoxykarbonyl.

Příklady sloučenin podle vynálezu zahrnují:

- 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-pentylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-butylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;

- 2-(1-methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-(2-fenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-(2-fenyl-1-ethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-(4-aminothiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-1,1-dimethylethylkarbamát;
- 5 2-(ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-(methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-(2-methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-benzylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 8-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 10 (4-aminothiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)methanol;
- 2-methyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-ethyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-butyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4,8-diamin;
- 15 2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 8-brom-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 7-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-butyl-7-methyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 7-methyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 20 7-fluor-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 7-fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-propyl-7-(trifluormethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-(4-morfolino)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 2-(1-pyrrolidino)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 25 2-butylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridin-4-amin;
- 2-propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridin-4-amin;
- 7-chlor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- 7-methoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;

30 a jejich farmaceuticky přijatelné soli, zejména hydrochloridové soli.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit podle reakčního schématu I, kde R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají význam definovaný shora.

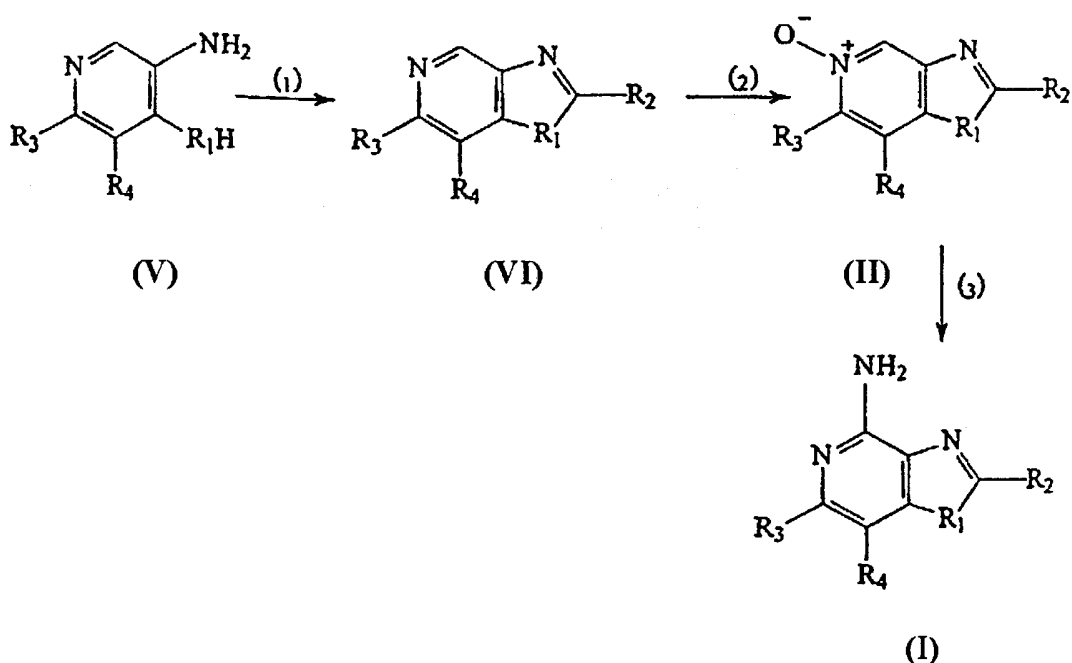
- 35 Ve stupni (1) reakčního schématu I, reaguje sloučenina obecného vzorce V s karboxylovou kyselinou nebo jejím ekvivalentem za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI. Vhodné ekvivalenty karboxylové kyseliny zahrnují anhydridy kyseliny, chloridy kyseliny, orthoestery a 1,1-dialkoxalkanoáty. Karboxylová kyselina nebo její ekvivalent se vybere tak, že bude poskytovat žádaný R_2 substituent ve sloučenině obecného vzorce VI. Například triethylorthoformiát bude poskytovat
- 40 sloučeninu obecného vzorce VI, kde R_2 je vodík a anhydrid kyseliny octové bude poskytovat sloučeninu obecného vzorce VI, kde R_2 je methyl. Reakce se bude provádět v nepřítomnosti rozpouštědla, v přítomnosti kyseliny, jako je kyselina polyfosforečná nebo výhodně v přítomnosti karboxylové kyseliny, jako je kyselina polyfosforečná nebo výhodně v přítomnosti karboxylové kyseliny obecného vzorce $R_2C(O)OH$. Reakce se provádí za dostatečného zahřívání k odstraňování vznikajícího jakéhokoliv alkoholu nebo vody, jako vedlejších produktů reakce. Sloučeniny obecného vzorce V jsou známy a mohou se připravit za použití obvyklých způsobů (viz. například Bachman a kol., Journal of American Chemical Society, 69, str. 365–371 (1947); Ambrogi a kol., Synthesis, str. 656–658 (1992); Adler a kol., Journal of the Chemical Society, str. 1794–1797 (1960); Sus a kol., Justus Liebigs Annalen der Chemie, 583, str. 150–160 (1953) a Sus
- 50 a kol., Justus Liebigs Annalen der Chemie, 593, str. 91–126 (1955).

Ve stupni (2) reakčního schématu I se sloučenina obecného vzorce VI oxiduje za poskytnutí N-oxidu obecného vzorce II. Oxidace se provádí za použití obvyklého oxidačního činidla, které je schopné tvořit N-oxidy. Výhodné reakční podmínky zahrnují reakci roztoku sloučeniny obecného vzorce VI v chloroformu s 3-chlorperoxybenzoovou kyselinou při teplotě okolí. Alternativně se může provést oxidace za použití kyseliny peroctové ve vhodném rozpouštědle, jako je ethyl nebo methylacetát.

Ve stupni (3) reakčního schématu I se N-oxid obecného vzorce II aminuje za poskytnutí sloučeniny obecného vzorce I. Stupeň (3) zahrnuje (i) reakci sloučeniny obecného vzorce II s acylačním činidlem a poté (ii) reakci produktu s aminačním činidlem. Část (i) stupně (3) zahrnuje reakci N-oxidové formy sloučeniny obecného vzorce II s acylačním činidlem. Vhodná acylační činidla zahrnují alkyl- nebo arylsulfonylchloridy (například benzensulfonylchlorid, methansulfonylchlorid, p-toluensulfonylchlorid). Arylsulfonylchloridy jsou výhodné. Para-toluensulfonylchlorid je nejvýhodnější. Část (ii) stupně (3) zahrnuje reakci produktu části (i) s přebytkem aminačního činidla. Vhodná aminační činidla zahrnují amoniak (například ve formě hydroxidu amonného) a amonné soli (například uhličitán amonný, hydrogenuhličitán amonný, fosforečnan amonný). Výhodný je hydroxid amonný. Reakce se výhodně provádí rozpuštěním nebo suspendováním N-oxidu sloučeniny obecného vzorce II v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo chloroform, přidáním aminačního činidla k roztoku nebo suspenzi a pomalým přidáním acylačního činidla. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se mohou izolovat za použití známých metod.

Alternativně, stupeň (3) se může provést (i) reakcí N-oxidu obecného vzorce II s izokyanátem a poté (ii) hydrolyzou vzniklého produktu. Část (i) zahrnuje reakci N-oxidu s izokyanátem, kde izokyanátová skupina je vázána ke karbonylové skupině. Výhodné izokyanáty zahrnují trichloracetylizokyanát a aroylizokyanáty, jako je benzoylizokyanát. Reakce izokyanátu s N-oxidy se provádí v podstatě při bezvodých podmínkách přidáním izokyanátu k roztoku N-oxidu v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan. Část (ii) zahrnuje hydrolyzu produktu z části (i). Hydrolyza se může provést konvenčními způsoby, jako je zahřívání v přítomnosti vody nebo nižšího alkanolu, případně v přítomnosti katalyzátoru, jako je nižší alkoxid alkalického kovu nebo amoniak.

Reakční schéma I



Sloučeniny podle vynálezu, kde R_1 je kyslík nebo síra a R_3 a R_4 spolu tvoří případně substitovaný aromatický kruh se mohou připravit podle reakčního schématu II, kde R a R_2 mají význam definovaný shora.

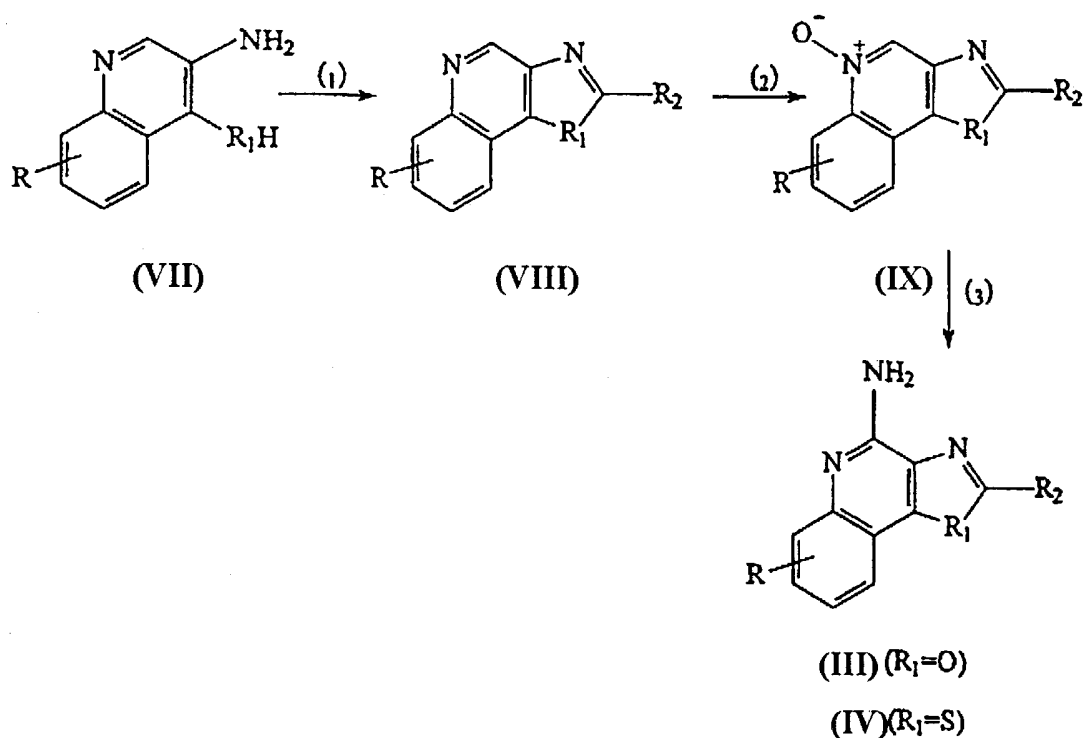
- 5 Ve stupni (1) reakčního schématu II reaguje 3-aminochinolin-4-ol nebo 3-aminochinolin-4-thiol obecného vzorce VII s karboxylovou kyselinou nebo jejím ekvivalentem za vzniku oxazolo- nebo thiazolo[4,5-c]chinolinu obecného vzorce VIII. Vhodné ekvivalenty karboxylové kyseliny zahrnují anhydridy kyseliny, chloridy kyseliny, orthoestery a 1,1-dialkoxyalkanoáty. Karboxylová kyselina nebo její ekvivalent se vybere tak, že bude poskytovat žádaný R_2 substituent ve sloučenině obecného vzorce VIII. Například triethylorthoformiát bude poskytovat sloučeninu obecného vzorce VIII, kde R_2 je vodík a anhydrid kyseliny octové bude poskytovat sloučeninu obecného vzorce VIII, kde R_2 je methyl. Reakce se bude provádět v nepřítomnosti rozpouštědla, v přítomnosti kyseliny, jako je kyselina polyfosforečná nebo výhodně v přítomnosti karboxylové kyseliny obecného vzorce $R_2C(O)OH$. Reakce se provádí za dostatečného zahřívání k odstraňování vznikajícího jakéhokoliv alkoholu nebo vody, jako vedlejších produktů reakce. 3-Aminochinolin-4-oly a 3-aminochinolin-4-thioly obecného vzorce VII jsou známy a mohou se připravit za použití známých metod.

- 20 Ve stupni (2) reakčního schématu II se oxazolo- nebo thiazolo[4,5-c]chinolin obecného vzorce VIII oxiduje za vzniku oxazolo- nebo thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu obecného vzorce IX, který je podrodinou sloučeniny obecného vzorce II. Oxidace se provádí za použití obvyklých oxidačních činidel, které jsou schopné tvořit N-oxidy. Výhodné reakční podmínky zahrnují reakci roztoku sloučeniny obecného vzorce VIII v chloroformu s 3-chlorperoxybenzoovou kyselinou při okolních podmínkách. Alternativně se může oxidace provést za použití kyseliny peroctové ve vhodném rozpouštědle, jako je ethyl nebo methylacetát.

- 30 Ve stupni (3) reakčního schématu II se N-oxid obecného vzorce IX aminuje za poskytnutí oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu obecného vzorce III nebo thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu obecného vzorce IV, přičemž oba jsou podrodinou obecného vzorce I. Stupeň (3) zahrnuje (i) reakci sloučeniny obecného vzorce IX s acylačním činidlem a poté (ii) reakci produktu s aminačním činidlem. Část (i) stupně (3) zahrnuje reakci N-oxidové formy sloučeniny obecného vzorce IX s acylačním činidlem. Vhodná acylační činidla zahrnují alkyl- nebo arylsulfonylchloridy (například benzensulfonylchlorid, methansulfonylchlorid, p-toluensulfonylchlorid). Arylsulfonylchloridy jsou výhodné. Para-toluensulfonylchlorid je nejvýhodnější. Část (ii) stupně (3) zahrnuje reakci produktu části (i) s přebytkem aminačního činidla. Vhodná aminační činidla zahrnují amoniak (například ve formě hydroxidu amonného) a amonné soli (například uhličitán amonný, hydrogenuhličitán amonný, fosforečnan amonný). Výhodný je hydroxid amonný. Reakce se výhodně provádí rozpouštěním nebo suspendováním N-oxidu sloučeniny obecného vzorce IX v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo chloroform, přidáním aminačního činidla k roztoku nebo suspenzi a pomalým přidáním acylačního činidla. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se mohou izolovat za použití známých metod.

- 45 Alternativně, stupeň (3) se může provést (i) reakcí N-oxidu obecného vzorce IX s izokyanátem a poté (ii) hydrolýzou vzniklého produktu. Část (i) zahrnuje reakci N-oxidu s izokyanátem, kde izokyanátová skupina je vázána ke karbonylové skupině. Výhodné izokyanáty zahrnují trichloracetylizokyanát a aroylizokyanáty, jako je benzoylizokyanát. Reakce izokyanátu s N-oxidy se provádí v podstatě při bezvodých podmínkách přidáním izokyanátu k roztoku N-oxidu v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan. Část (ii) zahrnuje hydrolýzu produktu z části (i). Hydrolýza se může provést konvenčními způsoby, jako je zahřívání v přítomnosti vody nižšího alkanolu, případně v přítomnosti katalyzátoru, jako je nižší alkoxid alkalického kovu nebo amoniak.

Reakční schéma II



Sloučeniny podle vynálezu, kde R_1 je síra se také mohou připravit podle reakčního schématu III, kde R_2 , R_3 a R_4 mají význam uvedený shora.

5

Ve stupni (1) reakčního schématu III reaguje sloučenina obecného vzorce X s acylhalogenidem obecného vzorce $\text{R}_2\text{C}(\text{O})\text{Z}$, kde R_2 má význam definovaný shora a Z je chlor nebo brom, za vzniku amidu obecného vzorce XI. Reakce se může provést přidáním acylhalogenidu regulova-

10

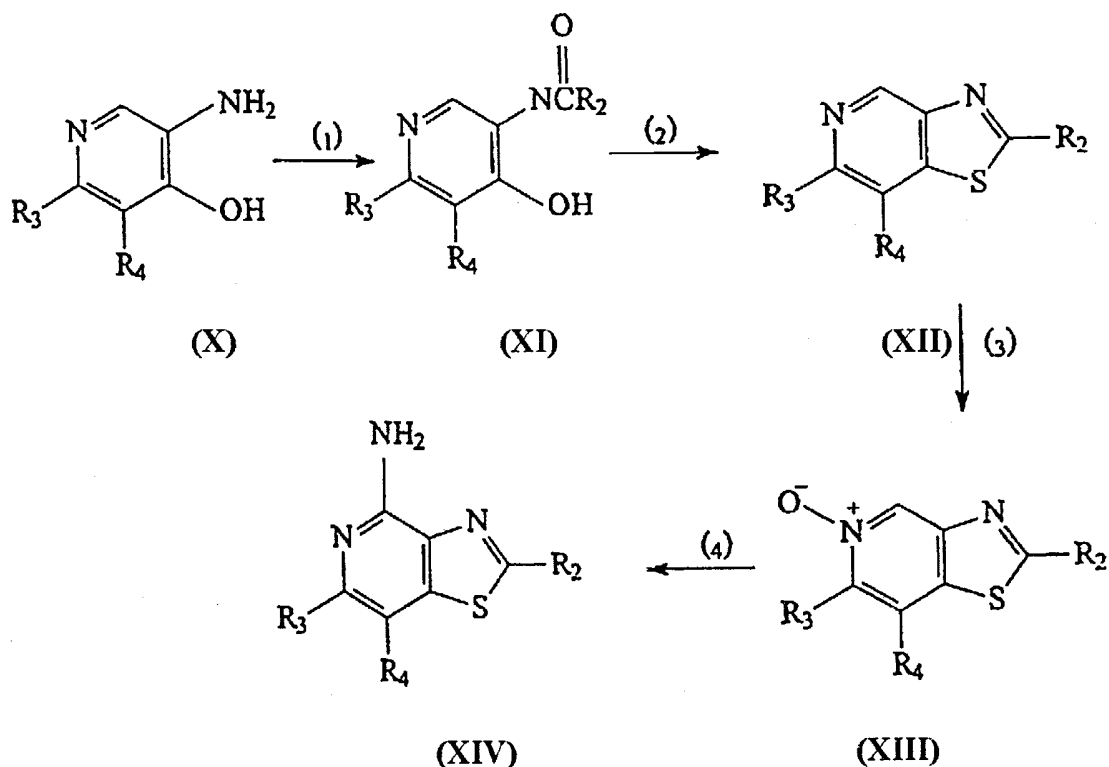
Ve stupni (2) reakčního schématu III reaguje amid obecného vzorce XI se sulfidem fosforečným za vzniku sloučeniny obecného vzorce XII. Reakce se může provést přidáním sulfidu fosforečného k roztoku nebo suspenzi sloučeniny obecného vzorce XI ve vhodném rozpouštědle, jako je pyridin a zahříváním vznikající směsi.

15

Stupně (3) a (4) reakčního schématu III se mohou provést stejným způsobem jako stupně (2) a (3) reakčního schématu I za vzniku N-oxidu obecného vzorce XIII, který je podrodinou sloučeniny obecného vzorce II a sloučeniny obecného vzorce XIV, která je podrodinou sloučeniny obecného vzorce I.

20

Reakční schéma III



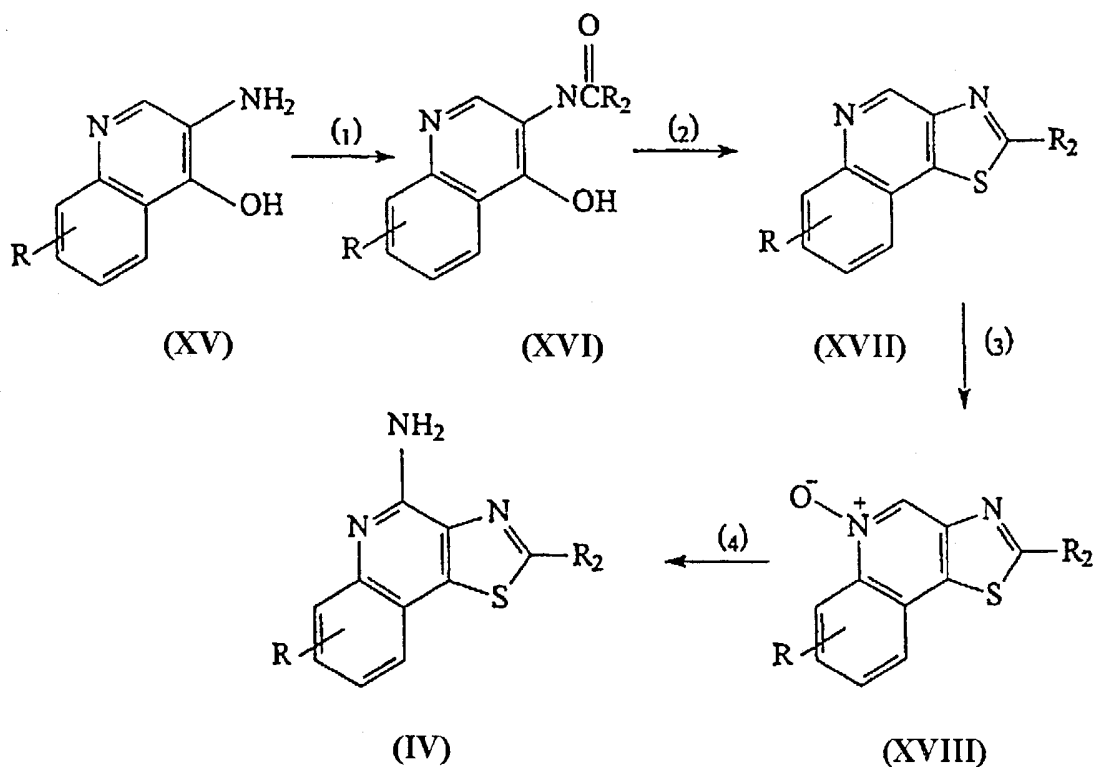
Sloučeniny podle vynálezu, kde R_1 je síra a R_3 a R_4 spolu tvoří případně substituovaný aromatický kruh se také mohou připravit podle reakčního schématu IV, kde R a R_2 mají význam uvedené shora.

Ve stupni (1) reakčního schématu IV reaguje 3-aminochinolin-4-ol obecného vzorce XV s acylhalogenidem obecného vzorce $R_2C(O)Z$, kde R_2 má význam definovaný shora a Z je chlor nebo brom, za vzniku N-(4-hydroxychinolin-3-yl)amidu obecného vzorce XVI. Reakce se může provést přidáním acylhalogenidu regulovaným způsobem (například po kapkách) k roztoku nebo suspenzi sloučeniny obecného vzorce XV ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan v přítomnosti terciárního aminu.

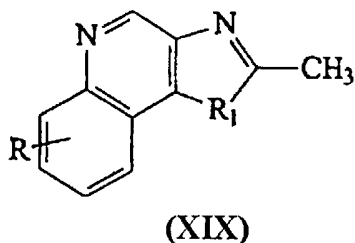
Ve stupni (2) reakčního schématu IV reaguje N-(4-hydroxychinolin-3-yl)amid obecného vzorce XVI se sulfidem fosforečným za vzniku thiazolo[4,5-c]chinolinu obecného vzorce XVII. Reakce se může provést přidáním sulfidu fosforečného k roztoku nebo suspenzi sloučeniny obecného vzorce XVI ve vhodném rozpouštědle, jako je pyridin a zahříváním směsi.

Stupně (3) a (4) reakčního schématu IV se mohou provést stejným způsobem jako stupně (2) a (3) reakčního schématu II za vzniku thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu obecného vzorce XVIII, který je podrodinou sloučeniny obecného vzorce II a thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu vzorce IV, která je podrodinou sloučeniny obecného vzorce I.

Reakční schéma IV



Substituenty ve 2 poloze se mohou zavést reakcí sloučeniny obecného vzorce XIX



- 5 kde R₁ je kyslík nebo síra a R má význam uvedený shora, s lithiačním činidlem, jako je lithium-diizopropylamid nebo n-butyllithium v polárním aprotickém rozpouštědle za poskytnutí sloučeniny lithiované na 2-methyl skupině. Lithiovaná sloučenina může potom reagovat s vhodným reakčním činidlem obsahujícím odštěpující se skupinu, která je schopná být vytěsněna lithiovanou 2-methylskupinou. Příklady vhodných reakčních činidel zahrnují halogenidy, jako je
- 10 methyljodid nebo chlormethylmethylether, aldehydy, jako je benzaldehyd, a ketony jako je aceton. Sloučeniny mohou být pak oxidovány a aminovány za použití metod popsanych shora za poskytnutí sloučenin obecného vzorce III nebo IV.

