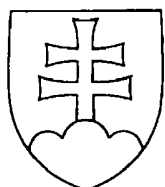


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 6. 2. 2001
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 2000-31270
2000-277507
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 9. 2. 2000
13. 9. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: JP, JP
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 4. 3. 2003
Vestník ÚPV SR č.: 3/2003
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/JP01/00816
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO01/58900

(11), (21) Číslo dokumentu:

1120-2002

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C07D471/04,
A61K 31/437,
A61P 3/10,
A61P 11/06,
A61P 17/00,
A61P 25/00,
A61P 29/00,
A61P 31/04,
A61P 37/06,
A61P 37/08,
A61P 43/00

(71) Prihlasovateľ: Hokuriku Seiyaku Co., Ltd., Katsuyama-shi, Fukui, JP;

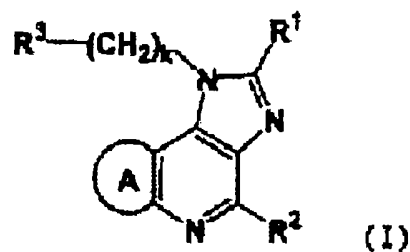
(72) Pôvodca: Kato Hideo, Katsuyama-shi, Fukui, JP;
Sakaguchi Jun, Katsuyama-shi, Fukui, JP;
Izumi Tomoyuki, Katsuyama-shi, Fukui, JP;
Kato Ken-ichi, Katsuyama-shi, Fukui, JP;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov Deriváty 1H-imidazopyridínu

(57) Anotácia:

Je opísaný 1H-imidazopyridinový derivát predstavovaný nasledujúcim obecným vzorcom (I) alebo jeho sol' majúci inhibičnú aktivitu voči tvorbe cytokínu, kde R¹ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu alebo arylovú skupinu; R² znamená cykloalkylovú skupinu, alkylovú skupinu, arylovú skupinu, kyanoskupinu, merkaptoskupinu, karboxylovú skupinu alebo karbamoylovú skupinu; kruh A znamená homocyklický alebo heterocyklický kruh; R³ znamená aminoskupinu alebo nasýtenú heterocyklickú skupinu obsahujúcu dusík; a k znamená celé číslo od 0 do 3; s podmienkou, že zlúčenina, kde R³ znamená nasýtenú heterocyklickú skupinu a R² je nesubstituovaná alkylová skupina, je vylúčená.



Deriváty 1H-imidazopyridínu

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových derivátov 1H-imidazopyridínu alebo ich solí, ktoré sú účinnými inhibítormi tvorby TNF ("tumor necrosis faktor") alebo interleukínu-1 (IL-1) a sú vhodné ako aktívne zložky liečiv.

Doterajší stav techniky

Sú známe určité 1H-imidazochinolínové zlúčeniny, analogické so zlúčeninami podľa vynálezu. Napríklad v Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 11, str. 87 (1968) je uvedený 1-(2-piperidinoetyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolín, v japonskej patentovej prihláške bez prieskumu (KOKAI) č. Sho 60-123488/1985 je popísaný 1-izobutyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-4-amín (obecný názov: imiquimod) ako zlúčenina majúca protivírusové účinky a v maďarskej patentovej publikácii č. 34479 (patent č. 190109) je uvedený 1-(2-dietylaminoetyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolín ako zlúčenina majúca analgetické a antikonvulzívne účinky. Jednako len, dosiaľ nie sú popísané 1H-imidazopyridínové deriváty, ako sú zlúčeniny podľa vynálezu.

Vyššie uvedený imiquimod má, ako je popísané v Journal of Interferon Research, Vol. 14, str. 81 (1994) indukčný účinok na niekoľko druhov cytokínov, ako je interferón (IFN), TNF, IL-1 a podobné. Ďalej, ako zlúčeniny majúce TNF-indukčnú aktivitu sa uvádzajú imidazonaftyloidínové deriváty vo WO 99/29693 a japonskej patentovej prihláške bez prieskumu (KOKAI) č. Hei 11-80156/1999 uvádza imidazopyridínové

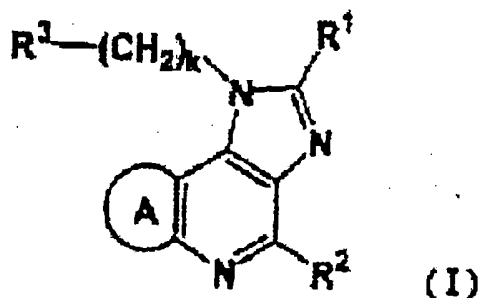
deriváty. Jednak len deriváty 1H-imidazopyridínu alebo deriváty 1H-imidazochinolínu majúce inhibičný účinok na tvorbu TNF alebo IL-1, teda aktivitu celkom opačnú ako sa popisuje v doterajších prácach týkajúcich sa tohto odboru, nie sú doteraz známe.

Podstata vynálezu

Cieľom predkladaného vynálezu je poskytnúť nové zlúčeniny, ktoré majú vynikajúce inhibičné účinky voči tvorbe cytokínov ako je TNF a IL-1 a podobne a ktoré majú vhodné použitie ako liečiva.

Autori vynálezu previedli s cieľom dosiahnuť vyššie uvedeného rozsiahle štúdie. Ich výsledkom a dosiahnutie uvedeného cieľa sú nové 1H-imidazopyridínové deriváty majúce vynikajúce inhibičné účinky voči tvorbe TNF alebo IL-1.

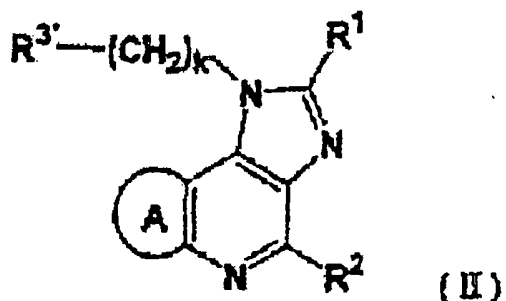
Vynález sa týka nových 1H-imidazopyridínových derivátov znázornených nasledujúcim obecným vzorcom I alebo ich solí:



kde R¹ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná alebo arylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná; R² znamená cykloalkylovú skupinu, ktorá môže

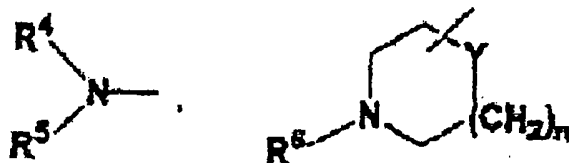
byť substituovaná, alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, arylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, kyanoskupinu, merkaptoskupinu, karboxylovú skupinu alebo karbamoylovú skupinu; kruh A znamená homocyklický alebo heterocyklický kruh, ktorý môže byť substituovaný; R^3 znamená aminoskupinu, ktorá môže byť substituovaná alebo nasýtenú heterocyklickú skupinu obsahujúcu dusík, ktorá môže byť substituovaná; a k znamená celé číslo od 0 do 3; s podmienkou, že zlúčenina, kde R^3 znamená nasýtenú heterocyklickú skupinu, ktorá môže byť substituovaná a R^2 je nesubstituovaná alkylová skupina, je vylúčená.