- Některé sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit přímo z jiných sloučenin obecného vzorce I. Například nitrace 2-propylthiazolo[4,5-c]-4-aminu poskytuje 8-nitro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin a redukce nitrosloučeniny poskytuje 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4,8-diamin.

- 20 Farmaceutické prostředky podle vynálezu obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce I nebo vzorce II jak jsou definovány shora v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem. Výraz „terapeuticky účinné množství“ jak se zde používá zahrnuje množství sloučení-

ny, které je dostatečné k indukci terapeutického účinku, jako je indukce cytokinu a protivirová účinnost. Ačkoliv přesné množství aktivní sloučeniny použité ve farmaceutickém prostředku podle vynálezu bude závislé na faktorech známých ve stavu techniky, jako je fyzikální a chemická povaha sloučeniny a rovněž povaha nosiče a předpokládaný dávkový režim, předpokládá se, že kompozice podle vynálezu poskytovat dostatečné množství aktivní složky, jestliže poskytne 5 dávku subjektu od okolo 100 ng/kg do okolo 50 mg/kg, výhodně od okolo 10 µg/kg do okolo 5 mg/kg sloučeniny. Jako dávkové formy se mohou použít jakékoliv konvenční dávkové formy, jako jsou například tablety, pastilky, parenterální formulace, sirupy, krémy, masti, aerosolové formulace, transdermální náplasti a transmukosální náplasti apod. Dávkové formy, které se 10 použijí budou závislé na charakteristikách sloučenin obecného vzorce I(a), zejména ty, kde je R₁ síra, mají sklon k relativně nízké orální biologické dostupnosti a jsou rychle metabolizovány v krevním řečišti. Tyto vlastnosti činí sloučeniny podle vynálezu vhodné pro léčení stavů, kde je žádoucí topické podání sloučeniny modifikují imunitní odezvu, jako je astma, bazální buněčný karcinom, cervikální intraepiteliální neoplazie atd.

15 Sloučeniny podle předkládaného vynálezu vykazují schopnost produkovat určité cytokiny v experimentech prováděných podle zkušebních metod popsanych dále. Tato schopnost indikuje, že tyto sloučeniny jsou užitečné jako modifikátory imunitní odezvy, které mohou modulovat imunitní odezvu v řadě různých způsobů, což je činí schopnými v léčbě řady chorob.

20 Cytokiny, které jsou indukovány podáním sloučenin podle vynálezu obecně zahrnují interferon-α (IFN-α) a faktor nekrózy nádorů (TNF-α) a rovněž některé interleukiny (IL). Zejména sloučeniny podle vynálezu indukují IFN-α, TNF-α, IL-1, 6, 10 a 12 a řadu jiných cytokinů. Mezi další účinky patří schopnost cytokinů inhibovat produkci virů a růst nádorových buněk, což 25 činí tyto sloučeniny užitečné při léčbě nádorových a virových nemocí.

Vedle své schopnosti indukovat produkci cytokinů, sloučeniny podle vynálezu ovlivňují další aspekty přirozené imunitní odezvy. Například může být stimulována přirozená ničivá buněčná aktivita což je účinek, ke kterému dochází v důsledku indukce cytokinu. Sloučeniny podle 30 vynálezu mohou také aktivovat makrofágy, což zase stimuluje vylučování oxidu dusičného a produkci dalších cytokinů. Dále, sloučeniny podle vynálezu mohou způsobovat proliferaci a diferenciaci B-lymfocytů a mohou být užitečné in vitro při zraní dendritických buněk.

Sloučeniny podle vynálezu mají také účinek na získanou imunitní odezvu. Například, ačkoliv se 35 má za to, že nemají jakýkoli přímý účinek na buňky T nebo na přímou indukci cytokinů T buněk, produkce Th1 „T helper type 1“ cytokinu IFN-γ je indukována nepřímou a produkce Th2 IL-5 je inhibována po podání sloučenin. Tato účinnost znamená, že sloučeniny jsou účinné při léčbě nemocí, kde je požadována regulace Th1 odezvy směrem nahoru a/nebo regulace Th2 odezvy směrem dolů. S ohledem na schopnost sloučenin vzorce I a vzorce II inhibovat Th2 imunitní 40 odezvu, očekává se, že sloučeniny podle vynálezu budou užitečné při léčbě atopie, například atopické dermatitidy, astma, alergie, alergické rinitidy a systemické lupus erythromatózy; jako vakcinové adjuvans pro imunitu zprostředkovanou buňkou; a jako možná léčba pro recidivující fungální choroby a chlamydii.

45 Modifikující účinky sloučenin podle vynálezu na imunitní odezvu je činí užitečnými při léčbě řady stavů. Vzhledem ke své schopnosti indukovat cytokiny, jako je IFN-α a/nebo TNF-α jsou sloučeniny podle vynálezu zejména užitečné při léčbě virových nemocí a nádorů. Imunomodulační účinnost předpokládá, že sloučeniny podle vynálezu jsou užitečné při léčbě nemocí, jako jsou, nikoliv však s omezením na virové nemoci, například bradavice na genitáliích, na chodidlech, bradavice obecně, Hepatitis B, Hepatitis C, Herpes Simplex Typ I a Typ II, molusum 50 kontagiózní, HIV, CMV, VZV, cervikální intraepiteliální neoplazie, lidský papileomavirus a spojené neoplazie; fungální nemoci, například kandida aspergillus, kryptokokální meningitida; neoplastické nemoci, jako je například bazální buněčný karcinom; buněčná leukemie, Kaposiův sarkom, reneální buněčný karcinom, plochý buněčný karcinom, myelogenózní leukemie, násobný 55 myelom, melanom, ne-Hodkingův lymfom, kožní T-buněčný lymfom a ostatní rakoviny;

parazitické nemoci, například pneumocystis carinii, cryptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, trypanosomová infekce, leishmanióza, bakteriální infekce, například tuberkulóza, mykobakterium avium.

- 5 Další nemoci a choroby, které mohou být ošetřeny za použití sloučenin podle vynálezu zahrnují ekzém, eosinofilii, esenciální thromocytochemii, malomocenství, násobnou sklerózu, Ommenův syndrom, revmatickou artritidu, systemický lupus erythematosus, diskoidní lupus, Bowenovu nemoc a Bowenoidní papulosis a ke zvýšení nebo stimulaci hojení ran.
- 10 Podle toho vynález poskytuje způsob indukování biosyntézy u živočichů, který spočívá v tom, že se živočichovi podá účinné množství sloučeniny obecného vzorce I(a). Množství sloučeniny účinné k indukování biosyntézy cytokinu je množství dostatečné k tomu, aby způsobilo u jedné nebo více buněčných typů, jako jsou monocyty, makrofágy, dendritické buňky a B-buňky produkovat množství jednoho nebo více cytokinů, například INF- α , TNF- α , IL-1, 6, 10 a 12, které je
- 15 zvýšeno nad předpokládanou úroveň takových cytokinů. Přesné množství se bude lišit v závislosti na faktorech známých ve stavu techniky, ale dá se očekávat, že dávka bude obsahovat okolo 100 ng/kg až okolo 50 mg/kg, výhodně od 10 μ g/kg až okolo 5 mg/kg. Vynález dále poskytuje způsob ošetření virové infekce u živočichů, které spočívá v tom, že se podá živočichovi účinné množství sloučeniny obecného vzorce I(a). Účinné množství k léčbě nebo infekci je množství,
- 20 které způsobí redukci jednoho nebo více projevů virové infekce, jako jsou virové léze, virové zatížení, rychlost tvorby virů a mortality, ve srovnání s neošetřenými kontrolními zvířaty. Přesné množství bude závislé na faktorech známých ve stavu techniky, ale lze očekávat, že dávka bude obsahovat od 100 ng/kg do okolo 50 mg/kg, výhodně od okolo 10 μ g/kg až okolo 5 mg/kg.
- 25 Sloučeniny podle vynálezu mohou být podány subjektu jako takové jako farmaceutická činidla nebo mohou tvořit část terapeutického režimu v kombinaci s jinými činidly. Příklady vhodných činidel, které mohou být použity v kombinaci se sloučeninami modifikujícími imunitní odezvu podle vynálezu zahrnují, nikoliv však s omezením, analgetika, antibakteriální činidla, antifungální činidla, protizánětlivá činidla, protinádorová činidla, protivirová činidla, bronchodilátory,
- 30 narkotika a steroidy.

Předkládaný vynález je dále popsán následujícími příklady, které mají pouze ilustrativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

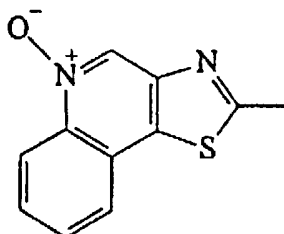
35

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

40

2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



Část A

- 45 Suspenze 3-aminochinolin-4-thiolu (okolo 12 g) ve směsi anhydridu kyseliny octové (150 ml) a anhydridu kyseliny octové (300 ml) se zahřívá při zpětném toku přes noc. Reakční směs se

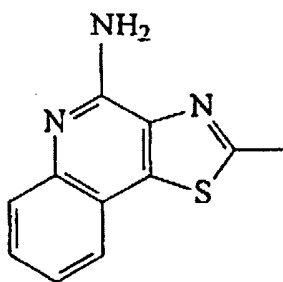
filtruje k odstranění jemných pevných látek. Filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se zředí ethanolem a zahřívá se při zpětném toku 30 minut. Roztok se koncentruje ve vakuu a zbytek se zředí vodou. Vodný zbytek se alkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje se diethyletherem. Etherové extrakty se spojí, suší se nad síranem hořečnatým a filtrují. Filtrát se odpaří a získá se 12,8 g surového produktu. Vzorek (800 mg) rekrystalizuje z hexanu a získá se 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin jako žluté jehličky, teploty tání 95,5 až 97,5 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{11}H_8N_2S$: %C, 65,97; %H, 4,03; %N, 13,99; Nalezeno: %C, 65,96; %H, 4,16; %N, 14,08.

Část B

2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin (5,0 g, 25 mmol), 3-chlorperoxybenzoová kyselina (9,5 g 50 až 60%) a dichlormethan (150 ml) se spojí a míchají se při teplotě okolí po dobu 3 hodin. Reakční roztok se zředí dichlormethanem (300 ml) a potom se extrahuje vodným uhličitánem sodným k odstranění kyselin. Organická vrstva se promyje vodou, zředí se ethylacetátem k odstranění zákalu, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se 4,5 g surového produktu. Malá část se rekrystalizuje z methanolu a získají se žluté jehličky hydrátu 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu, teploty tání 150 až 160 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{11}H_{18}N_2OS + 0,75 H_2O$: %C, 57,50; %H, 4,17; %N, 12,19; Nalezeno: %C, 57,58; %H, 4,10; %N, 11,93.

Příklad 2

2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (1,5 g, 6,9 mmol) se přidá ke směsi dichlormethanu (10 ml) a hydroxidu amonného (25 ml). Potom se přidá za intenzivního míchání k reakční směsi roztok tosylchloridu (2,0 g, 10,4 mmol) v dichlormethanu (10 ml). Reakce se zahřívá při zpětném toku s dalším dichlormethanem a hydroxidem amonným dokud chromatografie na tenké vrstvě neindikuje kompletní průběh reakce. Ze směsi se oddestiluje dichlormethan a z vodného zbytku se filtruje žlutý produkt. Pevná látka se promyje vodou a potom se suší a získá se 1,2 g surového produktu. Pevná látka se rozpustí ve zředěné kyselině chlorovodíkové. Roztok se zpracuje aktivním uhlím a filtruje se. Filtrát se alkalizuje zředěným hydroxidem sodným. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací, promyje se vodou, suší se a potom se rekrystalizuje ze směsi methanolu a dichlormethanu a získá se 0,46 g 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu jako bílý prášek, teploty tání 184 až 187 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{11}H_9N_3S$: %C, 61,37; %H, 4,21; %N, 19,52; Nalezeno: %C, 61,32; %H, 4,52; %N, 19,68.

Příklad 3

2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin

5 Alternativní syntéza

Trichloracetylizokyanát (2,0 ml, 16,8 mmol) se přidá k suspenzi 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (3,03 g, 14,0 mmol) v dichlormethanu (150 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí přibližně 50 minut. Dichlormethan se koncentruje ve vakuu a získá se surový N-(2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid. Amid se rozpustí v methanolu a potom se přidá methoxid sodný (1 ml 25% methoxidu sodného v methanolu). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 40 minut a potom se odpaří methanol ve vakuu. Vzniklá hnědá pevná látka se promyje vodou a sušením se získá 2,85 g surového produktu. Tento materiál se zpracuje aktivním uhlím a rekrystalizací z ethylacetátu se získá 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin jako pevná látka, teploty tání 184 až 186 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{11}H_9N_3S$: %C, 61,37; %H, 4,21; %N, 19,52; Nalezeno: %C, 61,48; %H, 4,17; %N, 19,60.

Příklad 4

20

Hydrochlorid 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu

K roztoku 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu (0,5 g) v methanolu (15 ml) se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,2 ml, 12,1M). Potom se přidá izopropanol (15 ml) a reakční směs se zahřívá při zpětném toku k odstranění většiny methanolu. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací, promyje se izopropanolem a suší a získá se hydrochlorid 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu jako pevná látka, teploty tání 323 až 325 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{11}H_9N_3S \cdot HCl$: %C, 52,48; %H, 4,00; %N, 16,69; Nalezeno: %C, 52,46; %H, 4,08; %N, 16,52.

30

Příklad 5

Hydrochlorid hydrát thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu

35 Část A

3-Aminochinolin-2-thiol (přibližně 18,5 g) se přidá k triethylorthoformiátu (26,0 ml). Reakční směs se zahřívá v parní lázni 20 minut. Přidá se kyselina mravenčí (400 ml) a reakční směs se zahřívá při zpětném toku přes noc. Většina kyseliny mravenčí se odpaří ve vakuu. Zbytek se spojí s ethanolem a zahřívá se při zpětném toku 30 minut. Ethanol se odpaří ve vakuu. Zbytek se suspenduje ve vodě a alkalizuje se přidáním hydroxidu sodného. Vytvoří se sraženina. Pevná látka se extrahuje několika částmi dichlormethanu. Extrakty se spojí, suší se nad síranem hořečnatým a koncentrací se získá žlutá pevná látka, která rekrystalizuje z hexanů a získá se 13,1 g thiazolo[4,5-c]chinolinu ve formě žluté krystalické pevné látky, teploty tání 104 až 106 °C.

45

Část B

Kyselina peroctová (21 ml 32% v kyselině octové, 100 mmol) se přidá k suspenzi thiazolo[4,5-c]chinolinu (12,5 g, 67 mmol) v methylacetátu (300 ml). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku přes noc a potom se ochladí na teplotu okolí. Sraženina se izoluje filtrací a potom se suspenduje ve vodě (100 ml). K suspenzi se přidá vodný hydrogenuhličitan sodný (100 ml) a směs se míchá 1 hodinu. Pevný thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid se izoluje filtrací, promyje se vodou a suší.

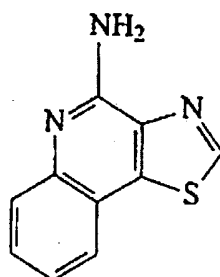
50

Část C

Trichloracetylizokyanát (0,72 ml, 6,0 mmol) se přidá k suspenzi thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (1,10 g, 5,4 mmol) v dichlormethanu (100 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 45 minut a potom se dichlormethan odpaří ve vakuu a získá se surový N-(thiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid. Amid se spojí v 2M amoniaku v methanolu a míchá se při teplotě okolí 2 hodiny. Methanol se odpaří ve vakuu. Zbytek se suspenduje ve vodě, spojí se s uhličitarem sodným a potom se míchá 10 minut. Hnědá pevná látka se sebere, promyje se vodou a suší se. Pevná látka se suspenduje ve vodě, přidá se kyselina chlorovodíková (100 ml 6N) a směs se zahřívá v parní lázni. Směs se filtruje a filtrát se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a sušením se získá 0,75 g hnědých jehliček. Tento materiál se rozpustí ve vodě (100 ml) za zahřívání. Přidá se aktivní uhlí a směs se zahřívá za míchání 5 minut. Směs se filtruje přes vrstvu celitu. Filtrát se zahřívá v parní lázni k odstranění většiny vody a potom se nechá ochladit na teplotu okolí. Sraženina se izoluje filtrací a sušením se získá 0,30 g hydrochlorid hydrátu thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu jako bílá krystalická pevná látka, teploty tání 284 až 285 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{10}H_7N_3 \cdot HCl \cdot H_2O$: %C, 46,97; %H, 3,94; %N, 16,43; Nalezeno: %C, 46,96; %H, 3,99; %N, 16,34.

20 Příklad 6

Thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



Část A

25

Thiazolo[4,5-c]chinolin-2-thiol (8,7 g, 0,04 mol) se suspenduje v roztoku hydroxidu sodného (1,4 g, 0,04 mol) ve vodě. K suspenzi se přidá několik kapek 50% hydroxidu sodného, dokud se většina pevné látky nerozpustí. Po kapkách se během 30 minut přidá peroxid vodíku (13,5 ml 30%, 0,08 mol), přičemž se teplota reakční směsi udržuje na 25 až 35 °C ve studené vodní lázni. Lázeň se odstaví a reakční směs se míchá 15 minut. K reakční směsi se po kapkách přidá kyselina sírová (2,5 g 95,98%). Po 30 minutách se reakční směs alkalizuje (pH 9 až 9,5) 50% hydroxidem sodným. Reakční směs se okyselí (pH 2,5) kyselinou chlorovodíkovou a vysráží se hnědá pevná látka. Směs se potom zahřívá v parní lázni 15 minut a sraženina se rozpustí. Roztok se nechá ochladit na teplotu okolí a vytvoří se sraženina. Směs se alkalizuje (pH 9) s 50% hydroxidem sodným. Vzniklý olejovitý produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se spojí, promyjí se vodou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentrací ve vakuu se získá 3,3 g thiazolo[4,5-c]chinolinu jako hnědá pevná látka, teploty tání 104,4 až 105 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{10}H_6N_2S$: %C, 64,19; %H, 3,25; %N, 15,04; Nalezeno: %C, 64,15; %H, 3,26; %N, 14,9.

40 Část B

Kyselina peroctová (4,7 ml 32%) se přidá k roztoku thiazolo[4,5-c]chinolinu (2,8 g) v methylacetátu. Po několika minutách se vytvoří sraženina. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku a potom se zředí dalšími 10 ml methylacetátu. Většina sraženiny se rozpustí. Po 1 hodině se přidá

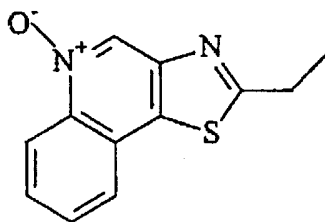
dalších 3,1 ml kyseliny peroctové. Reakční směs se zahřívá přes noc a potom se nechá ochladit na teplotu okolí. Methylacetát a kyselina octová se odazeotropují s heptanem. Vzniklý olejovitý produkt se suspenduje ve vodě. Směs se alkalizuje s nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a potom se extrahuje s ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí se vodou, suší se nad síranem hořečnatým a potom se koncentrují za sníženého tlaku a získá se 0,6 g thiazolo[4,5-
5 c]chinolin-5N-oxidu jako oranžová pevná látka, teploty tání 178,4 °C (rozklad).

Část C

10 Roztok tosylchloridu (0,3 g) ve vodě se přidá po kapkách ke studené (5 °C) suspenzi thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (0,3 g) ve směsi hydroxidu amonného (5 ml) a dichlormethanu (50 ml). Směs se udržuje během přidávání na teplotě 4 až 6 °C. Po skončení přidávání se reakční směs míchá při teplotě okolí 4 hodiny. Analýza chromatografií na tenké vrstvě ukazuje na přítomnost výchozího materiálu. Reakční směs se ochladí a přidá se 1 ekvivalent tosylchloridu.
15 Reakční směs se míchá při teplotě okolí 20 hodin. Dichlormethan se odpaří ve vakuu. Zbytek se zpracuje na kaši s malým množstvím vody a směs se filtruje. Izolovaná pevná látka se promyje vodou, suší a potom se rekrystalizuje z izopropanolu a získá se 0,2 g thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu jako oranžový prášek, teploty tání 172,4 °C (rozklad). Analýza: Vypočteno pro $C_{10}H_7N_3S$: %C, 59,68; %H, 3,50; %N, 20,88; Nalezeno: %C, 59,82; %H, 3,20; %N, 19,50.
20

Příklad 7

2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



25

Část A

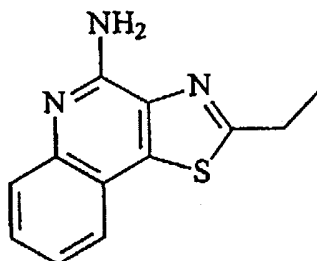
Pod atmosférou dusíku se 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin (1,0 g, 10,0 mmol, příklad 2 nebo 3) vloží do suché nádoby. Přidá se bezvodý tetrahydrofuran (50 ml) a reakční směs se ochladí na
30 -78 °C v lázni suchého ledu. Po kapkách se přidá lithiumpdiizopropylamid (6,7 ml, 1,5 M v hexanu, 10,0 mmol). Po 30 minutách se přidá methyljodid (0,95 ml, 15,0 mmol). Po 40 minutách se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakce se zastaví vodou a extrahuje se diethyletherem (250 ml). Extrakt se promyje vodou (3 x 100 ml), suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se 2,8 g hnědého oleje. Tento materiál se čistí za použití
35 vysokoúčinné kapalinové chromatografie eluováním směsí hexanu a ethylacetátu 3:1 a získá se 1,47 g 2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolinu ve formě žlutého oleje.

Část B

40 Kyselina 3-chlorperoxybenzoová (0,44 g) se přidá k roztoku 2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolinu (0,53 g) v chloroformu (20 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 2 hodiny a potom se zředí dichlormethanem (20 ml), promyje se hydrogenuhličitanu sodným, promyje se vodou (3 x 100 ml), suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Vzniklá žlutá pevná látka se rekrystalizuje z ethylacetátu a získá se 0,32 g 2-ethylthiazolo[4,5-c]-5N-oxidu ve formě
45 pevné látky, teploty tání 128 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{12}H_{10}N_2OS$: %C, 62,59; %H, 4,38; %N, 12,16; Nalezeno: %C, 62,59; %H, 4,27; %N, 12,12.

Příklad 8

2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



5

Část A

Trichloracetylizokyanát (0,51 ml, 4,3 mmol) se přidá k suspenzi 2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (0,90 g, 3,9 mmol) v dichlormethanu (60 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 30 minut a potom se koncentruje ve vakuu a získá se 1,80 g N-(2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yltrichloracetamidu ve formě žluté pevné látky.

10

Část B

N-(2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yltrichloracetamid (0,40 g) se suspenduje v roztoku amoniaku v methanolu (20 ml, 2M) a potom se míchá při teplotě okolí 30 minut. Reakční směs se koncentruje ve vakuu. Zbytek se promyje vodou a sušením se získá 0,19 g surového produktu, který se rekrystalizuje ze směsi ethylacetátu a hexanu a získá se 2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin ve formě hnědých jehliček, teploty tání 170 až 172 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{12}H_{11}N_3S$: %C, 62,85; %H, 4,83; %N, 18,32; Nalezeno: %C, 62,58; %H, 4,78; %N, 18,08.

20

Příklad 9

2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin

25

Alternativní syntéza

Část A

30

Anhydrid kyseliny propionové (20 ml) se přidá k suspenzi 3-aminochinolin-4-thiolu (15 g) v kyselině propionové (100 ml). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku přes noc a potom se filtruje k odstranění sraženiny. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přenesse do dichlormethanu (200 ml), promyje se hydrogenuhlíčanem sodným a vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Roztok se filtruje přes vrstvu silikagelu eluováním směsí ethylacetátu a hexanu 1:1 a poté ethylacetátem. Filtrát se odpaří a získá se 2,6 g 2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolinu ve formě žluté oleje.

35

Část B

40

Kyselina peroctová (7,4 ml, 32%) se přidá k roztoku 2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolinu (5 g) v ethylacetátu (100 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 2 dny. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací, promyje se hexanem a sušením se získá 3,4 g 2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu.

45

Část C

Trichloracetylizokyanát (6,5 ml, 54 mmol) se přidá k suspenzi 2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (9,0 g, 39,1 mmol) v dichlormethanu (500 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okoli 2 hodiny a koncentruje se ve vakuu a získá se surový N-(2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid. Tento materiál se přidá k roztoku amoniaku v methanolu (500 ml, 2M) a míchá se při teplotě okoli 2 hodiny. Reakční směs se koncentruje ve vakuu. Zbytek se přenesse do dichlormethanu, promyje se hydrogenuhlčitanem sodným (2 x 150 ml) a potom vodou (3 x 150 ml), suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se rekrystalizuje z 1,2-dichlorethanu a získají se jehličky. Tento materiál se suspenduje ve vodě; přidá se jeden ekvivalent koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se zahřívá, aby se rozpustily pevné látky. Roztok se zpracuje aktivním uhlím a filtruje se. Filtrát se ochladí a alkalizuje se uhličitanem sodným. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací, promyje se vodou a rekrystalizuje se z 1,2-dichlorethanu a získá se 2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin ve formě žlutých jehliček, teploty tání 169 až 171 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{12}H_{11}N_3S$: %C, 62,85; %H, 4,83; %N, 18,32; Nalezeno: %C, 62,79; %H, 4,86; %N, 18,22.

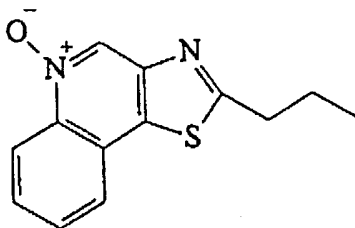
Příklad 10

Hydrochlorid 2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (18,5 mmol) se přidá k roztoku 2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu (4,25 g) v horkém izopropanolu. Reakční směs se zahřívá ke zpětnému toku ke snížení objemu a k odstranění vody. Reakční směs se ochladí na teplotu okoli. Sraženina se izoluje filtrací a potom se suší a získá se hydrochlorid 2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu ve formě pevné látky, teploty tání 268 až 270 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{12}H_{11}N_3S.HCl$ %C, 54,32; %H, 4,55; %N, 15,81; Nalezeno: %C, 54,25; %H, 4,63; %N, 15,71.

Příklad 11

2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



Část A

Za použití obecné metody příkladu 7 část A, reaguje 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin (2,50 mg, 12,5 mmol) nejprve s lithiumdiiizopropylamidem a poté s ethyljodidem a získá se 0,28 g 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolinu jako žlutá krystalická pevná látka, teploty tání 54 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{12}N_2S$: %C, 68,39; %H, 5,30; %N, 12,27; Nalezeno: %C, 68,41; %H, 5,19; %N, 12,31.

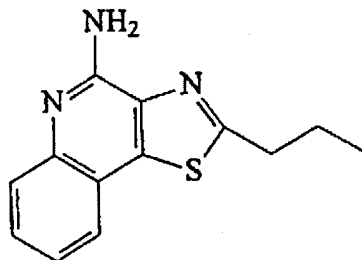
Část B

Za použití obecné metody příkladu 7, část B, se 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin (1,05 g, 4,6 mmol) oxiduje s kyselinou 3-chlorperoxybenzoovou a získá se 0,65 g 2-propylthiazolo[4,5-

c]chinolin-5N-oxidu jako žlutá pevná látka, teploty tání 123 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{12}OS$: %C, 63,91; %H, 4,95; %N, 11,47; Nalezeno: %C, 65,33; %H, 4,88; %N, 11,44.

5 Příklad 12

2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



10 Za použití obecné metody příkladu 8, reaguje 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,63 g) s trichloracetylizokyanátem a vzniklý amidový meziprodukt se hydrolyzuje za použití amoniaku v methanolu a získá se 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin ve formě bílé krystalické pevné látky, teploty tání 140 až 142 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{13}N_3S$: %C, 64,17; %H, 5,38; %N, 17,27; Nalezeno: %C, 64,31; %H, 5,39; %N, 17,13.

15

Příklad 13

2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin

20 Alternativní syntéza

Část A

25 Za použití obecné metody příkladu 9 část A, reaguje suspenze 3-aminochinolin-4-thiolu (15 g) v butanové kyselině s anhydridem kyseliny, butanové a získá se 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin ve formě žluté oleje.

Část B

30 Za použití obecné metody příkladu 9, část B se 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin (46 g) oxiduje kyselinou peroctovou a získá se 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid jako žlutá krystalická pevná látka.

Část C

35

Hydroxid amonný (50 ml) se přidá k roztoku 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (20 g) v chloroformu (500 ml). Reakční směs se ochladí v ledové lázni a potom se přidá po kapkách roztok tosylchloridu (16 g) v chloroformu. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny a potom se zředí přidáním chloroformu a vody. Vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje s vodným hydrogenuhlíčanem sodným, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se rekrystalizuje z 1,2-dichlorethanu a získá se 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin jako hnědá pevná látka, teploty tání 140 až 142 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{13}N_3S$: %C, 64,17; %H, 5,38; %N, 17,27; Nalezeno: %C, 64,10; %H, 5,47; %N, 17,29.

45

Příklad 14

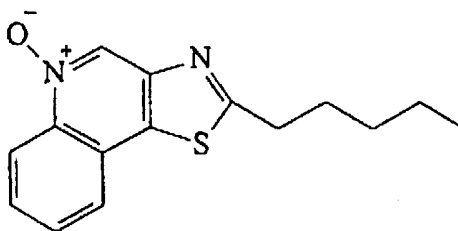
Hydrochlorid 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu

- 5 Za použití obecné metody příkladu 10, reaguje 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,75 g) s 1 ekvivalentem koncentrované kyseliny chlorovodíkové a získá se hydrochlorid 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu jako ne zcela bílá krystalická pevná látka, teploty tání 234 až 237 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{13}N_3S \cdot HCl$: %C, 55,81; %H, 5,04; %N, 15,02; Nalezeno: %C, 55,86; %H, 5,02; %N, 14,99.

10

Příklad 15

2-Pentylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



15

Část A

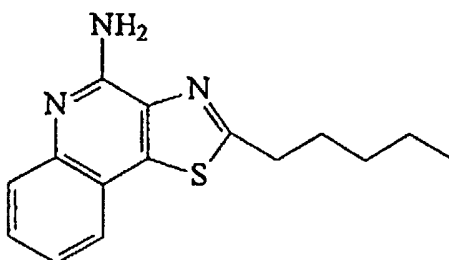
- 20 Za použití obecné metody příkladu 7 část A, reaguje 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin (2,0 g, 10 mmol) nejprve s lithiumdiiizopropylamidem (5,5 ml, 2M v benzenu) a poté s 1-jodbutanem (1,8 ml) a získá se 1,1 g 2-pentylthiazolo[4,5-c]chinolinu jako žlutá pevná látka, teploty tání 62 až 64 °C.

Část B

- 25 Kyselina peroctová (1,50 ml, 32% v kyselině octové) se přidá k suspenzi 2-fenylthiazolo[4,5-c]chinolinu (1,25 g) v methylacetátu (50 ml). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 6 hodin. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu okolí a zředí se dichlormethanem a promyje se nejprve hydrogenuhličitanem sodným a poté s vodou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a potom se koncentruje za sníženého tlaku a získá se 1,20 g světle žluté pevné látky. Tento
- 30 materiál se rekrystalizuje z ethylacetátu a získá se 0,90 g 2-pentylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu ve formě bílé krystalické pevné látky, teplota tání 142 až 144 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{15}H_{16}N_2OS$: %C, 66,14; %H, 5,92; %N, 10,19; Nalezeno: %C, 65,63; %H, 5,83; %N, 10,28.

35 Příklad 16

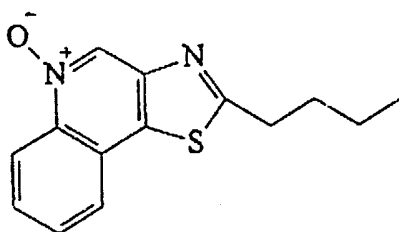
2-Pentylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



Trichloracetylizokyanát (0,51 ml) se přidá k roztoku 2-pentylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (0,78 g) v dichlormethanu (50 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí přibližně 75 minut a potom se koncentruje ve vakuu a získá se surový N-(2-pentylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)-trichloracetamid. Amid se spojí s roztokem amoniaku v methanolu (40 ml, 2M). K rozpuštění veškerého materiálu se přidá dichlormethan. Po skončení reakce, jak je indikováno chromatografií na tenké vrstvě, se reakční směs koncentruje ve vakuu. Zbytek se smíchá s dichlormethanem a hydrogenuhličitanem sodným. Organická vrstva se oddělí, promyje se hydrogenuhličitanem sodným, potom s vodou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se bílá pevná látka. Tento materiál se rekrystalizuje z ethylacetátu a získá se 2-fenylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin jako ne zcela bílá krystalická pevná látka, teploty tání 119 až 121 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{15}H_{17}N_3S$: %C, 66,39; %H, 6,31; %N, 15,48; Nalezeno: %C, 66,21; %H, 6,35; %N, 15,39.

15 Příklad 17

2-Butylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



Část A

20

Za použití obecné metody příkladu 7 část A, reaguje 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin (2,50 g, 12,5 mmol) nejprve s lithiumdiiizopropylamidem (7,0 ml, 2M v benzenu) a poté s 1-jodpropanem (3,0 g) a získá se 1,19 g 2-butylthiazolo[4,5-c]chinolinu jako žlutý olej.

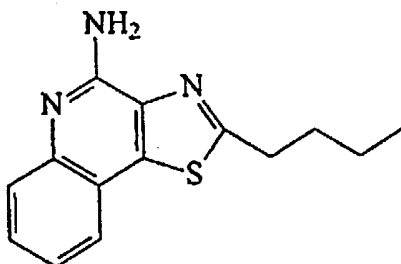
25 Část B

Za použití obecné metody příkladu 15, část B se 2-butylthiazolo[4,5-c]chinolin (1,33 g) oxiduje s kyselinou peroctovou a získá se 0,5 g 2-butylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu ve formě pevné látky, teploty tání 133 až 135 °C.

30

Příklad 18

2-Butylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



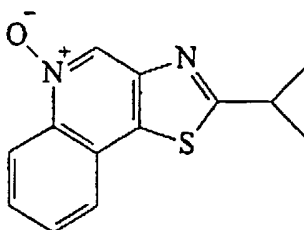
35

Za použití obecné metody příkladu 16, se 2-butylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,50 g) převede na amid a poté se hydrolyzuje a získá se 0,25 g 2-butylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu ve formě žluté krystalické pevné látky, teploty tání 149 až 151 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{14}N_{15}N_3S$: %C, 65,34; %H, 5,87; %N, 16,33; Nalezeno: %C, 64,88; %H, 5,84; %N, 16,03.

5

Příklad 19

2-(1-Methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



10

Část A

Za použití obecného postupu příkladu 7, část A, reaguje 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin (1,50 g, 7,5 mmol) nejprve s lithiundiizopropylamidem (15,0 ml, 2M v benzenu) a poté s methyljodidem (2,4 ml) a získá se 0,97 g 2-(1-methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolinu ve formě žlutého oleje.

15

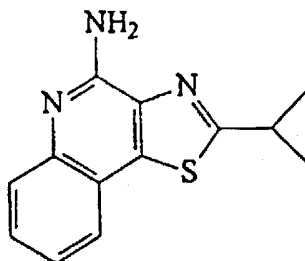
Část B

Za použití obecné metody příkladu 15, část B, se oxiduje 2-(1-methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin (0,95 g) s kyselinou peroctovou a získá se 0,84 g 2-(1-methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu ve formě žluté pevné látky, teploty tání 161 až 162 °C.

20

Příklad 20

2-(1-Methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



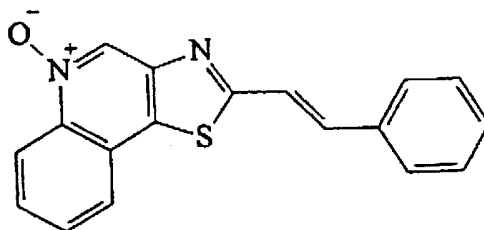
25

Za použití obecné metody příkladu 16, se 2-(1-methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,84 g) konvertuje na amid a potom hydrolyzuje a získá se 0,16 g 2-(1-methylethyl) thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu ve formě žlutých jehliček, teploty tání 163 až 165 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{13}N_3S$: %C, 64,17; %H, 5,38; %N, 17,27; Nalezeno: %C, 63,49; %H, 5,36; %N, 17,09.

30

Příklad 21

2-(2-Fenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



5 Část A

Za použití obecné metody příkladu 7 část A, reaguje 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin (5,0 g, 25 mmol) nejprve s lithiumpyridinem (15 ml, 2M v benzenu) a poté s benzaldehydem (3,8 ml) a získá se 5,3 g 1-fenyl-2-thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl-1-ethanolu jako pevná látka, teploty tání 147 až 148 °C.

Část B

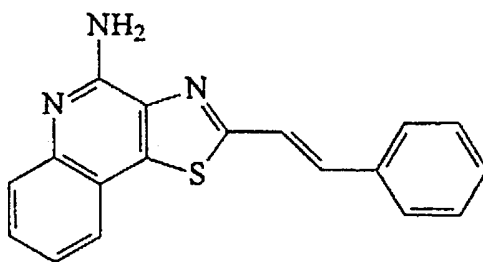
Koncentrovaná kyselina chlorovodíková se přidá po kapkách k suspenzi 1-fenyl-2-thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl-1-ethanolu (2,16 g) ve vodě (40 ml) dokud se veškerá pevná látka nerozpustí. Reakční směs se během přidávání zahřívá v parní lázni; zahřívání pokračuje, dokud analýza chromatografií na tenké vrstvě neindikuje, že veškerý výchozí materiál nezreagoval. Reakční směs se ochladí na teplotu okolí a vytvoří se sraženina. Reakční směs se neutralizuje uhličitánem sodným. Za míchání se přidává dichlormethan, dokud se veškerá sraženina nerozpustí. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem. Organické vrstvy se spojí, promyjí se vodou, suší se nad síranem hořečnatým a potom se koncentrují ve vakuu a získá se 2,2 g zelené pevné látky. Tento materiál se rekrystalizuje z ethylacetátu a získá se 1,55 g 2-(2-fenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin jako krystalická pevná látka. Analýza: Vypočteno pro $C_{18}H_{12}N_2S$: %C, 74,97; %H, 4,19; %N, 9,71; Nalezeno: %C, 74,89; H, 4,17; %N, 9,72.

Část C

Kyselina peroctová (1,32 ml, 32% v kyselině octové) se přidá k suspenzi 2-(2-fenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolinu (1,20 g) v methylacetátu (50 ml). Vytvoří se sraženina. K reakční směsi se přidá ethanol a dokud se veškerá sraženina nerozpustí. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku přes noc a potom se ochladí na okolí teplotu. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací, suší se a potom se rekrystalizuje ze směsi methanolu a dichlormethanu a získá se 2-(2-fenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5-oxid ve formě žluté pevné látky, teploty tání 268 až 270 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{18}H_{12}N_2OS$: %C, 71,03; %H, 3,97; %N, 9,20; Nalezeno: %C, 69,94; %H, 3,87; %N, 9,05.

Příklad 22

2-(2-Fenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin

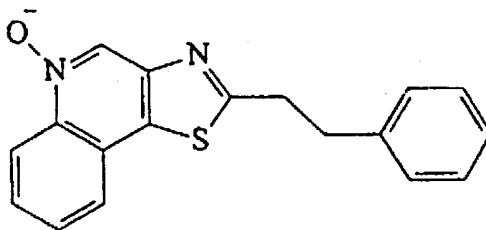


- 5 Za použití obecné metody příkladu 16, se 2-(2-fenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,67 g) konvertuje na trichloracetamid a potom hydrolyzuje a získá se 0,43 g 2-(2-fenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu ve formě žluté krystalické pevné látky, teploty tání 239 až 241 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{18}H_{13}N_3S$: %C, 71,26; %H, 4,32; %N, 13,85; Nalezeno: %C, 70,73; %H, 4,15; %N, 13,68.

10

Příklad 23

2-(2-Fenyl-1-ethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



15

Část A

- K suspenzi 2-(2-fenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolinu (1,16 g, příklad 21 část B) v kyselině octové (200 ml) se přidá malé množství katalyzátoru (5% palladium na aktivním uhlí). Směs se redukuje v Paarově aparatuře pod tlakem vodíku 0,35 MPa po dobu 1 dne. Reakční směs se filtruje k odstranění katalyzátoru. Filtrát se koncentruje ve vakuu. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu, promyje se hydrogenuhličitanem sodným a poté vodou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se 0,88 g 2-(2-fenyl-1-ethyl)thiazolo[4,5-c]chinolinu ve formě olejové pevné látky.

25

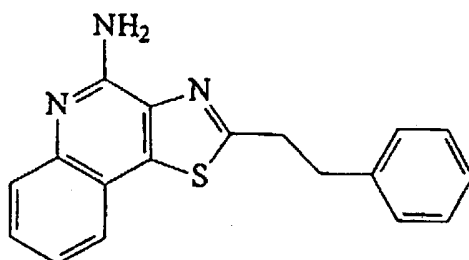
Část B

- Za použití obecné metody příkladu 15, část B, se 2-fenylethylthiazolo[4,5-c]chinolin (0,90 g) oxiduje kyselinou peroctovou a získá se 0,63 g 2-(2-fenyl-1-ethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu ve formě oranžové krystalické pevné látky, teploty tání 165 až 169 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{18}H_{14}N_2OS$: %C, 70,56; %H, 4,60; %N, 9,14; Nalezeno: %C, 69,59; %H, 4,50; %N, 9,04.

30

Příklad 24

2-(2-Fenyl-1-ethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin

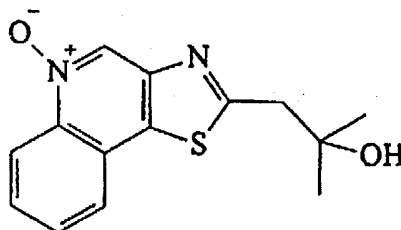


- 5 Za použití obecné metody příkladu 16 se přenese 2-(2-fenyl-1-ethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,63 g) do trichloracetamidu a potom hydrolyzuje za vzniku 0,21 g 2-(2-fenyl-1-ethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu ve formě žluté krystalické pevné látky, teplota tání 158 až 159 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{18}H_{15}N_3S$: %C, 70,79; %H, 4,95; %N, 13,75; Nalezeno: %C, 70,29; %H, 4,90; %N, 13,66.

10

Příklad 25

2-Methyl-1-(thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-2-propanol-5N-oxid



15

Část A

- Pod atmosférou argonu se vloží bezvodý tetrahydrofuran (150 ml) do suché baňky obsahující 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin (8,40 g). Reakční směs se ochladí na -78 °C v lázni suchého ledu. Po kapkách se přidá lithiumdiiizopropylamid (23 ml 2,0 M v benzenu). Po 50 minutách se přidá aceton (5 ml) a reakční směs se nechá ohřát na 0 °C. Po několika hodinách se reakce zastaví vodou, zředí se chloroformem a promyje se vodou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se suspenduje ve vodě (200 ml) a směs se zahřeje. Pomalu se přidá kyselina chlorovodíková (6N) dokud se veškeré pevné látky nerozpustí, přidá se aktivní uhlí a směs se zahřívá za míchání okolo 5 minut. Směs se filtruje k odstranění aktivního uhlí. Filtrát se neutralizuje uhličitánem sodným a extrahuje se chloroformem. Chloroformový extrakt se promyje několikrát vodou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se 8,0 g světle hnědé pevné látky. Tento materiál se rekrystalizuje ze směsi dichlormethanu a hexanů a získá se 5,0 g 2-methyl-1-(thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-2-propanolu jako žlutá pevná krystalická látka, teploty tání 155 až 157 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_{14}N_2OS$: %C, 65,08; %H, 5,46; %N, 10,84; Nalezeno: %C, 64,97; %H, 5,33; %N, 10,90.

30

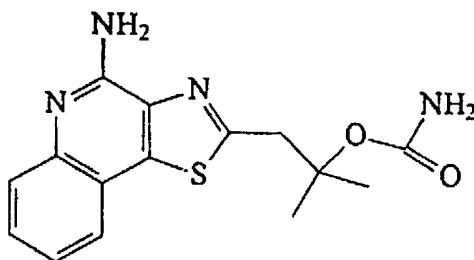
Část B

- 35 Kyselina peroctová (4,8 ml 32% v kyselině octové) se přidá k suspenzi 2-methyl-1-(thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-2-propanolu (3,0 ml) v methylacetátu (200 ml). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku přes noc, ochladí se na teplotu okolí a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se

rozpuští v dichlormethanu a poté se spojí s hydrogenuhlíčanem sodným a intenzivně se míchá. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a poté se rozpustí ve směsi methanolu a dichlormethanu. Roztok se koncentruje ve vakuu. Zbytek se spojí s dichlormethanem a filtruje se k odstranění nerozpustného materiálu. Filtrát se koncentruje ve vakuu a získá se 2,6 g žádaného N-oxidu. Malá část (0,2 g) se rekrystalizuje ze směsi methanolu a vody a získá se 2-methyl-1-(thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-2-propanol-5N-oxid jako pevná látka, teploty tání 187 až 189 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_{14}N_2O_2S \cdot 1/3 H_2O$: %C, 59,58; %H, 5,27; %N, 9,99; Nalezeno: %C, 60,09; %H, 5,03; %N, 10,00.

Příklad 26

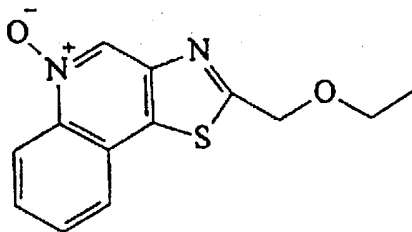
2-(4-Aminothiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-1,1-dimethylkarbamát



Trichloracetylizokyanát (3,2 ml) se přidá k roztoku 2-methyl-1-(thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-2-propanol-5N-oxidu (2,4 g) v dichlormethanu (250 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 1 hodinu a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se míchá s roztokem amoniaku v methanolu (150 ml, 0,2M) po dobu 2 hodin. Methanol se odstraní ve vakuu. Zbytek se suspenduje ve směsi dichlormethanu a ethylacetátu a poté se promyje hydrogenuhlíčanem sodným. Nerozpustný materiál se odstraní filtrací, promyje se vodou, promyje se dichlormethanem a poté se rekrystalizuje ze směsi methanolu a dichlormethanu a získá se 1,6 g 2-(4-aminothiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-1,1-dimethylkarbamátu jako pevná látka, teploty tání 222 až 223 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{15}H_{16}N_4O_2S$: %C, 56,94; %H, 5,09; %N, 17,70; Nalezeno: %C, 56,71; %H, 5,08; %N, 16,52.

Příklad 27

2-(Ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



Část A

Ethoxyacetylchlorid (6 ml, 53,8 mmol) se přidá k suspenzi 3-aminochinolin-4-thiolu (4,6 g, 26,1 mmol) v ethoxyoctové kyselině (50 ml). Reakční směs se zahřívá na 60 °C přes noc. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku k odstranění části ethoxyoctové kyseliny. Zbytek se spojí s vodou (100 ml) a vytvoří se sraženina. Směs se alkalizuje 50% hydroxidem sodným.