Podľa výhodného prevedenia vynálezu predkladaný vynález poskytuje nové 1H-imidazopyridinové deriváty predstavované nasledujúcim obecným vzorcom II alebo ich soli:

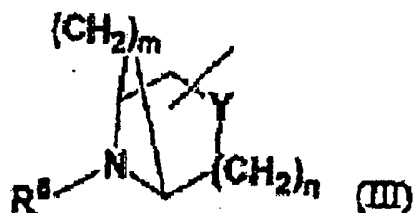


kde R^1 , R^2 , kruh A a k majú rovnaké významy, ako je uvedené zhora;

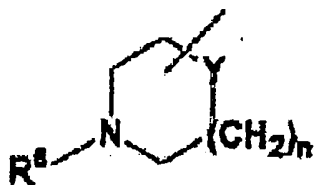
R^3 znamená skupinu predstavovanú nasledujúcim obecným vzorcom III



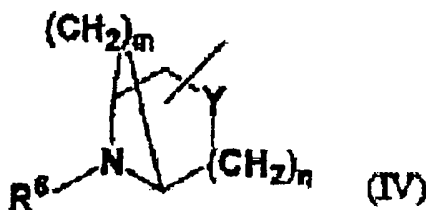
alebo



kde R^4 , R^5 , R^6 môžu byť rovnaké alebo rôzne a predstavujú atóm vodíka, alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, benzylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, trifenylmetylovú skupinu, acylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, alkoxykarbonylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, benzyloxykarbonylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, tiokarbamoylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, alkánsulfonylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, benzénsulfonylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, amidinovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná; Y znamená atóm kyslíka, atóm síry, atóm dusíka, skupinu predstavovanú CH_2 , CH , alebo NH alebo jednoduchú väzbu; a m a n môžu byť rovnaké alebo rôzne a predstavujú celé číslo od 0 do 2, s podmienkou, že keď R^3 znamená skupinu predstavovanú nasledujúcim obecným vzorcom IV:



alebo



R^2 neznamená nesubstituovanú alkylovú skupinu. Zlúčeniny

predstavované zhora uvedeným obecným vzorcom II spadajú do rozsahu zhora uvedeného obecného vzorca I, tzn. sú charakterizované, že majú, ako R^3 v zhora uvedenom obecnom vzorci I aminoskupinu, ktorá môže mať špecifický substituent alebo nasýtenú heterocyklickú skupinu, ktorá môže mať špecifický substituent predstavovaný $R^{3'}$.

Podľa ďalšieho výhodného prevedenia predkladaného vynálezu sú poskytnuté zlúčeniny alebo ich soli, predstavované zhora uvedeným obecným vzorcom I a II, kde kruh A je benzénový kruh, ktorý môže byť substituovaný alebo tiofénový kruh, ktorý môže byť substituovaný.

Podľa ďalšieho výhodného prevedenia sú poskytované zlúčeniny alebo ich soli, predstavované zhora uvedeným obecným vzorcom I a II, kde R^2 je trifluórmetylová skupina.

Ďalším aspektom vynálezu je, že poskytuje liečivo, obsahujúce ako účinnú zložku zlúčeninu vyššie uvedeného obecného vzorca I alebo II alebo ich farmakologicky prijateľnú soľ. Uvedené liečivo je vhodné pre prevenciu alebo terapeutickú liečbu chorôb cicavcov, vrátane ľudí, ktoré sú sprostredkované cytokínom, ako TNF, IL-1 a ktoré zahŕňujú chronické zápalové ochorenia (napríklad reumatickú artritídu, osteoartritídu a podobne), alergickú rinitídu, atopickú dermatitídu, kontaktnú dermatitídu, žihľavku, ekzém, svrbenie kože, prurigo, astmu, sepsiu, septický šok, rôzne autoimúnne choroby [ako sú autoimúnne choroby krvi (napríklad hemolytická anémia, anaplastická anémia, idiopatická trombocytémia atď.), autoimúnne črevné choroby (ako je napríklad Crohnova choroba atď.), autoimúnna korneitída (napríklad keratokonjunktivitis sicca, tzn. jarný katar atď.), endokrinná oftalmopatia, Gravesova choroba, sarkoidný granulóm, roztrúsená skleróza, systémový

erytematodes, polychondritída, pachydermia, aktívna chronická hepatitída, myasténia gravis, psoriáza, intersticinálna pulmonárna fibróza a podobne], diabetes, kachexia pri zhubnom nádorovom ochorení, kachexia pri infekciách HIV a podobne.

Podľa ďalšieho aspektu vynález poskytuje inhibítor proti tvorbe cytokínu, ktorý obsahuje zlúčeninu predstavovanú zhora uvedeným obecným vzorcom I alebo II alebo ich farmaceuticky prijateľnou soľou ako aktívnu zložku. Vo výhodnom prevedení je poskytnutý inhibítor proti TNF alebo IL-1.

Podľa ďalšieho aspektu predkladaný vynález poskytuje použitie zlúčeniny obecného vzorca I alebo II alebo jej farmakologicky prijateľnej soli pre prípravu vyššie uvedeného liečiva; a spôsob preventívnej alebo terapeutickú liečby chorôb, na ktorých sa podieľajú cytokíny, ktorý zahŕňa stupeň podávania preventívnej alebo terapeuticky účinnej dávky zlúčeniny obecného vzorca I alebo II alebo jej farmakologicky prijateľnej soli cicavcovi, vrátane človeku.

Najvhodnejší spôsob prevedenia vynálezu

Nižšie je uvedený špecifický popis vyššie uvedených zlúčenín obecných vzorcov I a II. V zhora uvedených obecných vzorcoch I a II, zahŕňujú príklady alkylových skupín vo význame R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a R^6 , definované ako alkylové skupiny, ktoré môžu byť substituované, napríklad metylovou skupinou, etylovou skupinou, n-propylovou skupinou, izopropylovou skupinou, n-butylovou skupinou, izobutylovou skupinou, sek-butylovou skupinou, terc-butylovou skupinou, n-pentylovou skupinou, izopentylovou skupinou, neopentylovou skupinou, n-hexylovou skupinou, a podobne.

Príklady cykloalkylových skupín predstavovaných R^1 a R^2 definovaných ako cykloalkylová skupina, ktorá môže byť substituovaná, zahŕňujú napríklad cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, cykloheptylovú skupinu, a podobne. Príklady arylových skupín predstavovaných R^1 a R^2 , definovaných ako arylová skupina, ktorá môže byť substituovaná, zahŕňujú napríklad fenylovú skupinu, 2-pyridylovú skupinu, 3-pyridylovú skupinu, 4-pyridylovú skupinu, 3-pyridazinylovú skupinu, 4-pyridazinylovú skupinu, 2-pyrimidinylovú skupinu, 4-pyrimidinylovú skupinu, 5-pyrimidinylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, 2-furylovú skupinu, 3-furylovú skupinu, 2-tienylovú skupinu, 3-tienylovú skupinu, 1-pyrrolylovú skupinu, 2-pyrrolylovú skupinu, 3-pyrrolylovú skupinu, 1-imidazolylovú skupinu, 2-imidazolylovú skupinu, 4-imidazolylovú skupinu, 1-pyrazolylovú skupinu, 3-pyrazolylovú skupinu, 4-pyrazolylovú skupinu, 2-oxazolylovú skupinu, 4-oxazolylovú skupinu, 3-izoxazolylovú skupinu, 4-izoxazolylovú skupinu, 5-izoxazolylovú skupinu, 2-tiazolylovú skupinu, 4-tiazolylovú skupinu, 5-tiazolylovú skupinu, 3-izotiazolylovú skupinu, 4-izotiazolylovú skupinu, 5-izotiazolylovú skupinu, 1,2,3-triazol-1-yl-ovú skupinu, 1,2,3-triazol-4-yl-ovú skupinu, 1,2,3-triazol-5-yl-ovú skupinu, 1,2,4-triazol-1-yl-ovú skupinu, 1,2,4-triazol-3-yl-ovú skupinu, 1,2,4-triazol-5-yl-ovú skupinu, 1-tetrazolyl-ovú skupinu, 5-tetrazolylovou skupinu, 1,2,5-tiadiazol-3-yl-ovú skupinu, 1-naftylovú skupinu, 2-naftylovú skupinu, 2-chinolylovú skupinu, 3-chinolylovú skupinu, 4-chinolylovú skupinu, 1-indolylovú skupinu, 2-indolylovú skupinu, 3-indolylovú skupinu a podobne.

Príklady homocyklického alebo heterocyklického kruhu predstavovaného kruhom A zhora uvedených obecných vzorcov I a II, definovanom ako homocyklický alebo heterocyklický kruh,

ktorý môže byť substituovaný, zahŕňujú napríklad benzénový kruh, cyklopenténový kruh, cyklohexénový kruh, cyklohepténový kruh, cyklookténový kruh, cykloheptadiénový kruh, tiofénový kruh, furánový kruh, pyridínový kruh, pyrazínový kruh, pyrimidínový kruh, pyrrolový kruh, tiazolový kruh, oxazolový kruh, azepínový kruh, naftalénový kruh, chinolínový kruh a podobne. Ako výhodný kruh sa uvádza benzénový kruh, tiofénový kruh alebo podobne.

Nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca dusík, predstavovaná R^3 v zhora uvedenom obecnom vzorci I, ktorá môže byť substituovaná, zahŕňa skupinu, kde R^3 v zhora uvedenom obecnom vzorci II je nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca dusík, predstavovaná obecným vzorcom IV, ktorá môže byť substituovaná. Nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca dusík zahŕňa skupiny, ktoré majú jeden alebo viacej atómov dusíka ako súčasť kruhu, a ďalej prípadne majúci jeden alebo viacej atómov kyslíka alebo síry ako súčasť kruhu. Príklady zahŕňujú 1-aziridinylovú skupinu, 2-aziridinylovú skupinu, 1-azetidinylovú skupinu, 2-azetidinylovú skupinu, 3-azetidinylovú skupinu, 1-pyrrolidinylovú skupinu, 2-pyrrolidinylovú skupinu, 3-pyrrolidinylovú skupinu, pyrazolidinylovú skupinu, imidazolidinylovú skupinu, piperidinovú skupinu, 2-piperidylovú skupinu, 3-piperidylovú skupinu, 4-piperidylovú skupinu, 1-piperazinylovú skupinu, 2-piperazinylovú skupinu, hexahydro-1,2-diazín-3-ylovú skupinu, hexahydro-1,3-diazín-2-ylovú skupinu, hexahydro-1H-azepín-1-ylovú skupinu, hexahydro-1H-azepín-2-ylovú skupinu, hexahydro-1H-azepín-3-ylovú skupinu, hexahydro-1H-azepín-4-ylovú skupinu, hexahydro-1H-1,4-diazepín-1-ylovú skupinu, hexahydro-1H-1,4-diazepín-2-ylovú skupinu, hexahydro-1H-1,4-diazepín-5-ylovú skupinu, hexahydro-1H-1,4-diazepín-6-ylovú skupinu, 2-morfolinylovú skupinu, 3-morfolinylovú skupinu, morfolinovú skupinu, 2-tiomorfolinylovú skupinu, 3-tiomorfolinylovú

skupinu, 4-tiomorfolinylovú skupinu, 3-oxazolidinylovú skupinu, 3-izoxazolidinylovú skupinu, 3-tiazolidinylovú skupinu, 3-izotiazolidinylovú skupinu, tetrahydro-1,2,4-oxadiazol-3-ylovú skupinu, tetrahydro-1,2,5-oxadiazol-3-ylovú skupinu, 1,2,3-triazolidinyl-4-ylovú skupinu, 1,2,4-triazolidín-3-ylovú skupinu, 1,2,3-triazolidín-4-ylovú skupinu, 1,2,4-triazolidín-3-ylovú skupinu, tetrahydro-1,2,4-tiadiazol-3-ylovú skupinu, 1,2,5-tiadiazolín-3-ylovú skupinu, dekahydrochinolylovú skupinu, 8-azabicyklo[3.2.1]oktán-3-ylovú skupinu, 9-azabicyklo[3.3.1]nonán-3-ylovú skupinu a podobne, pričom výhodné skupiny zahŕňujú napríklad 3-piperidylovú skupinu, 4-piperidylovú skupinu, 1-piperazinylovú skupinu, 2-piperazinylovú skupinu, 3-pyrrolidinylovú skupinu, 2-azetidinylovú skupinu, 3-azetidinylovú skupinu, 2-morfolinylovú skupinu, 2-tiomorfolinylovú skupinu a podobne.

V zhora uvedenom obecnom vzorci II, príklady acylovej skupiny predstavované R^4 , R^5 a R^6 , definovanej ako acylová skupina, ktorá môže byť substituovaná, zahŕňujú napríklad formylovú skupinu, acetylovú skupinu, propionylovú skupinu, n-butyrylovú skupinu, izobutyrylovú skupinu, valerylovú skupinu, izovalerylovú skupinu, pivaloylovú skupinu, benzoylovú skupinu, 2-pyridylkarbonylovú skupinu, nikotinoylovú skupinu, izonikotinoylovú skupinu, 3-pyridazinylkarbonylovú skupinu, 4-pyridazinylkarbonylovú skupinu, 2-pyrimidinylkarbonylovú skupinu, 4-pyrimidinylkarbonylovú skupinu, 5-pyrimidinylkarbonylovú skupinu, pyrazinylkarbonylovú skupinu, 2-furylkarbonylovú skupinu, furoylovú skupinu, tienoylovú skupinu, 3-tienylkarbonylovú skupinu, 1-pyrrolylkarbonylovú skupinu, 2-pyrrolylkarbonylovú skupinu, 3-pyrrolylkarbonylovú skupinu, 1-imidazolylkarbonylovú skupinu, 2-imidazolylkarbonylovú skupinu, 4-imidazolylkarbonylovú skupinu, 1-pyrazolylkarbonylovú skupinu, 3-

pyrazolylylkarbonylovú skupinu, 4-pyrazolylylkarbonylovú skupinu, 2-oxazolylylkarbonylovú skupinu, 4-oxazolylylkarbonylovú skupinu, 3-izoxazolylylkarbonylovú skupinu, 4-izoxazolylylkarbonylovú skupinu, 5-izoxazolylylkarbonylovú skupinu, 2-tiazolylylkarbonylovú skupinu, 4-tiazolylylkarbonylovú skupinu, 5-tiazolylylkarbonylovú skupinu, 3-izotiazolylovú skupinu, 4-izotiazolylovú skupinu, 5-izotiazolylovú skupinu, 1,2,3-triazol-1-ylkarbonylovú skupinu, 1,2,3-triazol-4-ylkarbonylovú skupinu, 1,2,3-triazol-5-ylkarbonylovú skupinu, 1,2,4-triazol-1-ylkarbonylovú skupinu, 1,2,4-triazol-3-ylkarbonylovú skupinu, 1,2,4-triazol-5-ylkarbonylovú skupinu, 1-tetrazolylylkarbonylovú skupinu, 5-tetrazolylylkarbonylovú skupinu, 1,2,5-tiadiazol-3-ylkarbonylovú skupinu, 1-naftoylovú skupinu, 2-naftoylovú skupinu, 2-chinolylylkarbonylovú skupinu, 3-chinolylylkarbonylovú skupinu, 4-chinolylylkarbonylovú skupinu, 1-indolylylkarbonylovú skupinu, 2-indolylylkarbonylovú skupinu, 3-indolylylkarbonylovú skupinu, cyklohexylacetylovú skupinu, akryloylovú skupinu, fenylacetylovú skupinu a podobne. Príklady alkoxykarbonylovej skupiny predstavovanej R^4 , R^5 a R^6 definovanej ako alkoxykarbonylová skupina, ktorá môže byť substituovaná, zahŕňujú napríklad metoxykarbonylovú skupinu, etoxykarbonylovú skupinu, n-propoxykarbonylovú skupinu, izopropoxykarbonylovú skupinu, n-butoxykarbonylovú skupinu, izobutoxykarbonylovú skupinu, sek-butoxykarbonylovú skupinu, terc-butoxykarbonylovú skupinu, n-pentyloxykarbonylovú skupinu, n-hexyloxykarbonylovú skupinu a podobne. Príklady alkánsulfonylovej skupiny predstavovanej R^4 , R^5 a R^6 definovanej ako alkánsulfonylová skupina, ktorá môže byť substituovaná, zahŕňujú napríklad metánsulfonylovú skupinu, etánsulfonylovú skupinu, n-propánsulfonylovú skupinu, n-butánsulfonylovú skupinu a podobne.