Sraženina se izoluje filtrací, promyje se vodou a sušením se získá 2-(ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin jako načechná zelená pevná látka.

Část B

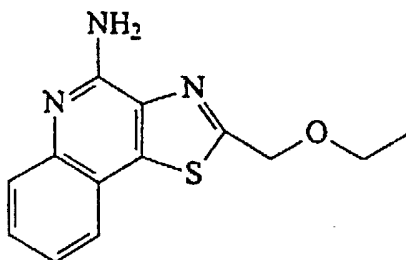
5

Kyselina peroctová (1,0 ml 32% v kyselině octové) se přidá k roztoku 2-(ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolinu (1,0 g) v ethanolu. Reakční směs se míchá při teplotě okolí 1 týden. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a azeotropně se destiluje s heptanem k odstranění kyseliny octové. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu, promyje se hydrogenuhličitanem sodným, promyje se vodou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se rekrystalizuje z izopropanolu a získá se 2-(ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid jako žlutá krystalická pevná látka, teploty tání 138 až 140 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{12}N_2O_2S$: %C, 59,98; %H, 4,65; %N, 10,76; Nalezeno: %C, 59,85; %H, 4,66; %N, 10,71.

15

Příklad 28

2-(Ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin

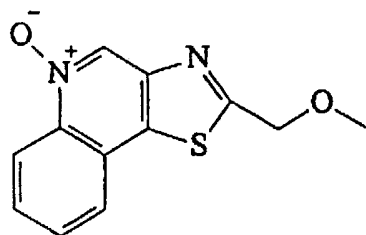


Trichloracetylizokyanát (0,7 ml) se přidá k roztoku 2-(ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (1,0 g) v dichlormethanu (50 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 2 hodiny a potom se koncentruje ve vakuu a získá se N-(2-(ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)-trichloracetamid. Amid se přenesse do methanolu a spojí se s 1 ekvivalentem methoxidu sodného. Reakční směs se míchá při teplotě okolí 30 minut a koncentruje se ve vakuu. Reakce se nechá proběhnout ještě jednou za použití 2 g N-oxidu. Produkty se spojí a rekrystalizují se z izopropanolu a získá se 2,25 g 2-(ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu jako světle žluté jehličky, teploty tání 149 až 151 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{13}N_3OS$: %C, 60,21; %H, 5,05; %N, 16,20; Nalezeno: %C, 59,86; %H, 4,97; %N, 16,16.

30

Příklad 29

2-(Methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



35

Část A

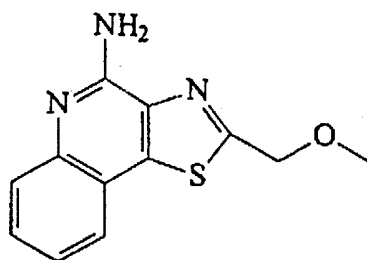
- Methoxyacetylchlorid (1,8 ml) se přidá ke směsi 3-aminochinolin-4-thiolu (2,8 g) v kyselině methoxyoctové (15 ml). Reakční směs se zahřívá při okolo 140 °C po dobu 1 hodiny a poté se nechá ochladit na teplotu okolí. Reakční směs se zředí malým množstvím vody a alkalizuje se 10% hydroxidem sodným a poté se extrahuje dichlormethanem (300 ml). Extrakt se promyje hydrogenuhličitanem sodným, promyje se vodou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se produkt jako tmavý olej. Olej se rozpustí v dichlormethanu a poté se umístí na vrstvu silikagelu. Silikagel se eluuje směsí hexanu a ethylacetátu 1:1 Eluent se koncentruje za sníženého tlaku a získá se 2,3 g 2-(methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolinu jako oranžová pevná látka.

Část B

- Za použití obecné metody příkladu 27, část B, se 2-(methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin (1,7 g) oxiduje a získá se 1,8 g 2-(methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu ve formě žlutých jehliček, teploty tání 151 až 153 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{12}H_{10}N_2OS$: %C, 58,52; %H, 4,09; %N, 11,37; Nalezeno: %C, 57,95; %H, 3,98; %N, 11,3.

Příklad 30

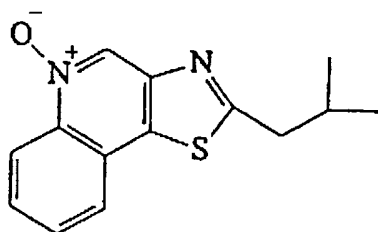
2-(Methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



- Za použití obecné metody příkladu 28, reaguje 2-(methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (1,3 g) za vzniku trichloracetamidu a poté se hydrolyzuje získá 2-(methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin jako světle žluté jehličky, teploty tání 183 až 185 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{12}H_{11}N_3OS$: %C, 58,76; %H, 4,52; %N, 17,13; Nalezeno: %C, 58,59; %H, 4,34; %N, 17,14.

Příklad 31

2-(2-Methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



Část A

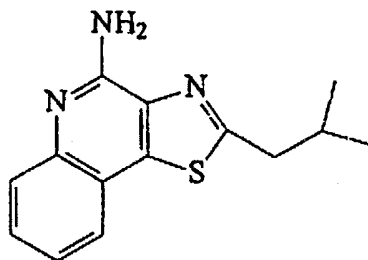
3-Aminochinolin-4-thiol (4,6 g) se přidá ke kyselině polyfosforečné (80 g). Přidá se kyselina izovalerová (3,5 ml) a reakční směs se zahřívá na 140 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs se vlije do směsi ledu a vody (300 ml). Směs se filtruje přes vrstvu Celitu® k odstranění nerozpustného materiálu. Filtrát se alkalizuje 50% hydroxidem sodným, přičemž se chladí ledem a poté se extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje vodou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu na olej. Olej se rozpustí v dichlormethanu a přenesse se na vrstvu silikagelu a eluuje se směsí ethylacetátu a hexanů 1:1. Eluent se koncentruje ve vakuu a získá se 2-(2-methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin.

Část B

Za použití obecné metody příkladu 27, část B, se 2-(2-methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin (5,2 g) oxiduje a získá se 2,5 g 2-(2-methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu jako žlutá pevná látka.

Příklad 32

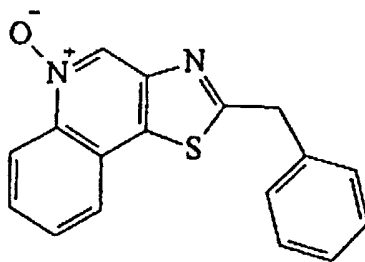
2-(2-Methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



Za použití obecné metody příkladu 28, reaguje 2-(2-methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (2,5 g) za vzniku trichloracetamidu a poté se hydrolyzuje za vzniku 2-(2-methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu ve formě světle žlutých destiček, teploty tání 123 až 125 °C. Analýza: Vypočteno pro C₁₄H₁₅N₃S: %C, 65,34; %H, 5,87; %N, 16,33; Nalezeno: %C, 64,87; %H, 5,79; %N, 16,18.

Příklad 33

2-Benzylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



Část A

Thionylchlorid (1,5 g) se přidá po kapkách k chladnému roztoku fenyloctové kyseliny (2 g) v dichlormethanu (10 ml). Tato směs se míchá při teplotě okolí 1 hodinu a získá se roztok obsahující fenylacetylchlorid. K suspenzi 3-aminochinolin-4-olu v dichlormethanu (10 ml) se přidá triethylamin (4,3 ml) a vzniklá směs se ochladí v ledové lázni. K ochlazené směsi se přidá po kapkách roztok fenylacetylchloridu. Reakční směs se míchá při teplotě okolí přes noc. Vzniklá hustá olejovitá sraženina se zředí vodou (10 ml) a potom se rychle míchá 1 hodinu. Reakční směs se filtruje. Chromatografie na tenké vrstvě ukazuje, že jak pevná látka, tak filtrát obsahují žádaný produkt. Filtrát se zředí dichlormethanem a vodou. Dichlormethanová vrstva se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se spojí s předchozí izolovanou pevnou látkou a rekrystalizuje se ze směsi izopropanolu a vody 80:20 a získá se 1,3 g N-(4-hydroxychinolin-3-yl)fenylacetamidu ve formě jehliček, teploty tání 253 až 255 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{17}H_{14}N_2O_2$: %C, 73,37; %H, 5,07; %N, 10,07; Nalezeno: %C, 73,16; %H, 5,03; %N, 10,07.

Část B

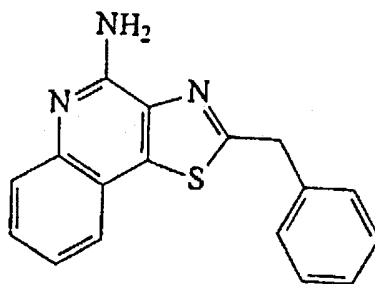
Sulfid fosforečný (1,6 g) se přidá k suspenzi N-(4-hydroxychinolin-3-yl)fenylacetamidu (1,0 g) v pyridinu. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku, dokud reakce není kompletní. Reakční směs se koncentruje ve vakuu a potom se azeotropicky destiluje s vodou k odstranění většiny pyridinu. Zbytek se spojí s vodou, neutralizuje se hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se s dichlormethanem. Extrakt se promyje s vodou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se 2-benzylthiazolo[4,5-c]chinolin jako pevná látka.

Část C

Za použití obecné metody příkladu 27, část B, se oxiduje 2-benzylthiazolo[4,5-c]chinolin (3,3 g) a získá se 2,1 g 2-benzylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu ve formě žluté pevné látky, teploty tání 185 až 186 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{17}H_{12}N_2OS$: %C, 69,84; %H, 4,14; %N, 9,58; Nalezeno: %C, 69,51; %H, 4,06; %N, 9,55.

Příklad 34

2-Benzylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin hydrochlorid



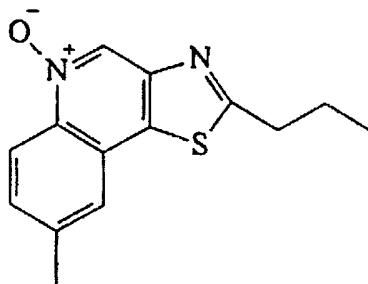
Trichloracetylizokyanát (1,2 ml, 10,3 mmol) se přidá k roztoku benzylthiazolo[4,5-c]chinolin-5-oxidu (2,0 g, 6,8 mmol) v dichlormethanu (100 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 2 hodiny a potom se koncentruje a získá se surový N-(2-benzylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)-trichloracetamid. Amid se rozpustí v methanolu. Přidá se methoxid sodný (1 ekvivalent). Reakční směs se zahřívá v parní lázni 30 minut a potom se nechá ochladit na teplotu okolí. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a potom se suspenduje ve směsi methanolu a izopropanolu. Přidá se kyselina chlorovodíková (1 ekvivalent) a veškerá pevná látka se ihned rozpustí. Vykřystalují bílé pevné krystaly. Tento materiál se izoluje filtrací, promyje se izopropanolem a po vysušení se

získá 1,5 g 2-benzylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin hydrochloridu, teploty tání 152 až 155 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{17}H_{13}N_3S \cdot HCl$: %C, 62,28; %H, 4,30; %N, 12,82; Nalezeno: %C, 62,05; %H, 4,23; %N, 12,82.

5

Příklad 35

8-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



10 Část A

Katalyzátor (0,10 g, 10% platina na uhlí) se přidá k roztoku 6-methyl-3-nitrochinolin-4-olu (1 g) v ethanolu (25 ml) a hydroxidu amonném (5 ml). Směs se redukuje v Parrově aparatuře při teplotě okolí pod atmosférou vodíku. Reakční směs se filtruje k odstranění katalyzátoru a poté se koncentruje ve vakuu. Zbytek se spojí s vodou a zahřívá se. Po kapkách se přidá kyselina chlorovodíková, dokud se veškerý pevný materiál nerozpustí. K roztoku se přidá aktivní uhlí a směs se filtruje. K filtrátu se přidá kyselina chlorovodíková (2 ml, 12N). Tato rekrystalizace se provede třikrát a získá se 0,50 g 3-amino-6-methylchinolin-4-ol hydrochloridu, teploty tání větší než 310 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{10}H_{10}N_2O \cdot HCl$: %C, 57,02; %H, 5,26; %N, 13,30; Nalezeno: %C, 56,92; %H, 5,16; %N, 13,24.

Část B

Triethylamin (11,46 ml) se přidá k suspenzi 3-amino-6-methylchinolin-4-ol hydrochloridu v dichlormethanu. Přidá se butyrylchlorid (4,46 ml). Reakční směs se míchá v parní lázni 30 minut. Roztok se zředí hydrogenuhlíčitanem sodným a poté se filtruje. Filtrát se promyje hydrogenuhlíčitanem a poté se koncentruje ve vakuu. Zbytek se rekrystalizuje z izopropanolu a získá se 3-butyramido-6-methylchinolin-1-ol hemihydrát ve formě pevné látky, teploty tání 274 až 277 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot 1/2 H_2O$: %C, 66,39; %H, 6,76; %N, 11,06; Nalezeno: %C, 66,56; %H, 6,46; %N, 11,03.

Část C

Sulfid fosforečný (12,9 g) se přidá ke směsi 3-butyramido-6-methylchinolin-4-ol hemihydrátu (7,12 g) v pyridinu. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 90 minut, spojí se směsí ledu a uhlíčitanu sodného a poté se extrahuje s dichlormethanem. Extrakt se koncentruje ve vakuu. Zbytek se zředí toluenem a koncentruje se ve vakuu a získá se surová pevná látka. Tento materiál se čistí za použití sloupcové chromatografie eluováním 20% dichlormethanem v ethylacetátu a získá se 8-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin ve formě žluté pevné látky.

40

Část D

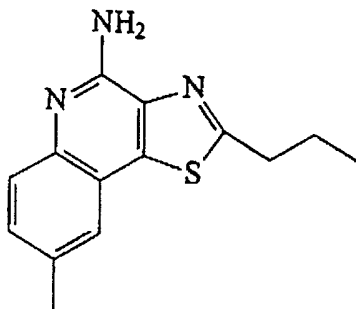
Za použití obecné metody příkladu 7, část B, se oxiduje 8-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin (4,0 g) za použití 3-chlorperoxybenzoové kyseliny a získá se 4,19 g surového produktu, který se rekrystalizuje z izopropanolu a získá se 2,0 g 8-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chino-

45

lin-5N-oxidu ve formě pevné látky, teploty tání 143 až 145 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_{14}N_2OS$: %C, 65,09; %H, 5,46; %N, 10,84; Nalezeno: %C, 64,86; %H, 5,40; %N, 10,88.

5 Příklad 36

8-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin

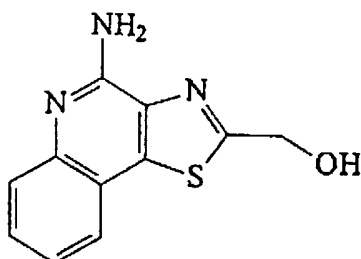


10 Za použití obecné metody příkladu 28, se 8-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid konvertuje na N-(8-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid a ten se poté hydrolyzuje a získá se 1,32 g 8-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu ve formě krystalické pevné látky, teploty tání 147 až 149 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_{15}N_3S$: %C, 63,54; %H, 5,87; %N, 16,33; Nalezeno: %C, 64,97; %H, 5,76; %N, 16,25.

15

Příklad 37

4-Aminothiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)methanol



20 Část A

Triethylamin (7,3 ml) se přidá k suspenzi 3-aminochinolin-4-olu (5 g) v dichlormethanu (50 ml). Směs se ochladí v ledové lázni a poté se přidá po kapkách acetoxyacetylchlorid (3 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 2 hodiny. Vzniklá hustá sraženina se zředí vodou (10 ml), rychle se míchá 20 minut a potom se izoluje filtrací. Chromatografie na tenké vrstvě indikuje, že jak pevná látka, tak filtrát obsahují žádaný produkt. Filtrát se koncentruje ve vakuu. Zbytek se smíchá s vodou a filtruje se. Spojené pevné látky se rekrystalizují ze směsi izopropanolu a vody 80:20 a získá se N-(4-hydroxychinolin-3-yl)acetoxyacetamid, teploty tání 224 až 225 °C.

30

Část B

- 5 Za použití obecné metody příkladu 33, část B, reaguje N-(4-hydroxychinolin-3-yl)acetoxyacetamid (5,3 g) se sulfidem fosforečným a získá se 2,9 g thiazolo[4,5-c]chinolin-2-ylmethylacetátu ve formě pevné látky.

Část C

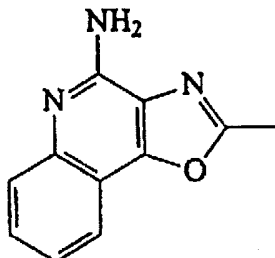
- 10 Za použití obecné metody příkladu 27, část B, se thiazolo[4,5-c]chinolin-2-ylmethylacetát (2,8 g) oxiduje s kyselinou peroctovou a získá se thiazolo[4,5-c]chinolin-2-ylmethylacetát-5N-oxid jako nahnědlá krystalická pevná látka.

Část D

- 15 Trichloracetylizokyanát (0,65 ml) se přidá k roztoku thiazolo[4,5-c]chinolin-2-ylmethylacetát-5N-oxidu (1,0 g) v dichlormethanu (50 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 2 hodiny a poté se koncentruje ve vakuu. Zbytek se rozpustí v methanolu. Přidá se methoxid sodný (1 ekvivalent) a reakční směs míchá při teplotě okolí přes noc. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a sušením se získá 0,68 g (4-aminothiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)methanolu jako bílá
20 pevná látka, teploty tání 247 až 249 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{11}H_9N_3OS$: %C, 57,13; %H, 3,92; %N, 18,17; Nalezeno: %C, 56,85; %H, 3,96; %N, 17,83.

Příklad 38

- 25 2-Methyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



Část A

- 30 3-Aminochinolin-4-ol (6 g) se zahřívá při zpětném toku s anhydridem kyseliny octové (8 ekv.) dokud analýza na tenké vrstvě neindikuje kompletní průběh reakce. Reakční směs se ochladí, zředí se ledem a vodou, alkalizuje se 10% hydroxidem sodným a poté se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel se eluuje směsí methanolu
35 a ethylacetátu) a získá se 5,1 g 2-methyloxyazolo[4,5-c]chinolinu.

Část B

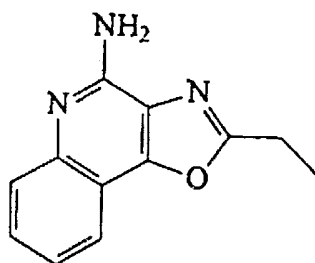
- 40 Směs 2-methyloxazolo[4,5-c]chinolinu (5,0 g), kyseliny peroctové (5 ekv.) a ethanolu se míchá při teplotě okolí. Po 2 hodinách se přidá kyselina peroctová (2 ekv.) a míchání pokračuje další 3 hodiny. Reakční směs se koncentruje ve vakuu. Zbytek se azeotropicky destiluje s heptanem a získá se 4,2 g 2-methyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu.

Část C

Trichloracetylizokyanát (3,6 ml) se přidá pomalu k chlazené směsi 2-methyloxazolo[4,5-c]-chinolin-5N-oxidu (4,0 g) a dichlormethanu. Reakční směs se míchá několik hodin a poté se koncentruje ve vakuu a získá se surový N-(2-methyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid. Tento materiál se spojí s roztokem amoniaku v methanolu (2M) a míchá se 1 hodinu. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, zředí se vodou a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (silikagel se eluuje směsí ethylacetátu a hexanu) a získá se 1,2 g 2-methyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu ve formě pevné látky, teploty tání 195 až 197 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{11}H_9N_3O$: %C, 66,32; %H, 4,55; %N, 21,09; Nalezeno: %C, 65,96; %H, 4,44; %N, 20,68.

Příklad 39

2-Ethyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



Část A

3-Aminochinolin-4-ol hydrochlorid (6 g) se zahřívá při zpětném toku s anhydridem kyseliny propanové (8 ekv.), dokud chromatografie na tenké vrstvě neukazuje kompletní průběh reakce. Reakční směs se ochladí, zředí se vodou, alkalizuje se 10% hydroxidem sodným a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluování směsí methanolu a ethylacetátu) a získají se 4,0 g 2-ethyloxazolo[4,5-c]chinolinu.

Část B

2-Ethyloxazolo[4,5-c]chinolin (3,5 g), kyselina peroctová (4,5 ml 32% v kyselině octové) a methylacetát (40 ml) se smísí a zahřívají se při 50 °C několik hodin. Reakční směs se koncentruje ve vakuu. Zbytek se smíchá na kaši s hexanem a filtruje se a získá se 2,5 g 2-ethyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu ve formě bílé pevné látky.

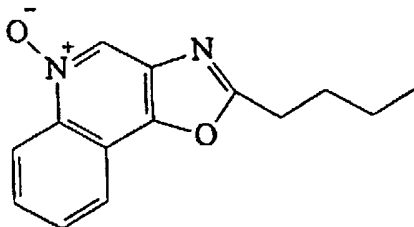
Část C

Trichloracetylizokyanát (2 ml) se pomalu přidá k ochlazené směsi 2-ethyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (2,5 g) a dichlormethanu. Reakční směs se míchá několik hodin a koncentruje se ve vakuu a získá se surový N-(2-ethyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid. Tento materiál se spojí s roztokem amoniaku v methanolu (2M) a míchá se 1 hodinu. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, zředí se vodou a poté se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a poté se koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluování směsí ethylacetátu a hexanu) a získá se 2-ethyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin ve formě bílé pevné látky, teploty tání 175 až 178 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C_{12}H_{11}N_3O$: %C, 67,59; %H, 5,20; %N, 19,71; Nalezeno: %C, 67,19; %H, 4,86; %N, 20,43.

5 Příklad 40

2-Butyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



Část A

10

3-Aminochinolin-4-ol hydrochlorid (1,97 g, 10,0 mmol), triethylamin (1,01 g, 10,1 mmol) a anhydrid kyseliny valerové se smísí a poté se zahřívají při zpětném toku 18 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu okolí a poté se vlije do ledu. Směs se upraví na pH 12 pomocí 10% hydroxidu sodného. Směs se míchá dokud se veškerý led neroztaví a potom se extrahuje diethyletherem. Etherové extrakty se spojí, suší se nad síranem hořečnatým a koncentrují se ve vakuu a získá se pevná nahnědlá pevná látka. Tento materiál se čistí mžikovou chromatografií eluováním směsí ethylacetátu a dichlormethanu 3:2 a získá se 1,45 g 2-butyloxazolo[4,5-c]-chinolinu.

20

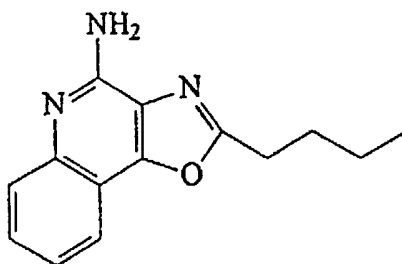
Část B

Kyselina peroctová (1,6 g, 6,8 mmol 32% v kyselině octové) se přidá za míchání k roztoku 2-butyloxazolo[4,5-c]chinolinu (1,4 g, 6,2 mmol) v ethanolu (50 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 3 dny a poté se reakce přeruší nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu draselného. Vrstvy se oddělí. Organická vrstva se koncentruje ve vakuu a získá se nahnědlá pevná látka. Tento materiál se rozmíchá na kaši s diethyletherem a kaše filtruje a získá se 0,6 g 2-butyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu, teploty tání 120 až 121 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_{14}N_2O_2$: %C, 69,41; %H, 5,82; %N, 11,56; Nalezeno: %C, 69,22; %H, 5,76; %N, 11,59.

30

Příklad 41

2-Butyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



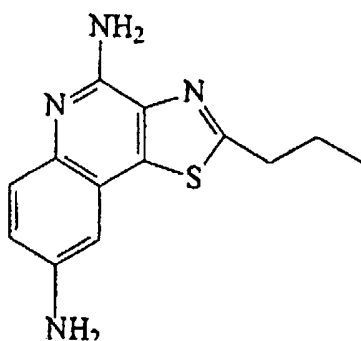
35

Pod atmosférou dusíku se trichloracetylizokyanát (0,6 g, 3,40 mmol) přidá za míchání k roztoku 2-butyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (0,55 g, 2,27 mmol) v bezvodém dichlormethanu (20 ml). Reakční směs se udržuje při teplotě 2 hodiny a poté se koncentruje ve vakuu a získá se

surový N-(2-butyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid jako olej. Olej se přenese do methanolu (25 ml) a k roztoku se přidá methoxid sodný (0,49 g 25%, 2,27 ml). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny a poté se koncentruje ve vakuu. Zbytek se přenese do ethylacetátu a promyje se vodou. Ethylacetátová vrstva se koncentruje a získá se oranžová pevná látka. Tento materiál se čistí mžikovou chromatografií eluováním nejprve ethylacetátem a poté 30% dichlormethanem v ethylacetátu a získá se 0,15 g 2-butyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu, teploty tání 96 až 98 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_{15}N_3O$: %C, 69,69; %H, 6,27; %N, 17,41; Nalezeno: %C, 69,23; %H, 6,06; %N, 15,07.

Příklad 42

2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4,8-diamin



Část A

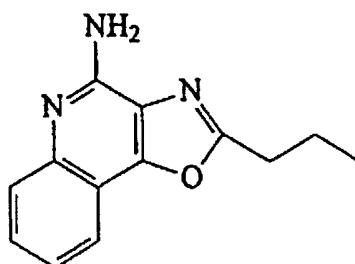
Dusičnan draselný (0,46 g, 4,52 mmol) se přidá k roztoku 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu (1 g, 4,11 mmol, příklad 12) v kyselině sírové (10 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 30 minut a poté se vlije do ledu, neutralizuje se (Ph=7) hydroxidem amonným a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se promyje hydrogenuhlíčitanem sodným, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se 1 g žluté pevné látky. Tento materiál se rekrystalizuje ze směsi izopropanolu a vody a získá se 0,84 g 8-nitro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolinu ve formě žluté pevné látky, teploty tání 228 až 230 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{12}N_4O_2S$: %C, 54,15; %H, 4,20; %N, 19,43; Nalezeno: %C, 54,22; %H, 4,05; %N, 19,04.

Část B

Katalyzátor (0,13 g palladia na uhlí) se přidá k roztoku 8-nitro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolinu (1,31 g) v ethanolu. Směs se redukuje v Parrově aparatuře pod atmosférou vodíku. Reakční směs se filtruje k odstranění katalyzátoru a filtrační koláč se promyje dalším ethanollem. Filtrát se koncentruje ve vakuu při 50 °C a poté se suší pod dusíkem a získá se 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4,8-diamin ve formě žluté krystalické pevné látky, teploty tání 190 až 192 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{14}N_4S$: %C, 60,44; %H, 5,46; %N, 21,69; Nalezeno: %C, 60,11; %H, 5,45; %N, 21,96.

Příklad 43

2-Propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



5 Část A

Směs 3-aminochinolin-4-ol hydrochloridu (1,97 g, 10,0 mmol), anhydridu kyseliny butanové (3,15 g, 20 mmol) a pyridinu (25 ml) se zahřívá přes noc při zpětném toku. Reakční směs se ochladí a vlije se do ledu. Směs se zalkalizuje (pH 11) s 1 N hydroxidem sodným a poté se
 10 extrahuje diethyletherem (3 x 100 ml). Sraženina se odstraní filtrací. Extrakty se spojí, suší se nad síranem hořečnatým a koncentrují a získá se 1,1 g 2-propyloxazolo[4,5-c]chinolinu jako ne zcela bílá pevná látka.

Část B

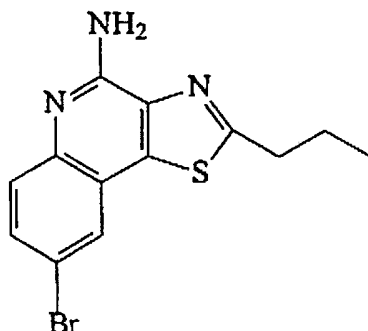
15 3-Chlorperoxybenzoová kyselina (1,0 ekv., 60%) se přidá za míchání k roztoku 2-propyloxazolo[4,5-c]chinolinu (1,0 g, 4,7 mmol) v chloroformu (30 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí přes noc a poté se reakce přeruší nasyceným roztokem uhličitanu draselného. Vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem. Organické vrstvy se spojí a koncentrují.
 20 Vzniklý surový produkt se čistí mžikovou chromatografií eluováním směsí ethylacetátu a dichlormethanu 8:2 a získá se 1,0 g 2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu jako nahnědlá pevná látka.

Část C

25 Trichloracetylizokyanát (0,9 g, 5,25 mmol) se přidá za míchání k roztoku 2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (0,8 g, 3,5 mmol) v dichlormethanu (30 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 2,5 hodiny a poté se koncentruje ve vakuu a získá se surový N-(2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid. Amid se rozpustí v methanolu (50 ml) a poté se smísí
 30 s methoxidem sodným (1,0 ekv., 25% roztok v methanolu) a zahřívá se při zpětném toku 2 hodiny. Reakční směs se koncentruje ve vakuu. Zbytek se přenese do diethyletheru a vody. Zbytek se přenese do ethyletheru a vody. Vodná vrstva se oddělí a koncentruje a získá se nahnědlá pevná látka. Tento materiál se čistí mžikovou chromatografií za použití dvou kolon (první se eluuje směsí ethylacetátu a dichlormethanu 8:2 a druhá směsí ethylacetátu a dichlormethanu 1:1) a získá se
 35 se 0,1 g 2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin jako žlutý prášek, teploty tání 159,0 až 160,0 °C. Analýza: Vypočteno pro C₁₃H₁₃N₃O: %C, 68,71; %H, 5,77; %N, 18,49; Nalezeno: %C, 68,03; %H, 5,77; %N, 18,14.

Příklad 44

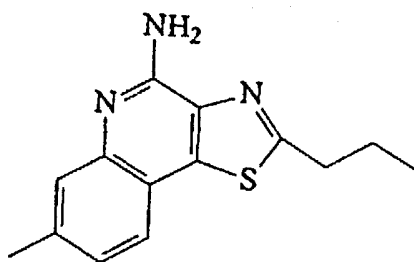
8-Brom-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



- 5 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,0 g, 0,41 mmol) se smísí s kyselinou octovou (15 ml) a směs se zahřívá na 60 °C. Po kapkách se přidá brom (0,10 ml, 1,94 mmol) a reakční směs se míchá při 60 °C po dobu 18 hodin. Reakční směs se zředí vodou a vzniklá sraženina se izoluje filtrací a získá se 0,25 g 8-brom-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu jako žlutá pevná látka, teploty tání 177 až 180 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{12}BrN_3S$: %C, 48,46; %H, 3,75; %N, 13,04; Nalezeno: %C, 47,98; %H, 3,95; %N, 12,70.
- 10

Příklad 45

- 15 7-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



Část A

- 20 Diethylethoxymethylmalonát (37,8 ml, 187 mmol) a m-toluidin (20,0 ml, 187 mmol) se smíchají a zahřívají se na 100 °C po dobu přibližně 3 hodin. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu okolí, přičemž ztuhne. Přidá se Dowtherm A (350 ml) a reakční směs se zahřívá při zpětném toku přibližně 30 minut. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu okolí. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací, promyje se acetonem a sušením se získá 33 g ethyl 4-hydroxy-7-methyl-3-chinolin-karboxylátu jako nahnědlý prášek.
- 25

Část B

- 30 Ethyl 4-hydroxy-7-methyl-3-chinolinkarboxylát (32 g, 138 mmol) se suspenduje v hydroxidu sodného (500 ml, 10% vodný roztok) a potom se zahřívá při zpětném toku 30 minut. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu okolí a poté se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací, promyje se vodou a poté se suší a získá se 4-hydroxy-7-methyl-3-chinolinkarboxylová kyselina (28 g). Část (2 g) se rekrystalizuje dvakrát z N,N-dimethylformamidu a získá se načečraná bílá pevná látka, teploty tání 264 až 265 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C_{11}H_9NO_3$: %C, 65,02; %H, 4,46; %N, 6,89; Nalezeno: %C, 65,22; %H, 4,42; %N, 6,68.

Část C

5

4-Hydroxy-7-methyl-3-chinolinkarboxylová kyselina (32 g) se vloží do baňky s kulatým dnem a poté se zahřívá ve Woodově kovové lázni na 310 °C několik minut dokud se veškerá pevná látka neroztaví do světle hnědé viskózní kapaliny a směs nepřestane bublat. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti. Surová pevná látka se rekrystalizuje ze směsi ethylacetátu a ethanolu a získá se 9,8 g 7-methyl-4-chinolinu. Během rekrystalizace se část pevné látky nerozpustí a tento materiál se izoluje filtrací a získá se 1,1 g 7-methyl-4-chinolinolu jako žlutohnědé destičky, teploty tání 233 až 235 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{10}H_9NO$: %C, 75,45; %H, 5,70; %N, 8,80; Nalezeno: %C, 75,23; %H, 5,54; %N, 8,76.

15 Část D

Kyselina dusičná (6 ml, 70%) se pomalu přidá k horkému (125 °C) roztoku 7-methyl-4-chinolinolu (10,5 g) v kyselině propionové (125 ml). Reakční směs se míchá přibližně 1,5 hodiny a poté se nechá ochladit na teplotu okolí. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací, promyje se ethanolom a vodou a poté se suší a získá se 6,9 g 7-methyl-3-nitro-4-chinolinolu jako světle žlutá pevná látka.

Část E

Smíchá se 7-methyl-3-nitro-4-chinolinol (11,8 g, 58 mmol), methanol (okolo 300 ml), hydroxid amonný (50 ml) a palladium na uhlíku (1 g 10%). Směs se vloží do Parrovy aparatury pod tlakem vodíku (0,24–0,28 MPa) na dobu 1 hodiny. Reakční směs se filtruje přes Celit® a filtrací koláč se promyje methanolem. Filtrát se zpracuje aktivním uhlím a potom se koncentruje ve vakuu a získá se načechná, světle zelená pevná látka. Tento materiál se trituruje s acetonitrilem a získá se 8,5 g 3-amino-7-methyl-4-chinolinolu.

Část F

Pod atmosférou dusíku se triethylamin (0,71 ml, 5,1 mmol) přidá k suspenzi 3-amino-7-methyl-4-chinolinolu (800 mg, 4,6 mmol) v dichlormethanu (30 ml) a přidá se butyrylchlorid (0,53 ml, 5,1 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě okolí po dobu 2 hodin. Analýza chromatografií (silikagel eluování směsí dichlormethanu a methanolu 9:1) ukazuje na přítomnosti výchozího materiálu. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku a potom se suší přibližně 30 minut. Přidá se další rozpouštědlo a reakční směs se zahřívá při zpětném toku další hodinu, kdy chromatografie na tenké vrstvě nevykazuje žádný výchozí materiál. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a promyje se dichlormethanem a získá se 650 mg N-(4-hydroxy-7-methylchinolin-4-yl)butyramidu, jako světle růžovohnědá pevná látka.

Část G

45

Pod atmosférou dusíku se přidá sulfid fosforečný (1,15 g, 2,6 mmol) ke směsi N-(4-hydroxy-7-methylchinolin-4-yl)butyramidu (630 mg, 2,6 mmol) v pyridinu (20 ml). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku. Reakční směs se zbarví do světle žluté barvy a pevná látka přejde do roztoku. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny a nechá se ochladit na teplotu okolí. Reakční směs se extrahuje vodou, vodným hydrogenuhlíčanem sodným a dichlormethanem. Na organickou vrstvu se působí chloridem měďnatým, potom se suší nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se olej. Olej se suší ve vysokém vakuu a získá se 410 mg 7-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolinu jako oranžová pevná látka.

Část H

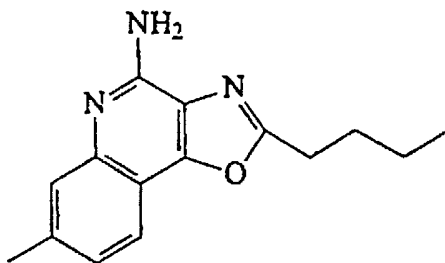
Kyselina 3-chlorperoxybenzoová (2,4 g 57–86%) se přidá ke směsi 7-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolinu (2 g) a chloroformu (100 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Analýza chromatografií na tenké vrstvě nevykazuje žádný výchozí materiál, ale ukazuje na dva produkty. Reakční směs se míchá při teplotě okolí další hodinu a potom se extrahuje dichlormethanem a vodným hydrogenuhlíčanem sodným. Organická vrstva se suší síranem hořečnatým a potom se koncentruje ve vakuu a získá se žlutooranžový olej. Olej se suší ve vysokém vakuu a získá se 2,1 g 7-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu ve formě pevné látky.

Část I

Pod atmosférou dusíku se přidá trichlorizokyanát (1,4 ml, 12,1 mmol) ke směsi 7-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (2,1 g, 8,1 mmol) a dichlormethanu (100 ml). Vzniklý tmavohnědý roztok se míchá při teplotě okolí po dobu 2 hodin. Reakční směs koncentruje ve vakuu a získá se N-(7-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid ve formě oleje. Olej se spojí s methanolem a methoxidem sodným (1,9 ml 25% v methanolu, 8,1 mmol) a potom se míchá při teplotě okolí po dobu 1 hodiny. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a potom se rekrystalizuje dvakrát z izopropanolu a získá se 500 mg 7-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu jako žlutohnědý prášek, teploty tání 186 až 187 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_{13}N_3S$: %C, 65,34; %H, 5,87; %N, 16,33; Nalezeno: %C, 64,95; %H, 5,77; %N 16,08.

Příklad 46

2-Butyl-7-methyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



Část A

Pod atmosférou dusíku se směs 3-amino-7-methyl-4-chinolinu (5 g, 28,7 mmol) a anhydridu kyseliny valerové (28 ml, 143,5 mmol) zahřívá při zpětném toku okolo 20 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a potom se alkalizuje 10% hydroxidem sodným a míchá se další hodinu při teplotě okolí. Reakční směs se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se suší nad síranem sodným a potom se koncentruje ve vakuu a získá se tmavohnědá kapalina. Kapalina se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluování směsí ethylacetátu a dichlormethanu 3:2) a získá se 4,7 g tmavě hnědé polotuhé látky. Část (přibližně 700 mg) se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluováním směsí dichlormethanu a methanolu 95:5) a získá se 2-butyl-7-methyloxazolo[4,5-c]chinolin, teploty tání 52 až 55 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{15}H_{16}N_2O$: %C, 74,97; %H, 6,71; %N, 11,66; Nalezeno: %C, 74,80; %H, 6,73; %N, 11,53.

Část B

3-Chlorperoxybenzoová kyselina (4,6 g, 57–86%) se přidá k roztoku 2-butyl-7-methyloxazolo[4,5-c]chinolinu (3,9 g, 16,2 mmol) v chloroformu (100 ml). Reakční směs se nechá ochladit na

teplotu okolí 4 hodiny. Reakční směs se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a potom se koncentruje ve vakuu a získá se 4,2 g 2-butyl-7-methyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu ve formě hnědooranžového oleje.

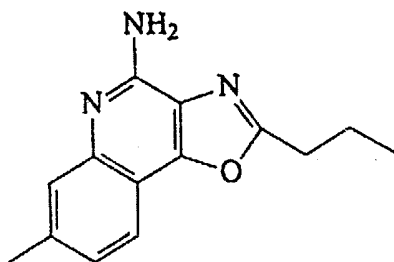
5 Část C

Pod atmosférou argonu se přidá trichloracetylizokyanát (2,9 ml, 24 mmol) ke směsi 2-butyl-7-methyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (4,2 g, 16 mmol) a dichlormethanu (100 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí přibližně 3 hodiny a potom se koncentruje ve vakuu. Vzniklý
 10 zbytek se přenese do methanolu a potom se smíchá s methoxidem sodným (3,7 ml, 25% v methanolu, 16 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě okolí přes noc. Methanol se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluování směsí dichlormethanu a methanolu 95:5) a získá se hnědá pevná látka. Pevná látka se rekrystalizuje z acetonitrilu a získá se 550 mg 2-butyl-7-methyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu jemných jehliček, teploty tání 187 až 188 °C.
 15 Analýza: Vypočteno pro $C_{15}H_{17}N_3O + 0,1 H_2O$: %C, 70,07; %H, 6,74; %N, 16,34; Nalezeno: %C, 70,07; %H, 6,49; %N, 16,58.

Příklad 47

20

7-Methyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



Část A

25 Pod atmosférou dusíku se zahřívá přes noc při zpětném toku směs 3-amino-7-methyl-4-chinolinolu (3,4 g, 20 mmol) a anhydridu kyseliny butanové (16 ml). Reakční směs se ochladí na teplotu okolí a potom se nalije na led. Potom se upraví pH směsi na hodnotu 12 použitím 10% hydroxidu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se suší nad síranem
 30 hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek ještě obsahuje anhydrid a proto se přidá 10% hydroxid sodný a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Směs se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se suší nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu na hnědý olej. Olej se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluování směsí ethylacetátu a dichlormethanu 3:2) a získá se 3,1 g 7-methyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolinu jako světle hnědý olej, který stáním tuhne, teploty tání 65 až 68 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_{14}N_2O$: %C, 74,31; %H, 6,24;
 35 %N, 12,38; Nalezeno: %C, 73,69; %H, 6,07; %N, 12,15.

Část B

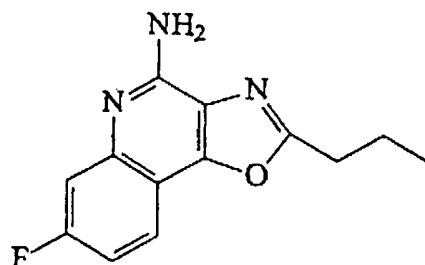
40 3-Chlorperoxybenzoová kyselina (3,8 g 57-86%) se přidá k roztoku 7-methyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolinu (3 g) v chloroformu (100 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí přes noc. Reakční směs se promyje dvakrát hydrogenuhličitanem sodným, suší se nad síranem hořečnatým a potom se koncentruje ve vakuu a získá se 3,1 g 7-methyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu jako světle žlutá oranžová pevná látka.

Část C

Pod atmosférou dusíku se přidá trichloracetylizokyanát (2,3 ml, 19,2 mmol) k roztoku 7-methyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (3,1 g, 12,8 mmol) v dichlormethanu (100 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 3 hodiny a potom se odstraní rozpouštědlo ve vakuu. K vzniklému oranžovému zbytku se přidá methanol (100 ml) a potom methoxid sodný (2,9 ml 25% roztoku v methanolu, 12,8 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí přes noc. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a rekrystalizuje se z izopropanolu a získá se 450 mg 7-methyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu jako bílá pevná látka, teploty tání 188 až 189 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_{15}N_3O + 0,2 H_2O$: %C, 68,66; %H, 6,34; %N, 17,16; Nalezeno: %C, 68,44; %H, 6,11; %N, 17,42.

Příklad 48

7-Fluor-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



Část A

Pod atmosférou dusíku se smíchá 3-fluoranilin (50,0 g, 0,45 mol) a diethylethoxymethylmalonát (91 ml, 0,45 mol) a směs se zahřívá při 100 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu okolí, přičemž ztuhne. Přidá se Dowtherm A (200 ml) a reakční směs se zahřívá při 240 °C 4 hodiny. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti. Vzniklá sraženina se izoluje, promyje se hexanem a suší se ve vakuu a získá se 71,5 g ethyl 7-fluor-4-hydroxy-3-chinolinkarboxylátu.

Část B

Suspenze ethyl 7-fluor-4-hydroxy-3-chinolinkarboxylátu (65 g, 0,28 mmol) v 10% hydroxidu sodném (250 ml) se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny, přičemž se získá roztok. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a filtruje se přes filtrační papír ve vakuu. Filtrát se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklá sraženina se sebere, promyje se vodou a sušením se získá 53,5 g 7-fluor-4-hydroxy-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky.

Část C

7-Fluor-4-hydroxy-3-chinolinkarboxylová kyselina (25 g) se vloží do baňky s kulatým dnem a zahřívá se na 330 až 350 °C, kdy dochází k uvolňování oxidu uhličitého a materiál zkapalní. Po 2 minutách se přidá dalších 25 g 7-fluor-4-hydroxy-3-chinolinkarboxylové kyseliny. Zahřívání pokračuje dalších 4 až 6 minut, kdy již nedochází k dalšímu vývoji oxidu uhličitého. Roztok se ochladí na teplotu okolí. Vzniklá pevná látka se izoluje filtrací a získá se 36,6 g 7-fluor-4-chinolinolu ve formě oranžové pevné látky.

Část D

Kyselina dusičná (20 ml, 70%) se přidá k horkému roztoku (125 °C) 7-fluor-4-chinolinolu (35 g, 214 mmol) v kyselině propionové (200 ml). Reakční směs se míchá při 125 °C přibližně 1,5 hodiny a nechá se ochladit na teplotu okolí. Vzniklá žlutá sraženina se izoluje filtrací, promyje se vodou a potom ethanolem a rekrystalizuje se ze směsi N,N-dimethylformamidu a vody a získá se 18 g 7-fluor-3-nitro-4-chinolinolu.

Část E

Směs obsahující 7-fluor-3-nitro-4-chinolinol (17 g, 81,7 mmol), hydroxidu amonného (80 ml), methanolu (200 ml) a palladia na uhlí (1 g 10%) se vloží do Parrovy aparatury pod atmosférou vodíku 0,21 MPa na 1 hodinu. Reakční směs se filtruje k odstranění katalyzátoru. Filtrát se zpracuje aktivním uhlím a koncentruje se ve vakuu a získá se tmavohnědá pevná látka, která se sušením v sušárně zbarví do velmi tmavé hnědé barvy. Pevná látka se rozpustí v methanolu a přidá se kyselina chlorovodíková v diethyletheru. Téměř ihned se vytvoří šedivá sraženina. Suspenze se míchá při teplotě okolí několik hodin. Sraženina se izoluje filtrací a promyje se dobře etherem a získá se 6,6 g 3-amino-7-fluor-4-chinolinol hydrochloridu.

Část F

Pod atmosférou dusíku se smíchá 3-amino-7-fluor-4-chinolinol hydrochlorid (3,4 g, 19,1 mmol), triethylamin (2,9 ml, 21,0 mmol) a anhydrid kyseliny butanové (15,6 ml, 95,5 mmol) a směs se zahřívá při zpětném toku 18 hodin. Reakční směs se vlije na led a alkalizuje se 10% hydroxidem sodným na pH 12. Vzniklá suspenze se míchá, dokud se veškerý led neroztaví a potom se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se suší nad síranem hořečnatým a potom se koncentruje ve vakuu a získá se olej. Olej se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluování nejprve dichlormethanem a potom směsí dichlormethanu a methanolu 9:1) a získá se 2,6 g 7-fluor-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolinu jako světle hnědá pevná látka.

Část G

7-Fluor-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin (2,6 g, 11,3 mmol), 3-chlorperoxybenzoová kyselina (3,3 g, 57 až 86%) a chloroform (80 ml) se smísí a směs se míchá při teplotě okolí 3 hodiny. Analýzou chromatografií na tenké vrstvě (silikagel, eluování směsí dichlormethanu a methanolu 95:5) zjištěn výchozí materiál. Přidá se dalších 0,5 ekv. 3-chlorperoxybenzoové kyseliny a reakční směs se míchá při teplotě okolí další 2 hodiny, kdy chromatografie na tenké vrstvě nevykazuje žádný výchozí materiál. Reakční směs se zředí dichlormethanem a dvakrát se promyje hydrogenuhlíčanem sodným. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se 2,8 g 7-fluor-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu jako žlutooranžová pevná látka.