V zlúčeninách zhora uvedených obecných vzorcov I a II

podľa vynálezu, kde sú niektoré funkčné skupiny uvádzané ako "ktoré môžu byť substituované", substituent môže byť akákoľvek skupina, pokiaľ môže substituovať na funkčných skupinách. Počet, druh a poloha substituenta nie sú nijako zvlášť obmedzené a pokiaľ jestvujú dva alebo viacej substituentov, potom môžu byť rovnaké alebo rôzne. Ako príklady funkčných skupín schopných substitúcie sa uvádzajú atómy halogénu, ako je atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu; hydroxylová skupina; alkylové skupiny, ako metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, izopropylová skupina, n-butylová skupina, izobutylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, izopentylová skupina, neopentylová skupina a n-hexylová skupina; trifluórmetylová skupina; arylová skupina, ako je fenylová skupina, naftylová skupina a pyridylová skupina; alkoxylové skupiny, ako metoxylová skupina, etoxylová skupina, n-propoxylová skupina, izopropoxylová skupina, n-butoxylová skupina, izobutoxylová skupina, sek-butoxylová skupina a terc-butoxylová skupina; aryloxylové skupiny, ako fenoxyllová skupina, pyridyloxylová skupina, naftyloxylová skupina; aminoskupiny, ktoré môžu byť substituované, ako aminoskupina, metylaminoskupina, etylaminoskupina, n-propylaminoskupina, izopropylaminoskupina, cyklopropylaminoskupina, cyklobutylaminoskupina, cyklopentylaminoskupina, cyklohexylaminoskupina, dimethylaminoskupina, dietylamínoskupina, anilinoskupina, pyridylaminoskupina, benzylaminoskupina, dibenzylaminoskupina, acetylaminoskupina, trifluóracetylaminoskupina, terc-butoxykarbonylamínoskupina, benzyloxykarbonylamínoskupina, benzhydrylamínoskupina, a trifenylmethylaminoskupina; acylové skupiny, ktoré môžu byť substituované ako je formylová skupina, acetylová skupina, propionylová skupina, n-butyrylová skupina, izobutyrylová skupina, valerylová skupina, izovalerylová skupina, puivaloylová skupina, fluóracetylová skupina, difluóracetylová

skupina, trifluóracetylová skupina, chlóracetylová skupina, dichlóracetylová skupina, a trichlóracetylová skupina; alkoxykarbonylové skupiny, ako metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina, n-propoxykarbonylová skupina, izopropoxykarbonylová skupina, n-butoxykarbonylová skupina, izobutoxykarbonylová skupina, sek-butoxykarbonylová skupina, terc-butoxykarbonylová skupina, n-pentyloxykarbonylová skupina, n-hexyloxykarbonylová skupina; benzyloxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina; alkylakrbamoylové skupiny, ako metylkarbamoylová skupina, etylkarbamoylová skupina, n-propylkarbamoylová skupina, izopropylkarbamoylová skupina, n-butylkarbamoylová skupina, izobutylkarbamoylová skupina, sek-butylkarbamoylová skupina a terc-butylkarbamoylová skupina; tiokarbamoylová skupina; alkyltiokarbamoylové skupiny, ako metyltiokarbamoylová skupina, etyltiokarbamoylová skupina, n-propyltiokarbamoylová skupina, izopropyltiokarbamoylová skupina, n-butyltiokarbamoylová skupina, izobutyltiokarbamoylová skupina, sek-butyltiokarbamoylová skupina a terc-butyltiokarbamoylová skupina; amidínová skupina; alkyltioskupiny, ako metyltioskupina, etyltioskupina a n-propyltioskupina; alkánsulfinylové skupiny, ako metánsulfinylová skupina, etánsulfinylová skupina, a n-propánsulfinylová skupina; alkánsulfonylové skupiny, ako metánsulfonylová skupina, etánsulfonylová skupina, n-propánsulfonylová skupina a n-butánsulfonylová skupina; arylsulfonylové skupiny, ktoré môžu byť substituované, ako p-toluénsulfonylová skupina, p-metoxybenzénsulfonylová skupina a p-fluórbenzénsulfonylová skupina; aralkylové skupiny, ako benzylová skupina, naftylmetylová skupina, pyridylmetylová skupina, furfurylová skupina a trifenylmetylová skupina; nitroskupina; kyanoskupina; azidoskupina; sulfamoylová skupina; oxoskupina; hydroxyiminoskupina; alkoxyiminoskupiny, ako metoxyiminoskupina, etoxyiminoskupina, n-propoxyiminoskupina

a izopropoxyiminoskupina; etyléndioxyskupina a podobne.

V popise sú niektoré príklady uvádzané s ohľadom na substitučnú/väzobnú polohu arylovej skupiny "arylovej skupiny", "homocyklického alebo heterocyklického kruhu", "acylovej skupiny", "aryloxyskupiny", "aminoskupiny, ktorá môže byť substituovaná", "arylsulfonylovej skupiny" a "aralkylovej skupiny". Jednako len, zhora uvedené skupiny môžu byť substituované alebo viazané v ktorékolvek polohe, pokiaľ nie je substitučná alebo väzobná poloha špecificky vymedzená.

Zlúčeniny predstavované zhora uvedenými obecnými vzorcami I a II podľa vynálezu môžu byť, ak je to žiadúce, prevedené na soli, výhodne na farmakologicky prijateľné soli; alebo voľné bázy môžu byť generované zo vzniklých solí.

Príklady solí, výhodne farmaceuticky prijateľných solí zlúčenín podľa vynálezu vyššie uvedených obecných vzorcov I a II podľa vynálezu zahrnujú adičné soli s kyselinami, napríklad soli s minerálnymi kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná a kyselina fosforečná; a soli s organickými kyselinami, ako je kyselina mravčia, kyselina octová, kyselina propiónová, kyselina butánová, kyselina izobutánová, kyselina valerová, kyselina izovalerová, kyselina pivalová, kyselina trifluóroctová, kyselina akrylová, kyselina olejová, kyselina maleínová, kyselina fumarová, kyselina citrónová, kyselina šťavelová, kyselina jantárová, kyselina vínna, kyselina jablčná, kyselina malónová, kyselina mliečna, kyselina glutarová, kyselina sebaková, kyselina glukónová, kyselina laurová, kyseliny myristová, kyselina stearová, kyselina undekánová, kyselina mandľová, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina benzénsulfónová, kyselina benzoová, kyselina ftalová, kyselina

tereftalová, kyselina škoricová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina nikotínová, kyselina pikrová, kyselina adipová, kyselina aspartová, kyselina glutámová, kyselina 10-gáfor-sulfónová, ich enantioméry a podobne.

Niektoré zlúčeniny predstavované zhora uvedenými obecnými vzorcami I a II podľa vynálezu, ktoré obsahujú jeden alebo viacej asymetrických atómov uhlíka môžu jestvovať vo forme optických izomérov alebo diastereomérov. Optické izoméry a ich zmesi, racemáty alebo ich soli taktiež spadajú do rozsahu predkladaného vynálezu.

Zlúčeniny vyššie uvedených obecných vzorcov I a II podľa predkladaného vynálezu môžu existovať v akýchkoľvek kryštalických formách v závislosti od podmienok prípravy alebo môžu byť vo forme hydrátu alebo solvátu. Vynález zahrnuje tieto kryštalické formy, hydráty, solváty a ich zmesi.

Výhodné zlúčeniny podľa vynálezu zahrnujú napríklad nasledujúce zlúčeniny a ich soli; vynález však nie je obmedzený na tieto uvedené príklady:

- (1) 1-[2-(4-Piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (2) 2-Fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (3) 8-Chlór-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (4) 8-Metyl-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (5) 8-Metoxý-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (6) 1-[2-(4-Piperidyl)etyl]-2,4-ditrifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín

- (7) 2-Cyklopentyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (8) 2-Cyklohexyl-1-[2-(9-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (9) 2-terc-Butyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (10) 2-(4-Metylfenyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (11) 2-(4-Metoxifenyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (12) 2-(4-Fluórfenyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (13) 1-[2-(4-Piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-2-(4-trifluórmetylfenyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (14) 2-(4-Jódfenyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (15) 1-[2-(4-Piperidyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (16) 2-(2-1H-Imidazolyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (17) 1-[2-(4-Piperidyl)etyl]-2-(2-tiazolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (18) 1-[2-(4-Piperidyl)etyl]-2-(2-tienyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (19) 2-(5-Metyl-2-tienyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (20) 2-(3-Metyl-2-tienyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (21) 2-(2-Furyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (22) 7-Chlór-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (23) 7-Chlór-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín

- (24) 7-Chlór-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-tiazolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (25) 7-Chlór-2-(2-1H-imidazolyl)-1-(2-(4-piperidyl)etyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (26) 7-Chlór-2-(2-furyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (27) 7-Chlór-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-tienyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (28) 7-Chlór-2-cyklopentyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (29) 7-Chlór-2-cyklohexyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (30) 7-Fluór-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (31) 7-Fluór-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (32) 7-Fluór-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-tiazolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (33) 7-Fluór-2-(2-1H-imidazolyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (34) 7-Fluór-2-(2-fluryl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (35) 7-Fluór-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-tienyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (36) 2-Cyklopentyl-7-fluór-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (37) 2-Cyklohexyl-7-fluór-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (38) 7-Metyl-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (39) 7-Metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (40) 7-Metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-tiazolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín

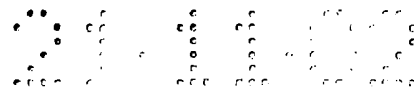
- (41) 2-(2-1H-Imidazolyl)-7-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (42) 2-(2-Furyl)-7-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (43) 7-Metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-tienyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (44) 2-Cyklopentyl-7-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (45) 2-Cyklohexyl-7-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (46) 6-Metyl-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (47) 6-Metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (48) 6-Metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-tiazolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (49) 2-(2-1H-Imidazolyl)-6-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (50) 2-(2-Furyl)-6-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (51) 6-Metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-tienyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (52) 2-Cyklopentyl-6-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (53) 2-Cyklohexyl-6-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (54) 7-Metoxyl-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (55) 2-Fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4,7-ditrifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (56) 7-Chlór-2-fenyl-1-(2-(1-piperazinylyl)etyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (57) 7-Chlór-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín

- (58) 7-Chlór-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-2-(2-tiazolylyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (59) 7-Chlór-2-(2-1H-imidazolylyl)-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (60) 7-Chlór-2-(2-furylyl)-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (61) 7-Chlór-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-2-(2-tienyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (62) 7-Chlór-2-cyklopentyl-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (63) 7-Chlór-2-cyklohexyl-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (64) 7-Fluór-2-fenyl-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-4-trifluór-metyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (65) 7-Fluór-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-2-(2-pyrrolylyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (66) 7-Fluór-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-2-(2-tiazolylyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (67) 7-Fluór-2-(2-1H-imidazolylyl)-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (68) 7-Fluór-2-(2-furylyl)-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (69) 7-Fluór-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-2-(2-tienyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (70) 2-Cyklopentyl-7-fluór-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (71) 2-Cyklohexyl-7-fluór-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (72) 7-Metyl-2-fenyl-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-4-trifluór-metyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (73) 7-Metyl-1-[2-(1-piperazinylyl)etyl]-2-(2-pyrrolylyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (74) 7-Metyl-1-(2-(1-piperazinylyl)etyl)-2-(2-tiazolylyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín

- (75) 2-(2-1H-Imidazolyl)-7-metyl-1-[2-(1-piperazinyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (76) 2-(2-Furyl)-7-metyl-1-[2-(1-piperazinyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (77) 7-Metyl-1-[2-(1-piperazinyl)etyl]-2-(2-thienyl)-4-trifluormethyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (78) 2-Cyklopentyl-7-metyl-1-[2-(1-piperazinyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (79) 2-Cyklohexyl-7-metyl-1-[2-(1-piperazinyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (80) 6-Metyl-2-fenyl-1-[2-(1-piperazinyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (81) 6-Metyl-1-[2-(1-piperazinyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (82) 6-Metyl-1-[2-(1-piperazinyl)etyl]-2-(2-tiazolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (83) 2-(2-1H-Imidazolyl)-6-metyl-1-[2-(1-piperazinyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (84) 2-(2-Furyl)-6-metyl-1-[2-(1-piperazinyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (85) 6-Metyl-1-[2-(1-piperazinyl)etyl]-2-(2-tienyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (86) 2-Cyklopentyl-6-metyl-1-[2-(1-piperazinyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (87) 2-Cyklohexyl-6-metyl-1-(2-(1-piperazinyl)etyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (88) 7-Chlór-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (89) 7-Chlór-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (90) 7-Chlór-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-(2-tiazolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (91) 7-Chlór-2-(2-1H-imidazolyl)-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín

- (92) 7-Chlór-2-(2-furyl)-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (93) 7-Chlór-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-(2-tienyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (94) 7-Chlór-2-cyklopentyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (95) 7-Chlór-2-cyklohexyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (96) 7-Fluór-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-fenyl-4-trifluór-metyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (97) 7-Fluór-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (98) 7-Fluór-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-(2-tiazolyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (99) 7-Fluór-2-(2-1H-imidazolyl)-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (100) 7-Fluór-2-(2-furyl)-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (101) 7-Fluór-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-(2-tienyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (102) 2-Cyklopentyl-7-fluór-1-(2-(2-morfolinyl)etyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo(4,5-c]chinolín
- (103) 2-Cyklohexyl-7-fluór-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (104) 7-Metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-fenyl-4-trifluór-metyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (105) 7-Metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (106) 7-Metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-(2-tiazolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (107) 2-(2-1H-Imidazolyl)-7-metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (108) 2-(2-Furyl)-7-metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín

- (109) 7-Metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-(2-tienyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (110) 2-Cyklopentyl-7-metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-tri-fluormetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (111) 2-Cyklohexyl-7-methyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-tri-fluormetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (112) 6-Metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-fenyl-4-trifluór-metyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (113) 6-Metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (114) 6-Metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-(2-thiazolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (115) 2-(2-1H-Imidazolyl)-6-metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (116) 2-(2-Furyl)-6-metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (117) 6-Metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-2-(2-tienyl)-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (118) 2-Cyklopentyl-6-metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (119) 2-Cyklohexyl-6-metyl-1-[2-(2-morfolinyl)etyl]-4-tri-fluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (120) 4-Cyklopropyl-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-1H-imid-azo[4,5-c]chinolín
- (121) 4-Cyklopropyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (122) 2,4-Difenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-1H-imidazo[4,5-c]-chinolín
- (123) 4-Fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-1H-imid-azo[4,5-c]chinolín
- (124) 4-(2-Furyl)-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-1H-imid-azo[4,5-c]chinolín
- (125) 2-Fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-(2-tienyl)-1H-imid-azo[4,5-c]chinolín



- (126) 4-Kyano-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (127) 4-Merkapto-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (128) Kyselina 2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-4-karboxylová
- (129) 2-Fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-4-karboxamid
- (130) 2-Fenyl-1-[2-(1-piperaziny)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (131) 1-[2-(1-Piperaziny)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (132) 2-Fenyl-1-[2-(3-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (133) 1-[2-(3-Piperidyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (134) 1-[2-(2-Morfoliny)etyl]-2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (135) 1-(2-(2-Morfoliny)etyl)-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (136) 2-Etoxymetyl-1-[2-(2-tiomorfoliny)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (137) 1-[2-(8-Azabicyklo[3,2,1]oktan-3-yl)etyl]-2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (138) 1-[2-(8-Azabicyklo[3,2,1]oktan-3-yl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (139) 1-(2-Aminoetyl)-2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (140) 1-(2-Aminoetyl)-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (141) 1-(2-Dimetylaminoetyl)-2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (142) 1-(2-Dimetylaminoetyl)-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín

- (143) 2-Fenyl-1-[2-(3-pyrrolidiny)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (144) 1-[2-(3-Azetidiny)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (145) 6,7,8,9-Tetrahydro-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (146) 6,7-Dihydro-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[5,4-d]cyklopenta[b]pyridín
- (147) 6,7-Dihydro-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[5,4-d]cyklopenta[b]pyridín
- (148) 6,7-Dihydro-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-tiazoly)l)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[5,4-d]cyklopenta[b]pyridín
- (149) 6,7-Dihydro-2-(2-1H-imidazolyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[5,4-d] cyklopenta [b]pyridín
- (150) 2-(2-Furyl)-6,7-dihydro-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[5,4-d]cyklopenta[b]pyridín
- (151) 6,7-Dihydro-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-2-(2-tienyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[5,4-d]cyklopenta[b]pyridín
- (152) 2-Cyklopentyl-6,7-dihydro-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[5,4-d]cyklopenta[b]pyridín
- (153) 2-Cyklohexyl-6,7-dihydro-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo(5,4-d)cyklopenta[b]pyridín
- (154) 2-Fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[5,4-d]tieno[3,2-b]pyridín
- (155) 2-Fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftyridín
- (156) 2-Fenyl-1-(4-piperidyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (157) 2-Fenyl-1-[3-(4-piperidyl)propyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (158) 1-[2-(n-Butylamino)etyl]-4-metyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (159) 1-[2-(Benzylamino)etyl]-4-metyl-2-fenyl-1H-imid-