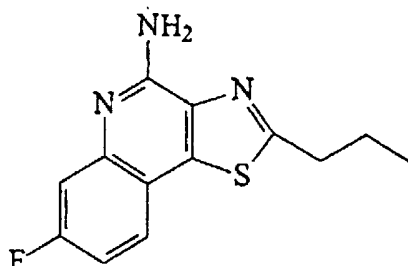
Část H

Pod atmosférou dusíku se přidá trichloracetylizokyanát (2,0 ml, 17,0 mmol) k roztoku 7-fluor-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (2,8 g, 11,3 mmol) v dichlormethanu (50 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 3 hodiny a dichlormethan se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí v methanolu a smíchá se s methoxidem sodným (2,4 ml, 25% v methanolu, 11,3 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě okolí přes noc a potom se filtruje k odstranění malého množství pevného materiálu. Filtrát se koncentruje ve vakuu. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu, suší se nad síranem hořečnatým a koncentrací ve vakuu se získá hnědý olej. Olej se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluování směsí dichlormethanu a methanolu 95:5) a získá se hnědá lepivá pevná látka. Tento materiál se rekrystalizuje z acetonitrilu a získá se 200 mg 7-fluor-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu ve formě rezavě zbarveného prášku,

teploty tání 184 až 187 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{12}FN_3O$: %C, 63,67; %H, 4,93; %N, 17,13; Nalezeno: %C, 63,43; %H, 4,57; %N, 16,47.

5 Příklad 49

7-Fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



Část A

10

Pod atmosférou dusíku se přidá triethylamin (6,4 ml, 46,2 mmol) k suspenzi 3-amino-7-fluor-4-chinolinol hydrochloridu (3 g, 14,0 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml). Po kapkách se přidá při teplotě okolí butyrylchlorid (1,6 ml, 15,4 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 4 hodiny. Přidá se vodný hydrogenuhličitan sodný a reakční směs se míchá při teplotě okolí 15 1 hodinu. Vzniklá dvoufázová směs se filtruje k odstranění pevných látek. Pevné látky se promyjí diethyletherem a získá se slabě růžový prášek. Tetrahydrofuranová vrstva se koncentruje ve vakuu a získá se tmavě oranžová pevná látka. Pevná látka se trituruje a potom se suší v sušárně. Pevné látky se spojí a získá se 3,0 g N-(7-fluor-4-hydroxychinolin-3-yl)butanamid. 300 mg se rekrystalizuje ve směsi ethylacetátu a ethanolu a získá se slabě šedá načechná pevná látka, 20 teploty tání 306 až 308 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{13}FN_2O_2$: %C, 62,90; %H, 5,28; %N, 11,28; Nalezeno: %C, 62,95; %H, 5,34; %N, 11,14.

Část B

25

Pod atmosférou dusíku se přidá sulfid fosforečný (4,7 g, 10,5 mmol) ke směsi N-(7-fluor-4-hydroxychinolin-3-yl)butanamidu (2,6 g, 10,5 mmol) a pyridinu (80 ml). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny a potom se ochladí na teplotu okolí. Reakční směs se extrahuje směsí hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethanu. Organická vrstva se oddělí, promyje se dvakrát vodou a suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se rezavě 30 zbarvená pevná látka. Tato látka se rekrystalizuje z methanolu a získá se rezavě zbarvená pevná látka. Tato látka se rekrystalizuje z methanolu a získá se 1,8 g 7-fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]-chinolinu jako rezavé jehličky.

Část C

35

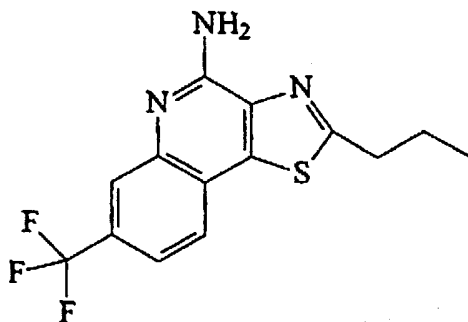
3-Chlorperoxybenzoová kyselina (2,1 g, 57 až 86%) se přidá k roztoku 7-fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolinu (1,8 g, 7,3 mmol) v chloroformu (50 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí. Analýza chromatografií na tenké vrstvě (silikagel, eluování směsí dichlormethanu a methanolu 95:5) vykazuje přítomnost výchozího materiálu a proto se přidá další 0,5 ekvivalentu 40 3-chlorperoxybenzoové kyseliny. Reakční směs se míchá při teplotě okolí přes noc. Reakční směs se promyje dvakrát hydrogenuhličitanem sodným, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se 1,8 g 7-fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu ve formě světle oranžové pevné látky.

Část D

Pod atmosférou dusíku se přidá trichloracetylizokyanát (1,2 ml, 10,4 mmol) ke směsi 7-fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (1,8 g, 6,9 mmol) a dichlormethanu (50 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 2 hodiny a potom se koncentruje ve vakuu a získá se N-(7-fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid jako oranžový olej. Olej se rozpustí v methanolu a přidá se methoxid sodný (1,5 ml 25% hmotn. v methanolu). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 3 hodiny. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a potom se rekrystalizuje, nejprve z acetonitrilu a potom z methanolu a získá se 1,1 g 7-fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu jako nahnědlý prášek, teploty tání 192,5 až 193,5 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{12}FN_3S$: %C, 59,75; %H, 4,63; %N, 16,08; Nalezeno: %C, 59,55; %H, 4,69; %N, 16,12.

Příklad 50

2-Propyl-7-(trifluormethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



Část A

Pod atmosférou dusíku se zahřívá směs 3-(trifluormethyl)anilinu (40 ml, 0,32 mmol) a diethylethoxymethylmalonátu na 100 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, kdy roztok ztuhne a získá se 102 g diethyl 2-[[3-(trifluormethyl)anilino]metylen]malonátu ve formě krémově zbarvené pevné látky.

Část B

Pod atmosférou dusíku se zahřívá směs 2-[[3-(trifluormethyl)anilino]metylen]malonátu (80 g, 0,24 mol) a Dowthermu A na 240 °C a potom se míchá 3 hodiny. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu okolí a míchá se 16 hodin. Pevné látky se izolují filtrací a potom se promyjí hexanem a získá se 47,5 g 4-hydroxy-7-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylátu ve formě ne zcela bílé pevné látky.

Část C

Směs 4-hydroxy-7-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylátu (43,4 g, 0,521 mol) a 10% hydroxid sodného (150 ml) se zahřívá při zpětném toku. Většina esteru se nerozpustí a proto se přidává během jedné hodiny k usnadnění rozpuštění methanol. Po zahřívání při zpětném toku po dobu 2 hodiny se získá roztok. Roztok se zahřívá při zpětném toku další 2 hodiny a nechá se ochladit na teplotu okolí přes noc. Methanol se odstraní za sníženého tlaku a vzniklý vodný roztok se koncentruje kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací, promyje se vodou a suší se ve vakuové sušárně při 120 °C po dobu 24 hodin a získá se 38,5 g 4-hydroxy-7-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky.

Část D

Do baňky s kulatým dnem se vloží 4-hydroxy-7-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina (34,1 g, 0,132 mol) a baňka se zahřívá ve Woodově kovové lázni po dobu 5 minut, přičemž během zahřívání se uvolňuje oxid uhlíčitý a materiál se mění z tuhé formy na kapalnou formu. Po 5 minutách není pozorován další vývoj plynu a proto se lázeň odstaví a baňka se nechá ochladit na teplotu místnosti. Vzniklá pevná látka se izoluje filtrací a získá se 27,75 g 7-(trifluormethyl)-4-chinolinolu.

10 Část E

Směs 7-(trifluormethyl)-4-chinolinolu (22,7 g, 0,166 mol) a kyseliny propionové (106 ml) se zahřívá na 120 °C. Po kapkách se přidá kyselina dusičná (10 ml, 70%) a zahřívání pokračuje další 2 hodiny. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu místnosti. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a promyje se vodou a diethyletherem a získá se 13,3 g 3-nitro-7-(trifluormethyl)-4-chinolinolu jako ne zcela bílá pevná látka.

Část F

Do Parrovy nádoby se vloží methanol (40 ml), hydroxid amonný (10 ml), 3-nitro-7-(trifluormethyl)-4-chinolinol (12,8 g, 49,6 mmol) a palladium na uhlí (1,0 g, 10%). Směs se vloží do Parrovy aparatury pod atmosférou vodíku při 0,28 MPa po dobu 4 hodiny. Směs se odfiltruje a katalyzátor se promyje methanolem a dichlormethanem. Spojené organické látky se koncentrují ve vakuu a získá se zelená pevná látka. Pevná látka se rozpustí v methanolu a smísí se s 1 N kyselinou chlorovodíkovou v bezvodém diethyletheru (150 ml). Téměř ihned vzniká sraženina. Reakční směs se míchá 16 hodin. Sraženina se izoluje filtrací, promyje se diethyletherem a suší se ve vakuu při 80 °C a získá se 9,3 g 3-amino-7-(trifluormethyl)-4-chinolinolhydrochloridu jako ne zcela bílá pevná látka.

30 Část G

Butyrylchlorid (1,5 ml, 14,5 mmol) se přidá po kapkách ke směsi 3-amino-7-(trifluormethyl)-4-chinolinol hydrochloridu (3,5 g, 13,2 mmol), triethylaminu (6,1 ml, 43,6 mmol) a bezvodého tetrahydrofuranu (30 ml). Reakční směs se míchá 16 hodin. Přidá se malé množství hydrogenuhlíčitanu sodného a reakční směs se míchá 0,5 hodiny. Tetrahydrofuran se odstraní ve vakuu. Vzniklá pevná látka se míchá s diethyletherem, izoluje se filtrací, promyje se vodou a diethyletherem a suší se při 80 °C ve vakuové sušárně přes noc a získá se 3,3 g N-[4-hydroxy-7-(trifluormethyl)chinolin-3-yl]butanamidu ve formě krémově zbarvené pevné látky.

40 Část H

Směs N-[4-hydroxy-7-(trifluormethyl)chinolin-3-yl]butanamidu (3,0 g, 10,05 mmol) sulfidu fosforečného (4,5 g, 10,05 mmol) a pyridinu (30 ml) se zahřívá při zpětném toku 6 hodin. Roztok se nechá ochladit na teplotu okolí a potom se zředí dichlormethanem a vodným hydrogenuhlíčitanem sodným. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se žlutá pevná látka. Tento materiál se trituruje s hexanem a potom se izoluje filtrací a získá se 1,7 g 2-propyl-7-(trifluormethyl)thiazolo[4,5-c]chinolinu ve formě nahnědlé pevné látky. Hexan se filtruje a koncentruje a získá se 0,6 g dalšího produktu ve formě žluté pevné látky.

50 Část I

3-Chlorperoxybenzoová kyselina (1,93 g, 6,88 mol) se přidá ke směsi 2-propyl-7-(trifluormethyl)thiazolo[4,5-c]chinolinu (2,0 g, 6,75 mmol) v chloroformu (30 ml). Vzniklý roztok se míchá 24 hodin. Reakční směs se zředí vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a extrahuje se

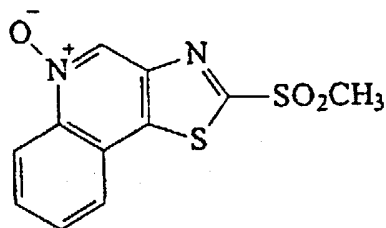
s dichlormethanem. Organická vrstva se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se 1,98 g 2-propyl-7-(trifluormethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu ve formě žluté pevné látky.

5 Část J

Pod atmosférou dusíku se přidá trichloracetylizokyanát (0,75 ml, 6,24 mmol) ke směsi 2-propyl-7-(trifluormethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (1,3 g, 4,16 mmol) a bezvodého dichlormethanu (20 ml). Vzniklý roztok se míchá při teplotě okolí 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozpustí v methanolu (40 ml) a potom se přidá methoxid sodný (1,43 ml, 25% v methanolu, 6,24 mmol). Vzniklý roztok se míchá při teplotě okolí 16 hodin, kdy se vytvoří sraženina. Sraženina se izoluje filtrací, promyje se malým množstvím methanolu a potom se suší 16 hodin ve vakuové sušárně při teplotě 80 °C a získá se 0,96 g 2-propyl-7-(trifluormethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu ve formě bílé pevné látky, teploty tání 215 až 216 °C. Analýza: vypočteno pro $C_{14}H_{12}F_3N_3S$: %C, 54,01; %H, 3,89; %N, 13,50; Nalezeno: %C, 53,82; %H, 3,66; %N, 13,37.

20 Příklad 51

2-(Methylsulfonyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



Část A

25 N^4 -(2-methylpropyl)chinolin-3,4-diamin (5,4 g, 25 mmol) se smíchá se sulfidem uhličitým (9 ml, 150 mmol) a ethanolem (55 ml) a potom se zahřívá při zpětném toku v parní lázni 2 hodiny. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací, promyje se ethanolem a sušením na vzduchu se získá 4,4 g surového produktu. Část (1 g) se rozpustí v horkém hydroxidu sodném a znovu se sráží s kyselinou octovou. Sraženina se ještě horká izoluje filtrací, promyje se hexanem a potom
30 se suší na vzduchu a získá se thiazolo[4,5-c]chinolin-2-thiol ve formě pevné látky, teploty tání 282 až 284 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{10}H_6N_2S_2$: %C, 55,02; %H, 2,77; %N, 12,83; Nalezeno: %C, 54,96; %H, 2,69; %N, 12,74.

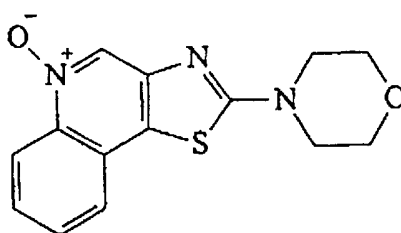
Část B

35 Methoxid sodný (15,8 ml 25% v methanolu, 69 mmol) a methyljodid (3,9 ml, 63 mmol) se přidají k roztoku thiazolo[4,5-c]chinolin-2-thiolu (13,65 g, 63 mmol) v methanolu (160 ml). Reakční směs se zahřívá v parní lázni 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Vzniklá světle zelenožlutá pevná látka se míchá na kaši s vodou, izoluje se filtrací a promyje se vodou a získá se
40 9,8 g surového produktu. Část (1 g) se rekrystalizuje z methanolu a získá se 2-(methylthio)-thiazolo[4,5-c]chinolin ve formě pevné látky, teploty tání 116 až 119 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{11}H_8N_2S_2$: %C, 56,87; %H, 3,47; %N, 12,06; Nalezeno: %C, 57,09; %H, 3,57; %N, 12,04.

Část C

Kyselina peroctová (27,8 ml, 32%, 132 mmol) se přidá ke směsi 2-(methylthio)thiazolo[4,5-c]-chinolinu (7,7 g, 33 mmol) a kyseliny octové (100 ml). Reakční směs se zahřívá při teplotě přibližně 60 °C přibližně 4 hodiny a potom při teplotě okolí přes noc. Vzniklá žlutá sraženina se izoluje filtrací a získá se 5,6 g surového produktu. Filtrát se koncentruje ve vakuu a zbytek se zředí toluenem (100 ml). Toluén se odstraní ve vakuu a získají se další 4 g surového produktu. Část (1 g) se rekrystalizuje z N,N-dimethylformamidu a získá se 2-(methylsulfonyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid ve formě žluté pevné látky, teploty tání 245 až 247 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{11}H_8N_2O_3S_2$: %C, 47,13; %H, 2,88; %N, 9,99; Nalezeno: %C, 47,08; %H, 3,08; %N, 10,14.

Příklad 52

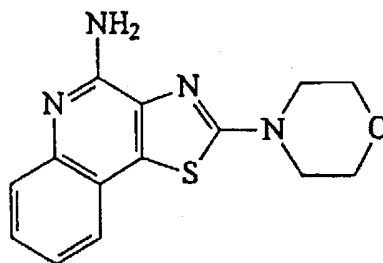


2-(4-Morfolino)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid

2-(Methylsulfonyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (2,5 g, 8,9 mmol) a morfolin (cca 50 ml) se smíchají a zahřívají se v parní lázni 9 h. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a získá se 0,9 g surového produktu ve formě žluté pevné látky. Filtrát se ochladí v ledové lázni. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a získá se 0,8 g surového produktu ve formě žluté pevné látky. Obě části se spojí a potom se část (0,5 g) rekrystalizuje z methanolu a získá se 2-(4-morfolino)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid ve formě pevné látky, teploty tání 241 až 242 °C. Vypočteno pro $C_{14}H_{13}N_3O_2S$: %C, 58,52; %H, 4,56; %N, 14,62; Nalezeno: %C, 58,24; %H, 4,38; %N, 14,43.

Příklad 53

2-(4-Morfolino)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



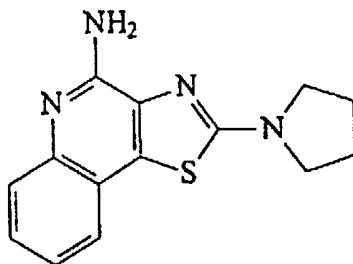
Hydroxid amonný (18 ml) se přidá ke směsi 2-(4-morfolino)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (1,2 g, 4,2 mmol) a dichlormethanu (24 ml). Směs se ochladí a potom se pomalu přidá tosylchlorid (0,88 g, 4,6 mmol) v dichlormethanu (10 ml). Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Organická fáze se oddělí, promyje se vodným hydrogenuhličitanem sodným, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se surový produkt jako žlutá pevná látka. Tento materiál se čistí sloupcovou chromatografií a potom se

rozpustí v kyselině chlorovodíkové a přesráží se hydroxidem sodným. Sraženina se izoluje filtrací a rekrystalizuje se dvakrát z methanolu a získá se 0,26 g 2-(4-morfolino)thiazolo[4,5-c]-chinolin-4-aminu ve formě pevné látky, teploty tání 225 až 227 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_{14}N_4OS$: %C, 58,72; %H, 4,93; %N, 19,57; Nalezeno: %C, 58,47; %H, 4,63; %N, 19,23.

5

Příklad 54

2-(1-Pyrrolidino)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



10

Část A

2-(Methylsulfonyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (2,5 g, 8,9 mmol) a pyrrolidin (cca 70 ml) se smíchají a zahřívají se při zpětném toku v parní lázni 3 dny. Vzniklá žlutá sraženina se izoluje filtrací a získá se 0,4 g 2-(1-pyrrolidino)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu. Filtrát se ochladí v ledové lázni. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a získá se 0,7 g 2-(1-pyrrolidino)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu ve formě žluté pevné látky. Obě části se spojí.

15

Část B

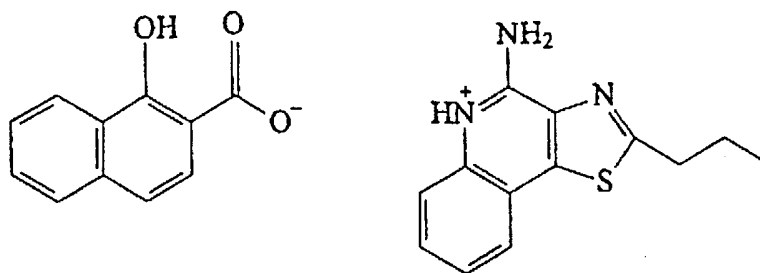
20

Hydroxid amonný (12 ml) se přidá ke směsi 2-(1-pyrrolidino)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (0,8 g, 2,95 mmol) a dichlormethanu (50 ml). Směs se ochladí a pomalu se přidá tosylchlorid (0,6 g, 3,2 mmol) v dichlormethanu (10 ml). Reakční směs se zahřeje na teplotu okolí a míchá se přes noc. Organická fáze se oddělí, promyje se nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a koncentruje se ve vakuu a získá se surový produkt ve formě žluté pevné látky. Tento materiál se čistí mřížkovou chromatografií a potom se rozmíchá na kaši s horkým methanolem, ochladí se a izoluje se filtrací a získá se 0,14 g 2-(1-pyrrolidino)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu ve formě bílé pevné látky, teploty tání 259 až 261 °C. Analýza: vypočteno pro $C_{14}H_{14}N_4S$: %C, 62,20; %H, 5,22; %N, 20,49; nalezeno: %C, 61,76; %H, 5,25; %N, 20,72.

30

Příklad 55

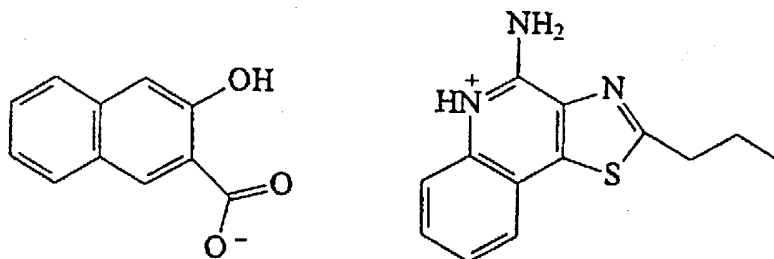
2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin xinofoát



- 5 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin (3,0 g, 12,3 mmol) a 1-hydroxy-2-naftoová kyselina (2,3 g, 12,3 mmol) se odděleně rozpustí v methanolu za použití, pokud je to nezbytné, dichlor-methanu. Oba roztoky se spojí a u vzniklého roztoku se sníží objem. Vzniklá sraženina se izoluje
filtrací a získá se 3,6 g 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin xinofoátu jako bezbarvá krysta-
lická pevná látka, teploty tání 185 až 189 °C (rozklad). Analýza: Vypočteno pro $C_{24}H_{21}N_3O_3S$:
10 %C, 66,80; %H, 4,91; %N, 9,74; Nalezeno: %C, 66,71; %H, 5,07; %N, 9,78.

Příklad 56

- 15 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin-3-hydroxy-2-naftoát

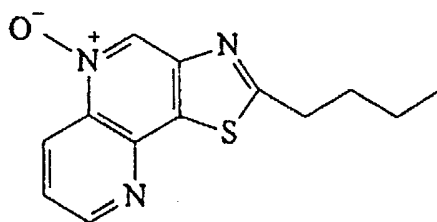


- Roztok 3-hydroxy-2-naftoové kyseliny (1,9 g, 10 mmol) v methanolu (30 ml) se přidá k roztoku
2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu (2,4 g, 10 mmol) v horkém methanolu (70 ml). Ihned
se tvoří sraženina. Směs se zahřívá dalších 5 minut a potom se nechá ochladit na teplotu místnos-
ti. Sraženina se izoluje filtrací, promyje se methanolem a sušením se získá 4,0 g produktu jako
20 nahnědlý prášek. Materiál se rekrystalizuje ze směsi methanolu a dichlormethanu a získá se 3,2 g
2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin 3-hydroxy-2-naftoátu jako bílý prášek. Vypočteno pro
 $C_{24}H_{21}N_3O_3S$: %C, 66,80; %H, 4,91; %N, 9,74; Nalezeno: %C, 66,28; %H, 4,92; %N, 9,59.

25

Příklad 57

2-Butylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridin-5N-oxid



5 Část A

Směs obsahující 3-nitro[1,5]naftyridin-4-ol (7,5 g), methanol (200 ml), hydroxid amonný (50 ml) a 5% palladium na uhlí (0,75 g) se vloží do Parrovy aparatury na 6 hodin. Reakční směs se filtruje k odstranění katalyzátoru a poté se filtruje podruhé za použití Celitu®. Filtrát se koncentruje ve vakuu a získá se 6,1 g 3-amino[1,5]naftyridin-4-olu ve formě hnědé pevné látky.

Část B

Valerylchlorid (4,3 g, 35 mmol) se přidá po kapkách k suspenzi 3-amino[1,5]naftyridin-4-olu (5,2 g, 32 mmol) v pyridinu (100 ml). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Pyridin se odstraní. Vzniklý zbytek se přenesse do horké vody a potom se nechá ochladit. Vzniklá šedá sraženina se izoluje filtrací, promyje se dobře horkou vodou a sušením v sušárně se získá 2,3 g N-(4-hydroxy[1,5]naftyridin-3-yl)pentamidu ve formě šedé pevné látky.