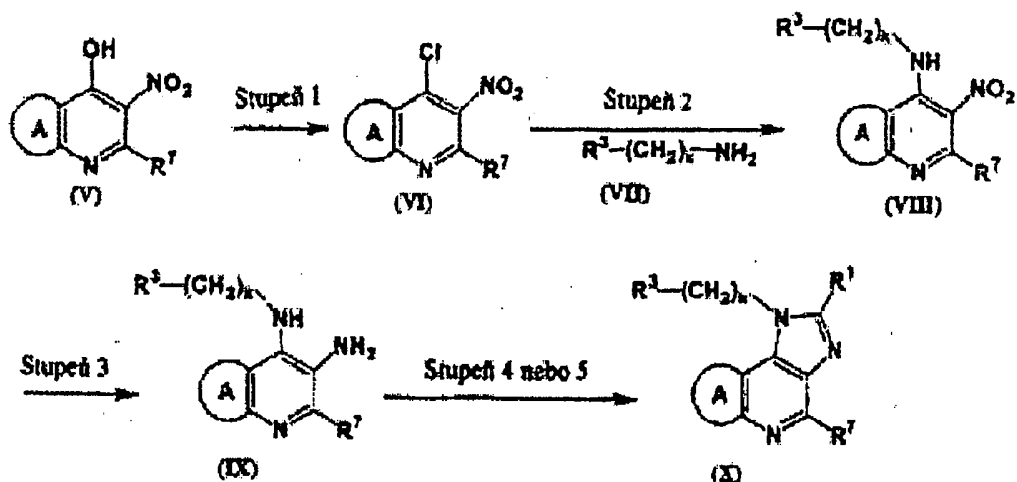
- azo[4,5-c]chinolín
- (160) 4-Metyl-2-fenyl-1-[2-(trifenylmetylamino)etyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (161) Benzyl N-[2-(4-metyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]karbamát
- (162) N-[2-(4-Metyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)-etyl]acetamid
- (163) N-Metyl-N'-[2-(4-metyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]tiomočovina
- (164) N-[2-(4-Metyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)-etyl]metánsulfonamid
- (165) N-[2-(4-Metyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)-etyl] p-toluénsulfonamid
- (166) 1-(2-Guanidinoetyl)-4-metyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]-chinolín
- (167) 2-Metylamino-N-[2-(2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]acetamid
- (168) 2-Metylamino-N-[2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]acetamid
- (169) 2-Dimetylamino-N-[2-(2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]acetamid
- (170) 2-Dimetylamino-N-[2-[2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl]etyl]acetamid
- (171) 2-Amino-N-[2-(2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]acetamid
- (172) 2-Amino-N-[2-[2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl]etyl]acetamid
- (173) 1-Acetyl-4-[2-(2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]piperidín
- (174) 1-[2-(1-Benzyl-4-piperidyl)etyl]-2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (175) 7-Chlór-2-(2-hydroxyfenyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (176) 7-Chlór-2-(2-metoxyfenyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-

- trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (177) 7-Chlór-2-(3-hydroxyfenyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (178) 7-Chlór-2-(3-metoxyfenyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (179) 7-Chlór-2-(4-hydroxyfenyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (180) 7-Chlór-2-(4-metoxyfenyl)-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (181) 2-(2-Hydroxyfenyl)-7-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (182) 2-(2-Metoxyfenyl)-7-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (183) 2-(3-Hydroxyfenyl)-7-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (184) 2-(3-Metoxyfenyl)-7-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (185) 2-(4-Hydroxyfenyl)-7-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín
- (186) 2-(4-Metoxyfenyl)-7-metyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín

Nové 1H-imidazopyridínové deriváty predstavované zhora uvedeným obecným vzorcom I alebo II podľa vynálezu môžu byť pripravené napríklad rôznymi metódami, ako je uvedené ďalej; jednako len spôsoby prípravy zlúčenín podľa vynálezu nie sú na tieto metódy obmedzené. V nasledujúcich spôsoboch prípravy sú uvádzané špecifické vysvetlenia pre zlúčeniny predstavované zhora uvedeným obecným vzorcom I a je zrejmé, že tieto spôsoby zahŕňujú spôsoby prípravy zlúčenín zhora uvedeného obecného vzorca II.

Ako prvá syntetická metóda zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sa uvádza nasledujúci spôsob prípravy, ktorý sa

prevedie podľa metódy popísanej v japonskej patentovej prihláške bez prieskumu (KOKAI) č. Hei 3-206078/1991 alebo Tetrahedron, Vol. 51, str. 5813 (1995):



kde R⁷ znamená cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, arylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná; a R¹, R³, k a kruh A majú rovnaký význam ako je uvedené zhora.

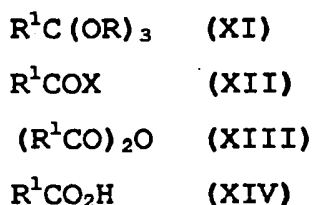
V stupni 1 sa zlúčenina obecného vzorca VI môže získať reakciou zlúčeniny obecného vzorca V s chloračným činidlom, ako je napríklad oxychlorid fosforu, tionylchlorid, fosgén, oxalylchlorid, chlorid fosforečný alebo podobne, v prítomnosti alebo neprítomnosti rozpúšťadla, ako je toluén a *N,N*-dimetylformamid, pri teplote v rozsahu od 0 °C do 200 °C.

V stupni 2 sa môže zlúčenina obecného vzorca VIII môže získať reakciou amínu predstavovanom obecným vzorcom VII so zlúčeninou obecného vzorca VI v rozpúšťadle, ako je *N,N*-dimetylformamid a toluén, v prítomnosti alebo neprítomnosti bázy, ako je trietylamín a uhličitán draselný, pri teplote od -10 °C do teploty spätného rohu rozpúšťadla.

V stupni 3 sa zlúčenina obecného vzorca IX môže získať

redukciou nitroskupiny zlúčeniny obecného vzorca VII podľa zvyčajných redukčných metód, napríklad katalytickou redukciou, za použitia kovového katalyzátora, ako je platina, Raneyov nikel a zmes platina/uhlie; redukciou za použitia chloridu nikelnatého a borohydridu sodného; redukciou za použitia železného prášku a kyseliny chlorovodíkovej a podobne.

V stupni 4 sa môže zlúčenina obecného vzorca X získať reakciou zlúčeniny obecného vzorca IX so zlúčeninou predstavovanou nasledujúcim obecným vzorcom XI, XII, XIII alebo XIV:



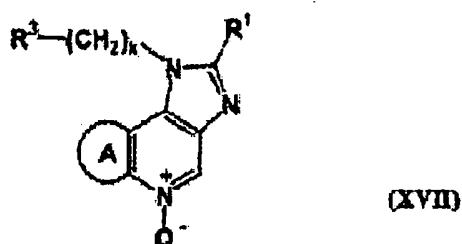
kde R znamená nižšiu alkylovú skupinu; X znamená atóm halogénu; R^1 má význam uvedený zhora, v prítomnosti alebo neprítomnosti bázičného katalyzátora, ako je trietylamin, *N,N*-diizopropyletylamín, pyridín, uhličitan sodný a uhličitan draselný alebo kyslého katalyzátora, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina *p*-toluén-sulfónová, v prítomnosti alebo neprítomnosti rozpúšťadla, ako je *N,N*-dimetylformamid, 1,2-dichlóretán, tetrahydrofurán, acetonitril, xylén a toluén, pri teplote od 0 °C do 200 °C.

Podľa alternatívneho stupňa pre stupeň 4 sa môže zlúčenina obecného vzorca X získať v stupni 5 reakciou zlúčeniny obecného vzorca IX so zlúčeninou predstavovanou obecným vzorcom XV:

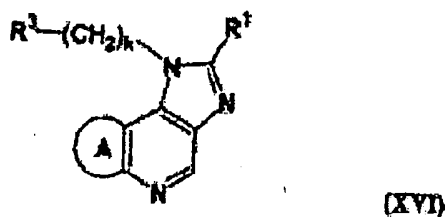


kde R^1 má rovnaký význam ako je uvedené zhora, v prítomnosti 2,3-dichlór-5,6-dikyano-1,4-benzochinónu v rozpúšťadle, ako je acetonitril, 1,4-dioxán, tetrahydrofurán, 1,2-dichlóretán a toluén, pri teplote od 0 °C do teploty spätného toku rozpúšťadla.

Podľa druhej syntetickej metódy zlúčenín podľa vynálezu, sa môže zlúčenina nasledujúceho obecného vzorca XVII:



kde R^1 , R^3 , k a kruh A majú rovnaké významy ako je uvedené zhora, získať reakciou zlúčeniny nasledujúceho obecného vzorca XVI, ktorá sa môže pripraviť metódou popísanou v japonskej patentovej prihláške bez prieskumu (KOKAI) č. Sho 60-123488/1985:

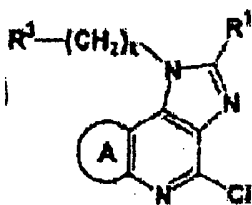


kde R^1 , R^3 , k a kruh A majú rovnaké významy ako je uvedené zhora, s oxidačným činidlom, ako je peroxid vodíku, kyselina m-chlórperbenzoová, jodistan sodný, jodistan draselný alebo podobne v rozpúšťadle, ako je metylénchlorid, chloroform, 1,2-dichlóretán, tetrahydrofurán, 1,4-dioxán, metanol, acetón a voda alebo ich zmesi, pri teplote v rozsahu od 0 °C do teploty spätného toku rozpúšťadla, po ochrane, v prípade potreby, atómu dusíka aminoskupiny predstavovanej skupinou R^3 ,

ktorá môže byť substituovaná alebo nasýtené heterocyklické skupiny obsahujúce atóm dusíka predstavované skupinou R^3 , ktorej atóm dusíka nie je viazaný k susednej skupine $(CH_2)_k$ a ktorá môže byť substituovaná, chrániacou skupinou, ako sú alkanoylové skupiny, zvyčajným spôsobom a ďalej odstránením chrániacej skupiny, ak je to žiadúce, ako je alkanoylová skupina zvyčajným spôsobom.

Potom sa zlúčenina obecného vzorca I, kde R^2 je kyanoskupina, môže získať reakciou zlúčeniny obecného vzorca XVII s kyanotrimetylsilánom v prítomnosti 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecénu v rozpúšťadle, ako je je *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofurán, 1,4-dioxán, 1,2-dichlóretán, acetonitril a toluén, pri teplote od 0 °C do teploty spätného toku rozpúšťadla.

Podľa tretej syntetickej metódy zlúčenín podľa vynálezu sa zlúčenina obecného vzorca I, kde R^2 je merkaptoskupina môže získať reakciou zlúčeniny obecného vzorca XVIII, ktorá sa môže získať z východzieho materiálu, kde R^7 zlúčeniny zhora uvedeného obecného vzorca V sa nahradí atómom chlóru podobným spôsobom, ako u prvej syntetickej metódy:



(XVIII)

kde R^1 , R^3 , k a kruh A majú rovnaké významy ako je definované zhora, s tiomočovinou v rozpúšťadle, ako je metanol, etanol, *n*-propanol, *N,N*-dimetylformamid, dimetylsulfoxid, tetrahydrofurán, 1,4-dioxán alebo zhora uvedené rozpúšťadlo obsahujúce vodu, pri teplote v rozsahu od izbovej teploty do teploty spätného toku rozpúšťadla.

Podľa štvrtej syntetickej metódy zlúčenín podľa vynálezu sa zlúčenina zhora uvedeného obecného vzorca I, kde R^2 je karbamoylová skupina alebo karboxylová skupina môže získať spracovaním zhora uvedenej zlúčeniny obecného vzorca I, kde R^5 je kyanoskupina, získané druhou syntetickou metódou, použitím kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná alebo báza, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid bárnatý v rozpúšťadle, ako je metanol, etanol, n-propanol, etylénglykol, dietylénglykol, *N,N*-dimetylformamid, dimetylsulfoxid, kyselina octová, voda alebo ich zmesi, pri teplote v rozsahu od izbovej teploty do teploty spätného toku rozpúšťadla.

Podľa piatej syntetickej metódy zlúčenín podľa vynálezu, zlúčenina zhora uvedeného obecného vzorca I, kde R^3 je aminoskupina, u ktorej bola odstránená chrániaca skupina alebo R^3 je nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca atóm dusíka, ktorej atóm dusíka nie je viazaný k susednej skupine $(CH_2)_k$ je zbavená chrániacej skupiny, sa môže získať podrobením zlúčeniny zhora uvedeného obecného vzorca I, kde atóm dusíka aminoskupiny predstavovanej skupinou R^3 má chrániacu skupinu, ako je alkanoylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, benzylová skupina a trifluóracetylová skupina alebo kde atóm dusíka nasýtenej heterocyklickej skupiny obsahujúcej dusík, ktorá nie je viazaná k susednej skupine $(CH_2)_k$ obsahuje chrániacu skupinu, ako je alkanoylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, benzylová skupina a trifluóracetylová skupina, deprotektívnu reakciu za použitia kyseliny alebo alkálie alebo hydrogenáciu za použitia kovového katalyzátora, v závislosti od druhu chrániacej skupiny na atómu dusíka.

Odstránenie chrániacej skupiny za použitia kyseliny alebo alkálie sa môže previesť s kyselinou alebo bázou v prítomnosti alebo neprítomnosti zachytávača katiónov, ako je anizol alebo tioanizol v rozpúšťadle. Príklady použitých rozpúšťadiel zahŕňujú napríklad etylacetát, metylénchlorid, 1,2-dichlóretán, 1,4-dioxán, metanol, etanol, n-propanol, *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofurán, vodu a ich zmesi. Príklady kyseliny zahŕňujú napríklad kyselinu chlorovodíkovú, etylacetátový roztok chlorovodíku, etanolový roztok chlorovodíku, kyselinu sírovú, kyselinu bromovodíkovú, kyselinu *p*-toluénsulfónovú, kyselinu mravčiu, kyselinu octovú a podobne. Príklady báz zahŕňujú napríklad hydroxidy, uhličitany alebo hydrogenuhlčitany alkalických kovov, ako sú sodík alebo draslík alebo kovov alkalických zemín, ako sú horčík alebo vápnik. Reakcia sa môže prevádzať pri teplote v rozsahu od 0 °C do teploty spätného toku rozpúšťadla.

Hydrogenácia sa môže previesť za použitia kovového katalyzátora, ako je platina, paládium, paládium/uhlie, Raneyov nikel, Pearlmanovo činidlo v rozpúšťadle, ako je voda, metanol, etanol, n-propanol, kyselina octová a ich zmesi v prítomnosti alebo neprítomnosti kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, pri teplote v rozsahu od izbovej teploty do teploty spätného toku rozpúšťadla pri normálnom tlaku až tlaku 200 Pa.

Podľa šiestej syntetickej metódy zlúčenín podľa vynálezu sa zlúčenina zhora uvedeného obecného vzorca I, kde R^3 je aminoskupina, ktorá je substituovaná funkčnou skupinou alebo R^3 je nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca dusík, ktorej atóm dusíka nie je viazaný k susednej $(CH_2)_k$ skupine a je substituovaný funkčnou skupinou, môže pripraviť reakciou zlúčeniny zhora uvedeného obecného vzorca I, kde R^3 je nechránená aminoskupina alebo kde R^3 je nasýtená heterocyklická

skupina obsahujúca dusík, ktorej atóm dusíka nie je viazaný k susednej skupine $(CH_2)_k$ a nie je chránený, s reakčným činidlom pre zavedenie funkčnej skupiny na atóm dusíka. Reakcia sa môže previesť v prítomnosti alebo neprítomnosti rozpúšťadla, ako je *N,N*-dimetylformamid, metylénchlorid, tetrahydrofuran, toluén, pyridín, nitrobenzén, 1,2-dichlór-etan, 1,4-dioxán, metanol, etanol, *n*-propanol, voda a ich zmesi, v prítomnosti alebo neprítomnosti bázy, ako je trietylamin a uhličitan draselný, pri teplote od 0 °C do 200 °C .