20 Část C

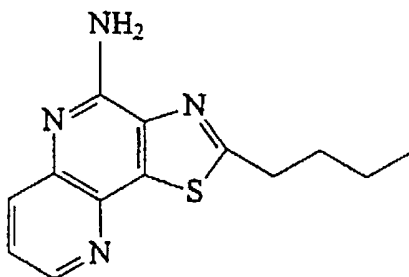
Sulfid fosforečný (4,2 g, 9,4 mmol) se přidá k suspenzi N-(4-hydroxy[1,5]naftyridin-3-yl)pentamidu (2,3 g, 9,4 mmol) v pyridinu (150 ml). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Pyridin se odstraní. Zbytek se přenesse do směsi vody, 10% uhličitany sodného a 10% hydroxidu sodného (množství dostatečné k úpravě pH na vyšší hodnotu než 8) a potom se extrahuje dvakrát s dichlormethanem. Dichlormethanové extrakty se spojí, promyjí se solankou, suší se a koncentrují ve vakuu. Zbytek se zředí toluenem a potom se koncentruje ve vakuu a získají se 2 g tmavého sirupu. Tento materiál se čistí za použití silikagelu sloupcovou chromatografií a získá se 1,4 g 2-butylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridinu jako jantarová kapalina. Hmotnostní spektrometrie s vysokou rozlišovací schopností (EI): Vypočteno pro $C_{13}H_{13}N_3S$ (M^+) 243,0830; Nalezeno: 243,0825.

Část D

Roztok 3-chlorperoxybenzoové kyseliny (1,1 g 57 až 86%) v chloroformu (50 ml) se přidá konstantní rychlostí k roztoku 2-butylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridinu (1,4 g, 5,8 mmol) v chloroformu (100 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 2,5 hodiny a potom se zředí dichlormethanem, promyje se dvakrát 10% hydroxidem sodným, promyje se solankou, suší se a koncentruje se ve vakuu a získá se světle žlutý sirup, který stáním tuhne. Tento materiál se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se 1,2 g světle žluté pevné látky. Tento materiál se rekrystalizuje z petroletheru (15 ml) a hexanů (100 ml) a získá se 2-butylthiazolo[4,5-c]naftyridin-5N-oxid, teploty tání 65 až 69 °C. Analýza: vypočteno pro $C_{13}H_{13}N_3OS$: %C, 60,21; %H, 5,05; %N, 16,20; Nalezeno: %C, 60,43; %H, 5,17; %N, 16,18. Hmotnostní spektrometrie s vysokou rozlišovací schopností (EI): Vypočteno pro $C_{13}H_{13}N_3OS$ (M^+) 259,0779; Nalezeno: 259,0789.

Příklad 58

2-Butylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridin-4-amin



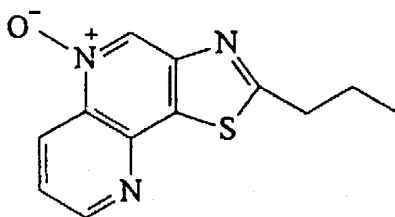
5

Roztok 2-butylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridin-5N-oxidu (0,5 g, 1,9 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se chladí v ledové lázni. Po kapkách se přidá roztok trichloracetylizokyanátu (0,4 g, 2,1 mmol) v dichlormethanu (25 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 8 hodin. Přidá se množství amoniaku v methanolu, které je dostatečné k úpravě reakční směsi do bazické formy a potom se směs nechá stát přes noc. Reakční směs se zředí dalším dichlormethanem a promyje se dvakrát 10% hydroxidem sodným, promyje se solankou, suší se koncentruje se ve vakuu a získá se 0,6 g světle žluté pevné látky. Materiál se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a potom se rekrystalizuje z acetonitrilu (8 ml) a získá se 0,15 g 2-butylthiazolo[4,5-c][1,5]-naftyridin-4-aminu ve formě bílé krystalické pevné látky, teploty tání 136 až 138 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{13}H_{14}N_4S$: %C, 60,44; %H, 5,46; %N, 21,69; Nalezeno: %C, 60,12%; %H, 5,42; %N, 21,51. Hmotnostní spektrometrie s vysokou rozlišovací schopností (EI): Vypočteno pro $C_{13}H_{14}N_4S$ (M+) 258,0939. NMR chemické posuny v $CDCl_3$ (ppm) 8,637 dd (1H, J = 3,6; 1,2 Hz), 0,048 dd (1H, J = 8,5; 1,2 Hz), 7,486 dd (1H, J = 8,5; 3,6 Hz), 5,691 (bs (2H), 3,196 t (2H, J = 7 Hz), 1,918 kvintet (2H, J = 7 Hz), 1,509 sextet (2H, J = 7 Hz), 1,003 t (3H, J = 7 Hz).

20

Příklad 59

2-Propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridin-5N-oxid



25

Část A

Za použití obecné metody příkladu 57, část B, reaguje 3-amino[1,5]naftyridin-4-ol (1,8 g, 11,2 mmol) s butyrylchloridem (1,3 g, 12,3 mmol) a získá se 1,2 g N-(4-hydroxy[1,5]naftyridin-3-yl)butanamidu jako uhlově šedá pevná látka, teploty tání vyšší než 360 °C.

30

Část B

Za použití obecné metody příkladu 57, část B, reaguje N-(4-hydroxy[1,5]naftyridin-3-yl)butanamid (1,2 g, 5,2 mmol) se sulfidem fosforečným (2,3 g, 5,2 mmol) a získá se 0,9 g 2-propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridinu jako jantarový sirup.

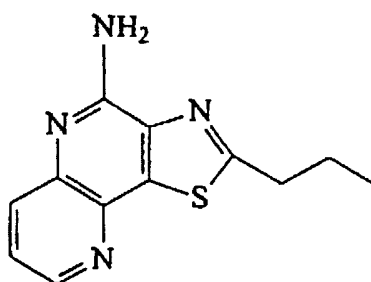
35

Část C

Za použití obecné metody příkladu 57, část D, se 2-propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridin (0,9 g, 3,9 mmol) oxiduje a získá se 0,7 g 2-propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridin-5N-oxidu ve formě žluté pevné látky, teploty tání 139 až 142 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{12}H_{11}N_3OS$: %C, 58,76; %H, 4,52; %N, 17,13; Nalezeno: %C, 58,66; %H, 4,59; %N, 17,16. Hmotnostní spektrometrie s vysokou rozlišovací schopností (EI): Vypočteno pro $C_{12}H_{11}N_3OS$ (M+) 245,0623; Nalezeno: 245,0612.

Příklad 60

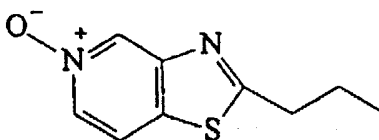
2-Propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridin-4-amin



Za použití obecné metody příkladu 58 se 2-propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridin-5N-oxid (0,5 g, 2 mmol) aminuje a získá se 0,2 g 2-propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridin-4-aminu ve formě lesklých jehliček slonovinové barvy, teploty tání 135 až 136 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_{12}H_{12}N_4S$: %C, 58,99; %H, 4,95; %N, 22,93; Nalezeno: %C, 59,06; %H, 4,96; %N, 22,97. Hmotnostní spektrometrie s vysokou rozlišovací schopností (EI): Vypočteno pro $C_{12}H_{12}N_4S$ (M+) 244,0783; Nalezeno 244,0785.

Příklad 61

2-Propylpyrido[3,4-d][1,3]thiazol-5N-oxid



Část A

Suspenze 3-nitropyridin-4-olu (1,0 g, 7,1 mmol) v methanolu a malého množství Raney niklu jako katalyzátoru se smíchá v Parrově baňce a hydrogenuje se 4 hodiny. Reakční směs se okyselí roztokem kyseliny chlorovodíkové v ethanolu a filtruje se k odstranění katalyzátoru. Filtrát se znovu filtruje za použití Celitu. Filtrát se koncentruje ve vakuu a získá se 1,2 g 3-aminopyridin-4-olu ve formě hnědého prášku, teploty tání 199 až 200 °C.

Část B

N,N-Diizopropylethylamin (33 ml, 180 mmol) se přidá k suspenzi 3-aminopyridin-4-olu (8,5 g, 46 mmol) v dichlormethanu (100 ml). Potom se po kapkách přidá roztok butyrylchloridu (5,4 g, 51 mmol) v dichlormethanu (100 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 3 hodiny a potom se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny. Reakční směs se filtruje k odstranění tmavé sraženiny. Filtrát se koncentruje ve vakuu. Vzniklý světle hnědý zbytek se trituruje s horkým ethylacetátem (250 ml) a nechá se ochladit přes noc. Směs se filtruje k odstranění pevných látek (9,1 g) a pevné látky se promyjí čerstvým ethylacetátem. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a získá se 13 g světlého jantarového sirupu. Sirup se rozpustí ve vodě a extrahuje se dvakrát s ethylacetátem. Extrakty se spojí, promyjí se solankou, suší se a koncentrují se ve vakuu a získá se 2,5 g jantarového sirupu. Tento materiál se čistí sloupcovou chromatografií a získá se 1,2 g N-(4-hydroxypyrid-3-yl)butanamidu jako světlý jantarový sirup, který stáním tuhne.

Část C

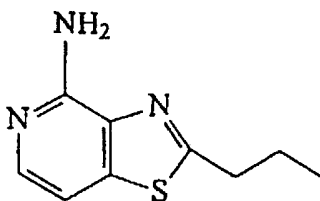
Za použití obecné metody příkladu 57, část C, reaguje N-(4-hydroxypyrid-3-yl)butanamid (1,1 g, 6,1 mmol) se sulfidem fosforečným (2,7 g, 6,1 mmol) a získá se 0,4 g 2-propylpyrido[3,4-d][1,3]thiazolu ve formě jantarového sirupu, který stáním tuhne, teploty tání 44 až 47 °C.

Část D

Za použití obecné metody příkladu 57, část D se 2-propylpyrido[3,4-d][1,3]thiazol (0,4 g, 2,2 mmol) oxiduje a po rekrystalizaci z ethylacetátu (7 ml) získá se 0,2 g 2-propylpyrido[3,4-d][1,3]thiazol-5N-oxidu jako krátké jehličky slonové barvy, teploty tání 137 až 139 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_9H_{10}N_2OS$: %C, 55,65; %H, 5,19; %N, 14,42; Nalezeno: %C, 55,47; %H, 5,25; %N, 14,34.

Příklad 62

2-Propylpyrido[3,4-d][1,3]thiazol-4-amin trifluoracetát



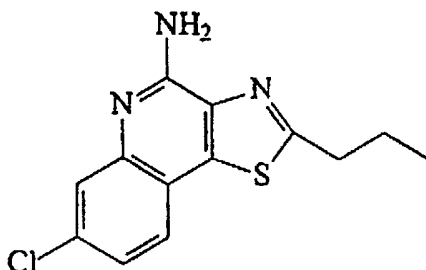
Roztok trichloracetylizokyanátu (0,11 g, 0,6 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidá po kapkách k chladnému (ledová lázeň) roztoku 2-propylpyrido[3,4-d][1,3]thiazol-5N-oxidu (0,1 g, 0,5 mmol) v dichlormethanu (20 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 5 hodin. K reakční směsi se přidá další trichloracetylizokyanát (0,2 g) a reakční směs se míchá při teplotě okolí přes noc. Reakční směs se krátce zahřeje při zpětném toku a míchá se při teplotě okolí přibližně 3 hodiny. Reakční směs se probublává amoniak a směs se míchá při teplotě okolí 1 hodinu. Reakční směs se zředí dichlormethanem, promyje se dvakrát 10% hydroxidem sodným, promyje se solankou, suší se koncentruje ve vakuu a získá se jantarový sirup. Reakce se opakuje při stejné škále. Produkty se spojí a získá se 0,1 g jantarového sirupu. Tento materiál se čistí semipreparativní HPLC za na Gilsonově systému (Rainin Microsorb kolona C18, 21,4 x 250 mm, velikost částic 8 mikronů, póry 60A, 10 ml/min., eluční gradient od 2 až 95% B v 25 min., držet při 95% B 5 minut, kde A = 0,1% kyselina trifluoroctová/voda a B = 0,1% kyselina trifluoroctová/acetonitril, detekce piků při 254 nm). Semipreparativní HPLC frakce se analyzují LC-APCI/MS a vhodné frakce se lyofilizují k poskytnutí žádaného produktu ve formě trichloroctové soli, teplo-

ty tání 160 až 162 °C. Analýza: Vypočteno pro $C_9H_{11}N_3S + CF_3C(O)_2H$: %C, 42,99; %H, 3,94; %N, 13,67; Nalezeno: %C, 42,84; %H, 3,98; %N, 13,52; Hmotnostní spektrometrie s vysokou rozlišovací schopností (EI): Vypočteno pro $C_9H_{11}N_3S$ (M^+) 193,0674; Nalezeno: 193,0681.

5

Příklad 63

7-Chlor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



10 Část A

7-Chlor-4-hydroxychinolin (35 g, 0,195 mmol; dodávaný od Aldrich, Milwaukee, WI) a kyselina dusičná (350 ml 70%) se spojí a zahřívá se při zpětném toku 75 minut. Reakční směs se ještě horká vlije na led. Vzniklá světle žlutá sraženina se izoluje filtrací a potom se promyje třikrát vroucím ethylacetátem a získá se 17,3 g 7-chlor-3-nitro-4-hydroxychinolinu jako světle žlutá pevná látka.

Část B

7-Chlor-3-nitro-4-hydroxychinolin (4,48 g, 20 mmol), dihydrát chloridu cínatého (22,6 g, 100 mmol) a ethanol (200 ml) se smíchají a zahřívají se při zpětném toku 4 hodiny. Reakční směs se ochladí na teplotu okolí a vlije se do vody (250 ml). pH směsi se upraví na neutrální hodnotu přidáním nasyceného hydrogenuhličitanu sodného a směs se potom filtruje k odstranění cínatých solí. Filtrát se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické frakce se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se koncentrují ve vakuu a získá se 1,8 g 3-amino-7-chlor-4-hydroxychinolinu ve formě zeleného prášku.

Část C

Pod atmosférou dusíku se butyrylchlorid (0,76 ml, 7,3 mmol) přidá po kapkách ke směsi 3-amino-7-chlor-4-hydroxychinolinu (1,3 g, 6,7 mmol), triethylaminu (3,0 ml, 21,5 mmol) a bezvodého tetrahydrofuranu (20 ml). Reakční směs se udržuje při teplotě okolí přes noc. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací, promyje se vodou, potom tetrahydrofuranem a suší se ve vakuu a získá se 1,05 g N-(7-chlor-4-hydroxychinolin-3-yl)butanamid jako nahnědlý prášek.

35

Část D

Směs N-(7-chlor-4-hydroxychinolin-3-yl)butanamidu (0,9 g, 3,4 mmol), sulfidu fosforečného (1,51 g, 3,4 mmol) a pyridinu (25 ml) se zahřívá při zpětném toku pod atmosférou dusíku po dobu 2,5 hodin a poté se nechá ochladit na teplotu okolí. Reakční směs se rozdělí mezi dichlormethan (100 ml) a nasycený hydrogenuhličitan sodný (100 ml). Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (2 x 100 ml). Organické frakce se spojí, promyjí se vodou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentrují se ve vakuu a získá se surový produkt. Tento materiál se čistí chromatografií na silikagelu (97:3, dichlormethan:methanolu, 10 g SiO_2) a získá se 0,62 g 7-chlor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolinu ve formě zlatově žluté pevné látky.

45

Část E

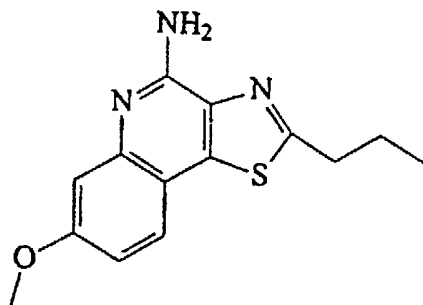
Pod atmosférou dusíku se přidá 3-chlorperoxybenzoová kyselina (0,7 g, 57 až 86%) ke směsi
 5 7-chlor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolinu (0,5 g, 1,9 mmol) a chloroformu (20 ml). Po 2 hodi-
 nách při teplotě okolí se přidá další 3-chlorperoxybenzoová kyselina (0,2 g) a reakční směs se
 udržuje při teplotě okolí 14 hodin. Reakční směs se zředí dichlormethanem a promyje se dvakrát
 nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Organická frakce se suší nad síranem hořečnatým,
 10 filtruje se a koncentruje se ve vakuu a získá se 0,52 g 7-chlor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-
 5N-oxidu ve formě oranžové pevné látky.

Část F

Pod atmosférou dusíku se trichloracetylizokyanát (0,32 ml, 2,7 mmol) přidá ke směsi g 7-chlor-
 15 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxidu (0,50 g, 1,8 mmol) a dichlormethanu (20 ml). Reakč-
 ní směs se udržuje při teplotě okolí po dobu 2 hodin a koncentruje se ve vakuu. Vzniklý olejový
 zbytek se rozpustí v methanolu (10 ml) a přidá se methoxid sodný (1 ml, 25%, 4,4 mmol)
 a reakční směs se udržuje při teplotě okolí 2,5 dne. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a promyje
 se hexanem a získá se 0,28 g žádaného produktu jako zlatově žlutý prášek. 50 mg se rekrysta-
 20 lizuje z methanolu a získá se 7-chlor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin ve formě zlatově
 žluté krystalické látky, teploty tání 159 až 160 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, J =
 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 3,16 (t, J =
 7,4 Hz, 2H), 1,87 (sextet, J = 7,4 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (EI) m/e 277,0441
 (277,0440 vypočteno pro C₁₃H₁₂ClN₃S).

Příklad 64

7-Methoxy-2-propylthioazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



Část A

3-Methoxyanilin (12,3 g, 0,1 mol) a diethylethoxymethylenmalonát (21,6 g, 0,1 mol) se smíchají
 a zahřívají na teplotu 120 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu
 35 místnosti a potom se umístí do vakua přes noc a získá se 28,5 g diethyl 2-[3-(methoxyanilinino)-
 methylen]malonátu ve formě oranžového oleje.

Část B

Dowtherm A (cca 200 ml) se vloží do baňky opatřené míchací tyčinkou, přívodem dusíku
 a Dean-Starkovým zachycovacím chladičem. Rozpouštědlo se zahřívá při intenzivním zpětném
 40 toku a potom se přidá 2-[3-(methoxyanilinino)methylen]malonát (20,0 g, 68 mmol). Reakční
 směs se zahřívá 0,5 hodiny a potom se hnědý roztok nechá ochladit na teplotu okolí. Vzniklá

sraženina se izoluje filtrací, promyje se acetonem a sušením na vzduchu se získá 12,5 g ethyl 4-hydroxy-7-methoxychinolin-3-karboxylátu ve formě žlutého prášku.

Část C

5

Suspenze 4-hydroxy-7-methoxychinolin-3-karboxylátu (12,0 g, 48 mmol) v 10% hydroxidu sodném ve vodě (200 ml) se zahřívá při zpětném toku 1,5 hodiny. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu okolí a potom se okyselí (pH = 3) přidáním kyseliny chlorovodíkové po kapkách. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací, promyje se dvakrát vodou a suší se přes noc ve vakuové sušárně při 80 °C a získá se 10,4 g 4-hydroxy-7-methoxychinolin-3-karboxylové kyseliny.

10

Část D

Suspenze 4-hydroxy-7-methoxychinolin-3-karboxylové kyseliny (4,0 g) v Dowthermu A (75 ml) se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Vzniklý hnědý roztok se pomalu ochladí na teplotu okolí. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a sušením ve vakuové sušárně při 80 °C po dobu 2,5 dnů se získá 3,1 7-methoxychinolin-4-olu ve formě světle hnědé pevné látky.

15

Část E

20

Směs 7-methoxychinolin-4-olu (5,0 g, 28,5 mmol) a kyseliny propionové (50 ml) se zahřívá při zpětném toku. Po kapkách se přidá kyselina dusičná (3,2 ml, 70%, 50 mmol) během 15 minut. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny a nechá se ochladit na teplotu okolí. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací, promyje se studeným ethanolem a potom hexany a sušením se získá 3,9 g 7-methoxy-3-nitrochinolin-4-olu jako šedá pevná látka.

25

Část F

7-Methoxy-3-nitrochinolin-4-ol (4,5 g, 20,4 mmol), methanol (250 ml), hydroxid amonný (5 ml) a palladium na uhlí (400 mg, 10%) se smíchá. Směs se umístí do Parrovy aparatury pod atmosférou vodíku 0,28 MPa po dobu 2 hodin. Reakční směs se filtruje. Filtrát se koncentruje ve vakuu a získá se zelená pevná látka. Tento materiál se rozpustí v methanolu (20 ml) a přidá se 1 N kyselina chlorovodíková v diethyletheru (75 ml). Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a sušením se získá 2,6 g 3-amino-7-methoxychinolin-4-olu ve formě hydrochloridu jako oranžová pevná látka.

30

35

Část G

Butyrylchlorid (0,63 ml, 6,1 mmol) se přidá po kapkách k roztoku obsahujícím 3-amino-7-methoxychinolin-4-ol hydrochlorid (1,0 g, 5,26 mmol), triethylamin (2,35 ml, 16,8 mmol), dichlormethan (30 ml) a N,N-dimethylformamid (10 ml). Reakční směs se udržuje při teplotě okolí přes noc. N,N-dimethylformamid se odstraní ve vakuu a vzniklá pevná látka se rozdělí mezi dichlormethan (100 ml) a vodu (100 ml). Organická frakce se promyje vodou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje se ve vakuu a získá se 0,86 g N-(4-hydroxy-7-methoxychinolin-3-yl)butanamidu ve formě nahnědlé pevné látky.

40

45

Část H

Pod atmosférou dusíku se zahřívá směs N-(4-hydroxy-7-methoxychinolin-3-yl)butanamidu (0,66 g, 2,54 mmol), pyridinu (20 ml) a sulfidu fosforečného (1,13 g, 2,54 mmol) při zpětném toku a potom se ochladí na teplotu místnosti. Reakční směs se filtruje. Filtrát se rozdělí mezi dichlormethan (100 ml) a nasycený hydrogenuhličitan sodný (100 ml). Vodná frakce se extrahuje dalším dichlormethanem (100 ml). Organické frakce se spojí, promyjí se vodou, suší se nad síranem hořečnatým a, filtrují a koncentrují se ve vakuu a získá se pevná látka. Tento materiál se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (15 g SiO₂, eluování směsí dichlormethanu

50

55

a methanolu 95:5) a získá se 0,45 g 7-methoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolinu jako světle žlutý prášek.

Část I

5

Za použití metody v příkladu 63, část E, se 7-methoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin (0,40 g, 1,55 mmol) oxiduje a získá se 7-methoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid ve formě oranžové pevné látky.

10 Část J

Za použití metody příkladu 63, část F reaguje N-oxid z části I s trichloracetylizokyanátem a vzniklý amid se hydrolyzuje a získá se 190 mg žádaného produktu jako ne zcela bílá pevná látka. Analytický vzorek získaný rekrystalizací z methanolu poskytuje 7-methoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4N-amin ve formě ne zcela bílých jehliček, teploty tání 152 až 154 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,11 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,85 (sextet, J = 7,4 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (EI) m/e 273,0934 (273,0936 vypočteno pro C₁₄H₁₅N₃OS).

20 Indukce interferonu (α) v lidských buňkách

Ke stanovení indukce interferonu u sloučenin podle vynálezu byl použit systém lidských krvinek in vitro. Účinnost je měřena pomocí interferonu vyloučeného do kultivačního prostředí. Interferon je měřen pomocí biologické zkoušky.

25

Příprava krvinek pro kultivaci

Veškerá krev se odebere venipunkturou do zkumavek EDTA vacutainer. Periferní mononukleární buňky (PBM) se získají pomocí separačních trubic pro buňky LeucoPREP® Brand Cel Separation Tubes (od firmy Becton Dickinson) nebo roztoku Ficoll-Paque® (od Pharmacia LKB Biotechnology Inc. Piscataway, NJ). PBM jsou suspendovány v 1x10⁶/ml v RPMI 1640 médiu (dostupné z GIBC(O), Grand Island, NY), obsahujícím 25 mM HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonová kyselina) a L-glutamin (1% penicilin-streptomycinový roztok) s 10% inaktivacním zahřátím (56 °C po dobu 30 minut) přidaným telecím zárodečným sérem. 200 μl části PBM suspenze se přidají do 96 jamek (s plochým dnem) Becton Dickinson Labware. Lincoln Park, NJ).

Příprava sloučeniny

Sloučeniny jsou rozpuštěny v ethanolu, dimethylsulfoxidu nebo ve vodní tkáňové kultuře a poté zředěny vodní tkáňovou kulturou, 0,01 N hydroxidem sodným nebo 0,01 N kyselinou chlorovodíkovou (výběr rozpouštědla bude záviset na chemických charakteristikách sloučenin, které jsou testovány). Koncentrace ethanolu nebo DMSO by neměly překročit konečnou koncentraci 1 % po přidání do kultivačních jamek. Sloučeniny jsou nejprve testovány v koncentracích v rozmezí od okolo 0,1 μg/ml do okolo 5 μg/ml. Sloučeniny, které vykazují indukci v koncentracích 0,5 mg/ml jsou poté testovány v širším koncentračním rozmezí.

Inkubace

Roztok testované sloučeniny je přidán (méně než 50 μl) do jamek, které obsahují 200 μl zředěné zdravé krve nebo PBM média. Rozpouštědlo a/nebo médium je přidáno do kontrolních jamek (jamky bez testované sloučeniny) a dále podle potřeby upraven konečný objem každé jamky na 250 μl. Misky jsou přikryty plastickými víčky, jemně vířeny a potom inkubovány po dobu 47 hodin při 37 °C s 5% atmosférou oxidu uhličitého.

Separace

- 5 Po inkubaci, misky jsou pokryty filmem parafinu a poté centrifugovány při 1000 otáčkách za minutu po dobu 10 až 15 minut při 4 °C v Damon IEC Model CRU-5000 centrifuze. Médium (okolo 200 μ l) je odstraněno ze 4 až 8 misek a vloženo do 2 sterilních ledových nádob. Vzorky jsou udržovány při -70 °C až do analýzy.

Analýza/výpočet na interferon

- 10 Interferon se stanovuje biologickým stanovením za použití buněk z humánního plicního karcinomu A549, které byly vyprovokovány pomocí viru encephalomyocarditis. Podrobnosti tohoto biologického stanovení jsou uvedeny v G. L. Brennan a L. H. Kronenberg „Automated Bioassay of Interferons in Micro-test Plates“ Biotechniques, červenec/červenec; 78, 1983. Tento postup
- 15 lze v krátkosti popsat takto: Zředěné interferonové vzorky a buňky A549 se inkubují 12 až 24 hodin při 37 °C. Inkubované buňky se infikují inokulem viru encephalomyocarditis. Infikované buňky se inkubují další období při 37 °C a potom se kvantitativně vyhodnotí virový cytopa-
toický účinek. Virový cytopa-
toický účinek se kvantifikuje obarvením vzorku a následným
spektrofotometrickým měřením absorbance. Výsledky jsou vyjádřeny v hodnotách referenční
- 20 hodnoty interferonu (α) na mililitr a jsou vztaženy na hodnotu získanou pro standard NIH HU IF-L. Interferon se identifikuje v podstatě jako všechen interferon (α) pomocí šachovnicových neutralizačních stanovení proti králičímu anti-humánnímu interferonu (α) a kozímu anti-humánnímu interferonu (α) za použití monovrstev A549, provokovaných virem encefalomyokarditis.
- 25 V tabulce uvedené dále „+“ indikuje, že sloučenina indukovala interferon v přesné koncentraci, „-“, indikuje, že sloučenina neindukovala indikovaný interferon v přesné koncentraci a „ $\pm$ “ indikuje, že výsledky byly stejné při přesné koncentraci.

Indukce interferonu (α) v lidských buňkách											
Příklad	Koncentrace dávky ($\mu\text{g/ml}$)										
	0,01	0,05	0,10	0,50	1,0	5,0	10,0	25,0	50,0		
2	-	-	±	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
4	-	-	-	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
5	-	-	-	-	+	+	+	+	+		
8	-	-	-	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
12	-	+	+	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
14	-	-	-	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
16	-	-	-	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
18	-	-	+	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
20	-	-	-	-	-	+	+	+	+		
22	-	-	-	-	-	-	+	+	+		
24	-	-	-	-	-	-	+	+	+		
26	-	-	-	-	-	+	+	+	+		
28	-	-	-	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
30	-	-	-	-	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
32	-	-	±	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
34	-	-	-	-	-	-	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		

Indukce interferonu (α) v lidských buňkách											
Příklad	Koncentrace dávky ($\mu\text{g/ml}$)										
	0,01	0,05	0,10	0,50	1,0	5,0	10,0	25,0	50,0		
36	-	-	-	-	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
37	-	-	-	-	-	-	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
38	-	-	-	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
39	-	-	+	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
41	+	+	+	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
42	-	-	-	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
43	-	+	+	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
44	neprovedeno	neprovedeno	-	-	-	+	+	+	+		
45	-	+	+	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
46	-	+	+	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
47	-	+	+	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
48	-	-	-	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
49	-	-	-	+	+	+	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno		
50	neprovedeno	neprovedeno	-	+	+	+	+	+	+		
53	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
54	-	-	-	-	-	-	-	+	+		

Indukce cytokinu v lidských buňkách

- 5 Ke stanovení indukce cytokinu u sloučenin podle vynálezu byl použit systém lidských krvinek in vitro. Účinnost je měřena pomocí interferonu (α) a faktoru nekrózy nádorů (α) (IFN, resp. TNF) vylučovaných do kultivačního prostředí jak popsal Testerman a kol. v „Cytokine Induction by Immunomodulators Imiquimod a S-27609“, Journal of Leukocyte Biology, 58, 365–372 (září 1995).

10

Příprava krvinek pro kultivaci

- Veškerá krev se odebere venipunkturou do zkumavek EDTA vacutainer. Periferní mononukleární buňky (PBMC) se separují z celkové krve centrifugací za použití Histopaque®-1077 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO). PBMC jsou suspendovány v $3-4 \times 10^6$ /ml v RPMI 1640 médiu obsahující 10% zárodečné telecí sérum, 2 mM L-glutaminu a 1% roztok penicilin/streptomycin (kompletní RPMI). PBMC suspenze se přidá do 48 jamek s plochým dnem se sterilní tkání (Costar, Cambridge, MA nebo Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ), obsahující stejný objem RPMI kompletního média obsahujícího testovanou sloučeninu.

20

Příprava sloučeniny

- Sloučeniny jsou rozpuštěny v dimethylsulfoxidu. Koncentrace DMSO by neměly překročit konečnou koncentraci 1 % po přidání do kultivačních jamek. Sloučeniny jsou obecně testovány v koncentracích v rozmezí od okolo 0,12 do 30 μ M.

25

Inkubace

- Roztok testované sloučeniny je přidán při 60 μ M do první jamky obsahující kompletní RPMI a provedou se 3 následná ředění. Potom se PBMC suspenze přidá do každé jamky ve stejném objemu obsahující koncentrace v žádaném rozsahu (0,12 až 30 μ M). Konečná koncentrace PBMC suspenze je $1,5-2 \times 10^6$ buněk/ml. Misky jsou přikryty plastickými víčky, jemně vířeny a potom inkubovány po dobu 18 až 24 hodin při 37 °C s 5% atmosférou oxidu uhličitého.

30

35 Separace

- Po inkubaci jsou misky centrifugovány při 1000 otáčkách za minutu (cca 200xg) po dobu 5 až 10 minut při 4 °C. Buněčný kulturní supernatant se odstraní sterilní polypropylenovou pipetou a přenesení se do sterilních polypropylenových zkumavek. Vzorky se udržují při -30 až 70 °C do analýzy. Vzorky se analyzují na interferon (α) buď zkouškou ELISA, nebo biozkouškou a na faktor nekrózy nádorů (α) za použití ELISA.

40

Analýza/výpočet na interferon

- 45 Interferon se stanovuje biologickým stanovením za použití buněk z humánního plicního karcinomu A549, které byly vyprovokovány pomocí viru encephalomyocarditis. Podrobnosti tohoto biologického stanovení jsou uvedeny v G. L. Brennan a L. H. Kronenberg „Automated Bioassay of Interferons in Micro-test Plates“ Biotechniques, červen/červenec; 78, 1983. Tento postup lze v krátkosti popsat takto: Zředěné interferonové vzorky a buňky A549 se inkubují 24 hodin při 37 °C. Inkubované buňky se infikují inokulem viru encephalomyocarditis. Infikované buňky se inkubují dalších 24 hodin při 37 °C a potom se kvantitativně vyhodnotí virový cytopatoický účinek. Virový cytopatoický účinek se kvantifikuje obarvením vzorku krystalickou violetí a následným vizuálním hodnocením misek. Výsledky jsou vyjádřeny v hodnotách referenční

50

hodnoty interferonu (α) na mililitr a jsou vztaženy na hodnotu získanou pro standard NIH HU IF-L.

Analýza interferonu (α) a faktoru nekrózy nádorů (α) za použití ELISA

5

Koncentrace interferonu (α) se určí ELISA za použití soupravy od PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ podle manuálu.

10

Koncentrace faktoru nekrózy nádorů (α) (TNF) se stanoví za použití soupravy ELISA dostupná od Genzyme, Cambridge, MA; R and D Systems, Minneapolis, MN; nebo Pharmingen, San Diego, CA, podle manuálu.

15

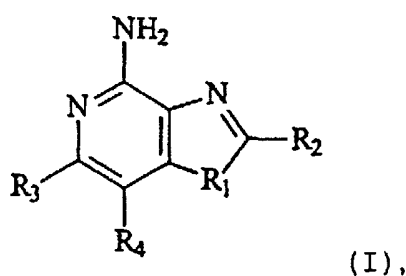
V tabulce uvedené dále „+“ indikuje, že sloučenina indukovala cytokin v přesné koncentraci, „-“, indikuje, že sloučenina neindukovala indikovaný cytokin v přesné koncentraci a „±“ indikuje, že výsledky byly stejné při přesné koncentraci.

Indukce cytokinu v lidských buňkách																
Příklad	Indukce interferonu (α)								Indukce faktoru nekrozy nádorů							
	Koncentrace dávky (μ M)								Koncentrace dávky (μ M)							
	0,12	0,37	1,11	3,33	10	30	0,12	0,37	1,11	3,33	10	30	0,12	0,37	1,11	3,33
12	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58	-	-	-	-	±	±	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
60	-	-	-	-	-	-	-	±	+	+	+	+	+	+	+	+
62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
64	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Předkládaný vynález je popsán s odkazy na některý výhodná provedení. Shora uvedený popis a příklady jsou uvedeny pouze pro objasnění a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu. Je zřejmé, že odborník může provést změny k popsáným provedením, aniž by narušil myšlenku a rozsah vynálezu, který je dán nároky, které následují.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje terapeuticky účinné množství thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminu nebo jeho analogu obecného vzorce I



kde:

R_1 se zvolí ze skupiny zahrnující atom kyslíku a atom síry;

R_2 se zvolí ze skupiny zahrnující

–atom vodíku;

–alkylovou skupinu obsahující 1 až 20 atomů uhlíku;

–alkyl-OH, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;

–halogenalkylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;

–alkenylovou skupinu obsahující 2 až 20 atomů uhlíku;

–alkyl-X-alkylovou skupinu, kde alkylové zbytky obsahují 1 až 20 atomů uhlíku;

–alkyl-X-alkenylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku;

–alkenyl-X-alkylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku;

–alkenyl-X-alkenylovou skupinu, kde alkenylové zbytky obsahují 2 až 20 atomů uhlíku;

–alkyl-N(R_5)₂, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;

–alkyl-N₃, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;

- alkyl–O–C(O)–N(R₅)₂, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- 5 –heterocyklickou skupinu, kterou je 5členný až 6členný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy zvolené z množiny sestávající z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku;
- 10 –alkyl–X–heterocyklickou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a heterocyklická skupina má výše definovaný význam;
- 15 –alkenyl–X–heterocyklickou skupinu, kde alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku a heterocyklická skupina má výše definovaný význam;
- 20 –arylovou skupinu, kterou je fenylová skupina, indenylová skupina, bifenylová skupina nebo fluorenylová skupina;
- 25 –alkyl–X–arylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a arylová skupina má výše definovaný význam;
- 30 –alkenyl–X–arylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a arylová skupina má výše definovaný význam;
- 35 –heteroarylovou skupinu, kterou je furylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, chinolinylová skupina, tetrazolylová skupina nebo imidazoskupina;
- 40 –alkyl–X–heteroarylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a heteroarylová skupina má výše definovaný význam; a
- 45 –alkenyl–X–heteroarylovou skupinu, kde alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku a heteroarylová skupina má výše definovaný význam;

R₃ a R₄ jsou každé nezávisle:

- 35 –atom vodíku;
- 40 –X–alkylová skupina obsahující 1 až 20 atomů uhlíku;
- 45 –atom halogenu;
- 50 –halogenalkylová skupina, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- 55 –N(R₅)₂;
- 60 nebo společně R₃ a R₄ tvoří kondenzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový nebo heterocyklický kruh; přičemž

každý kruh nebo kruhový systém je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-
 skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu, aminoskupiny, C₁₋₄alkylaminoskupiny,
 50 diC₁₋₄alkylaminoskupiny, hydroxyskupiny, alkoxy-methylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku
 v alkoxyzbytku a trifluormethylové skupiny;

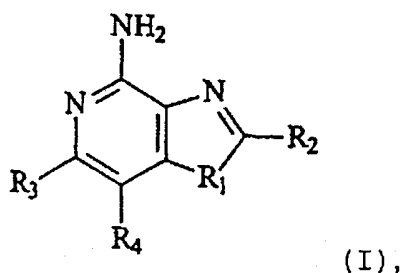
X se zvolí ze skupiny, která zahrnuje –O–, –S–, –NR₅–, –C(O)–, –C(O)O–, –OC(O)– a vazbu;
 a

55

každé R_5 je nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku;

nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 pro indukci biosyntézy cytokinu u savce.
3. Farmaceutický prostředek pro indukci biosyntézy cytokinu u savce podle nároku 2, kde cytokin zahrnuje IFN- α .
4. Farmaceutický prostředek pro indukci biosyntézy cytokinu u savce podle nároku 2, kde cytokin zahrnuje TNF- α .
5. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 pro léčbu virového a nádorového onemocnění u savce.
6. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 5 ve formě pro topické podání.
7. Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy obecného vzorce I



kde:

R_1 se zvolí ze skupiny zahrnující atom kyslíku a atom síry;

R_2 se zvolí ze skupiny zahrnující

25

–atom vodíku;

–alkylovou skupinu obsahující 1 až 20 atomů uhlíku;

30

–alkyl-OH, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;

–halogenalkylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;

–alkenylovou skupinu obsahující 2 až 20 atomů uhlíku;

35

–alkyl-X-alkylovou skupinu, kde alkylové zbytky obsahují 1 až 20 atomů uhlíku;

–alkyl-X-alkenylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku;

40

–alkenyl-X-alkylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku;

–alkenyl-X-alkenylovou skupinu, kde alkenylové zbytky obsahují 2 až 20 atomů uhlíku;

- alkyl–N(R₅)₂, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
 - alkyl–N₃, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
 - alkyl–O–C(O)–N(R₅)₂, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
 - heterocyklickou skupinu, kterou je 5členný až 6–členný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy zvolené z množiny sestávající z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku;
 - alkyl–X–heterocyklickou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a heterocyklická skupina má výše definovaný význam;
 - alkenyl–X–heterocyklickou skupinu, kde alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku a heterocyklická skupina má výše definovaný význam;
 - arylovou skupinu, kterou je fenylová skupina, indenyllová skupina, bifenylová skupina nebo fluorenylová skupina;
 - alkyl–X–arylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a arylová skupina má výše definovaný význam;
 - alkenyl–X–arylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a arylová skupina má výše definovaný význam;
 - heteroarylovou skupinu, kterou je furylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, chinolinylová skupina, tetrazolylová skupina nebo imidazoskupina;
 - alkyl–X–heteroarylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a heteroarylová skupina má výše definovaný význam; a
 - alkenyl–X–heteroarylovou skupinu, kde alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku a heteroarylová skupina má výše definovaný význam;
- R₃ a R₄ jsou každé nezávisle:
- atom vodíku;
 - X–alkylová skupina obsahující 1 až 20 atomů uhlíku;
 - atom halogenu;
 - halogenalkylová skupina, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
 - N(R₅)₂;

nebo společně R₃ a R₄ tvoří kondenzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový nebo heterocyklický kruh; přičemž

každý kruh nebo kruhový systém je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu, aminoskupiny, C₁₋₄alkylaminoskupiny, diC₁₋₄alkylaminoskupiny, hydroxyskupiny, alkoxy-methylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyzbytku a trifluormethylové skupiny;

X se zvolí ze skupiny, která zahrnuje $-O-$, $-S-$, $-NR_5-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$ a vazbu;
a

- 5 každé R_3 je nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku; s tím, že když R_1 je síra, R_3 není $-NH_2$;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

- 10 8. Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy podle nároku 7 obecného vzorce I, kde R_1 je kyslík nebo síra.

9. Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy podle nároku 7 obecného vzorce I, kde R_3 a R_4 spolu tvoří substituovaný nebo nesubstituovaný benzenový kruh.

- 15 10. Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy podle nároku 8 obecného vzorce I, kde R_3 a R_4 spolu tvoří substituovaný nebo nesubstituovaný benzenový kruh.

- 20 11. Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy podle nároku 7 obecného vzorce I, kde R_3 a R_4 spolu tvoří substituovaný nebo nesubstituovaný pyridinový kruh.

12. Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy podle nároku 8 obecného vzorce I, kde R_3 a R_4 spolu tvoří substituovaný nebo nesubstituovaný pyridinový kruh.

- 25 13. Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy podle nároku 7 obecného vzorce I, kde R_2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku.

14. Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy podle nároku 8 obecného vzorce I, kde R_2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku.

- 30 15. Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy podle nároku 7 obecného vzorce I, kde R_1 je atom síry.

- 35 16. Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy podle nároku 15 obecného vzorce I, kde R_3 a R_4 spolu tvoří substituovaný nebo nesubstituovaný benzenový kruh.

17. Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy podle nároku 16 obecného vzorce I, kde R_2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku.

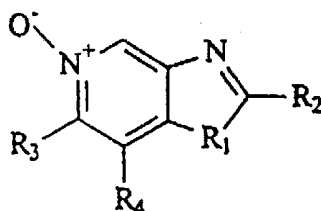
- 40 18. Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy podle nároku 16 obecného vzorce I, kde R_2 je n-propyl.

19. Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy podle nároku 18, kterým je 2-n-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

- 45 20. Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy podle nároku 7, zvolené z množiny zahrnující:

- 50 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
2-pentylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
2-butylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;

- 2-(1-methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 2-(2-fenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 2-(2-fenyl-1-ethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 2-(4-aminothiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-1,1-dimethylethylkarbamát;
 2-(ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 2-(methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 2-(2-methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 2-benzylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 8-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 (4-aminothiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)methanol;
 2-methyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 2-ethyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 2-butyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4,8-diamin;
 2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 8-brom-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 7-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 2-butyl-7-methyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 7-methyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 7-fluor-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 7-fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 2-propyl-7-(trifluormethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 2-(4-morfolino)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 2-(1-pyrrolidino)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 2-butylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridin-4-amin;
 2-propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridin-4-amin;
 7-chlor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
 7-methoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin;
- a jejich farmaceuticky přijatelné soli, zejména hydrochloridové soli.
- 21.** Thiazolo- a oxazolo[4,5-c]chinolin-4-aminy a jejich analogy podle nároku 7 obecného vzorce I, pro použití jako léčivo.
- 22.** Thiazolo- a oxazolo-5N-oxid obecného vzorce II



(II),

kde:

R₁ se zvolí ze skupiny zahrnující atom kyslíku a atom síry;

R₂ se zvolí ze skupiny zahrnující

- atom vodíku;
- 5 –alkylovou skupinu obsahující 1 až 20 atomů uhlíku;
- alkyl–OH, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- halogenalkylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- 10 –alkenylovou skupinu obsahující 2 až 20 atomů uhlíku;
- alkyl–X–alkylovou skupinu, kde alkylové zbytky obsahují 1 až 20 atomů uhlíku;
- alkyl–X–alkenylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a alke-
15 nylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku;
- alkenyl–X–alkylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a alke-
nylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku;
- 20 –alkenyl–X–alkenylovou skupinu, kde alkenylové zbytky obsahují 2 až 20 atomů uhlíku;
- alkyl–N(R₅)₂, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- alkyl–N₃, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- 25 –alkyl–O–C(O)–N(R₅)₂, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku;
- heterocyklickou skupinu, kterou je 5členný až 6členný heterocyklický kruh obsahující
jeden nebo dva heteroatomy zvolené z množiny sestávající z atomu kyslíku, atomu síry
30 a atomu dusíku;
- alkyl–X–heterocyklickou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku
a heterocyklická skupina má výše definovaný význam;
- 35 –alkenyl–X–heterocyklickou skupinu, kde alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku
a heterocyklická skupina má výše definovaný význam;
- arylovou skupinu, kterou je fenylová skupina, indenyllová skupina, bifenyllová skupina
nebo fluorenylová skupina;
- 40 –alkyl–X–arylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a arylová
skupina má výše definovaný význam;
- alkenyl–X–arylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku a arylová
45 skupina má výše definovaný význam;
- heteroarylovou skupinu, kterou je furylová skupina, thienyllová skupina, pyridyllová skupi-
na, chinolinylová skupina, tetrazolylová skupina nebo imidazoskupina;
- 50 –alkyl–X–heteroarylovou skupinu, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku
a heteroarylová skupina má výše definovaný význam; a
- alkenyl–X–heteroarylovou skupinu, kde alkenylový zbytek obsahuje 2 až 20 atomů uhlíku
a heteroarylová skupina má výše definovaný význam;
- 55

$-\text{SO}_2\text{CH}_3$; a $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})-\text{CH}_3$;

R_3 a R_4 jsou každé nezávisle:

5 $-\text{atom vodíku}$;

$-\text{X-alkylová skupina obsahující 1 až 20 atomů uhlíku}$;

$-\text{atom halogenu}$;

10

$-\text{halogenalkylová skupina, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku}$;

$-\text{N}(\text{R}_5)_2$;

15 nebo společně R_3 a R_4 tvoří kondenzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový nebo heterocyklický kruh; přičemž

každý kruh nebo kruhový systém je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-
20 skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu, aminoskupiny, C_{1-4} alkylaminoskupiny, diC_{1-4} alkylaminoskupiny, hydroxyskupiny, alkoxymethylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyzbytku a trifluormethylové skupiny;

25 X se zvolí ze skupiny, která zahrnuje $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}_5-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$ a vazbu;
a

každé R_5 je nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku;

30 jako meziprodukt pro přípravu thiazolosloučeniny nebo oxazolosloučeniny obecného vzorce I podle nároku 7.

23. Thiazolo- nebo oxazolo-5N-oxid podle nároku 23 ze souboru, který zahrnuje

35 2-methylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid;
2-ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid;
2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid;
2-pentylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid;
2-butylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid;
2-(1-methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid;
40 2-(2-fenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid;
2-fenylethylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid;
2-methyl-1-thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl-2-propanol-5N-oxid;
2-(ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid;
2-(methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid;
45 2-(2-methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid;
2-benzylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid;
8-methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid; a
2-butyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid.

50

Konec dokumentu