Ako príklady reakčných činidiel pre zavedenie funkčnej skupiny na atóm dusíka sa uvádzajú napríklad alkylhalogenidy, trifenylmetylchlorid, trifenylmetylbromid, benzylchlorid, benzylbromid, benzhydrylchlorid, benzhydrylbromid, zmes kyseliny mravčej a formalínu, acetylchlorid, anhydrid kyseliny octovej, anhydrid kyseliny trifluóroctovej, benzoylchlorid, chlóracetylchlorid, benzylchlórkarbonát, etylchlórkarbonát, di-*terc*-butyldikarbonát, kyanát sodný, alkylizokyanáty, tiokyanát sodný, alkylizotiokyanáty, 1*H*-pyrazol-1-karboxamidín, metánsulfonylchlorid, *p*-toluénsulfonylchlorid, *p*-fluórbenzénsulfonylchlorid, uretány, alkyluretány, tiouretány, alkyltiouretány a podobne.

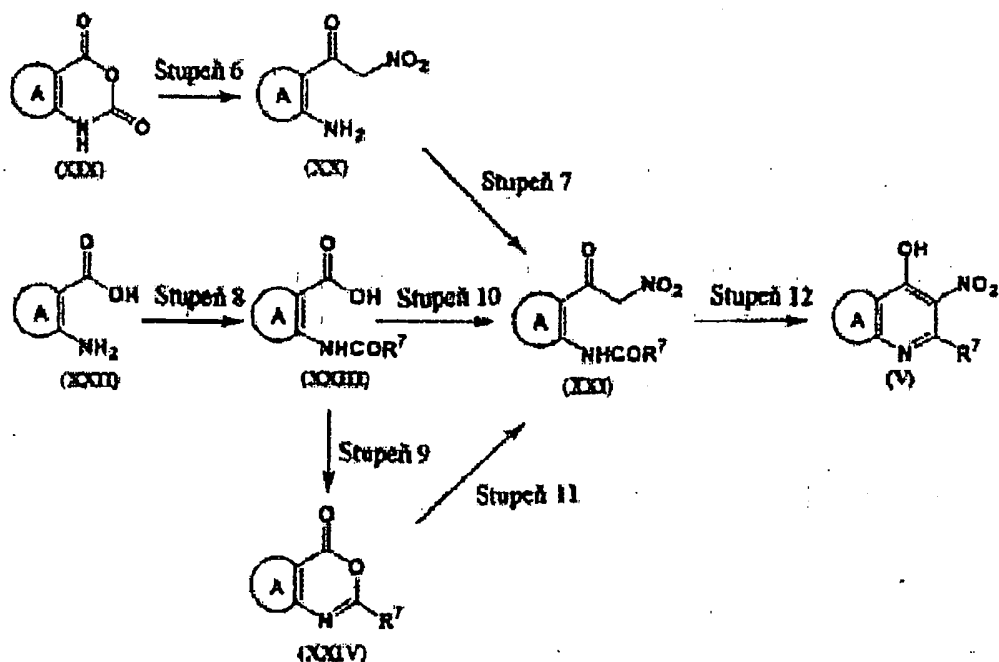
Podľa siedmej syntetickej metódy zlúčenín podľa vynálezu sa zlúčenina zhora uvedeného obecného vzorca I, kde R^3 je aminoskupina, majúca alkoxykarbonylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu ako substituent alebo R^3 je nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca dusík, ktorej atóm dusíka nie je viazaný k susednej $(CH_2)_k$ skupine a má alkoxykarbonylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu ako substituent, môže pripraviť reakciou zlúčeniny zhora uvedeného obecného vzorca I, kde R^3 je aminoskupina majúca alkylovú skupinu alebo benzylovú skupinu ako substituent alebo

kde R^3 je nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca dusík, ktorej atóm dusíka nie je viazaný k susednej skupine $(CH_2)_k$ má alkylovú skupinu alebo benzylovú skupinu ako substituent, s alkyl-chlórkarbonátom alebo benzylchlórkarbonátom v prítomnosti alebo neprítomnosti rozpúšťadla, ako je metylénchlorid a toluén, v prítomnosti alebo neprítomnosti bázy, ako je trietylamín a uhličitan draselný, pri teplote v rozsahu od 0 °C do 200 °C.

Podľa ôsmej syntetickej metódy zlúčenín podľa vynálezu sa zlúčenina zhora uvedeného obecného vzorca I, kde R^3 je aminoskupina, majúca aminoalkylovú skupinu ako substituent alebo kde R^3 je nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca dusík, ktorej atóm dusíka nie je viazaný k susednej $(CH_2)_k$ skupine a má aminoalkylovú skupinu alebo aminoalkanoylovú skupinu ako substituent, môže pripraviť reakciou zlúčeniny zhora uvedeného obecného vzorca I, kde R^3 je aminoskupina majúca halogénalkylovú skupinu alebo halogénalkanoylovú skupinu ako substituent alebo kde R^3 je nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca dusík, ktorej atóm dusíka nie je viazaný k susednej skupine $(CH_2)_k$ a má halogénalkylovú skupinu alebo halogénalkanoylovú skupinu ako substituent, s rôznymi druhmi amínov, ako je dimetylamín, metylamín, benzylamín a podobne, v prítomnosti alebo neprítomnosti rozpúšťadla, ako je metanol, etanol, *N,N*-dimetylformamid, metylénchlorid a toluén, pri teplote v rozsahu od 0 °C do 200 °C. Alternatívne sa zhora uvedená zlúčenina môže získať spracovaním s ftalimidom draselným v prítomnosti alebo neprítomnosti rozpúšťadla, ako je *N,N*-dimetylformamid a dimetylsulfoxid pri teplote od 0 °C do 200 °C a potom spracovaním s hydrazinhydrátom v prítomnosti alebo neprítomnosti rozpúšťadla, ako je metanol, etanol a *N,N*-dimetylformamid pri teplote od 0 °C do 200 °C.

Pri príprave zlúčenín podľa vynálezu sa 4-hydroxy-3-ni-

tropyridínové deriváty, predstavované zhora uvedeným obecným vzorcom V, ktoré sa použijú ako východzie materiály, môžu získať napríklad novou syntetickou metódou popísanou ďalej:



kde R^7 a kruh A majú rovnaké významy ako tie, ktoré sú popísané zhora.

V stupni 6 sa zlúčenina obecného vzorca XX môže získať reakciou zlúčeniny obecného vzorca XIX s nitrometánom v rozpúšťadle, ako je *N,N*-dimetylformamid, dimetyl-sulfoxid, tetrahydrofurán a toluén, v prítomnosti bázy, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, terc-butoxid draselný, hydrid sodný, pri teplote v rozsahu od 0 °C do teploty spätného toku rozpúšťadla.

V stupni 7 sa zlúčenina obecného vzorca XXI môže získať reakciou zlúčeniny obecného vzorca XX so zlúčeninou nasledujúcich obecných vzorcov XXV a XXVI:



kde R^7 a X majú rovnaké významy ako tie, ktoré sú definované zhora, v prítomnosti alebo neprítomnosti bázy, ako je trietylamín a uhličitan draselný, v prítomnosti alebo neprítomnosti rozpúšťadla, ako je metylénchlorid, 1,2-dichlóretán, *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofurán, acetonitril, xylén a toluén, pri teplote v rozsahu od 0 °C do 200 °C.

Podľa alternatívneho stupňa pre stupeň 7 sa zlúčenina obecného vzorca XXI môže získať reakciou zlúčeniny nasledujúceho obecného vzorca XXVII:



kde R^7 má rovnaké významy ako je definované zhora, s reakčným činidlom pre aktiváciu karboxylovej kyseliny konvenčným spôsobom, za získania halogenidu kyseliny, alebo zmesového anhydridu alebo podobne, a reakciou produktu so zlúčeninou obecného vzorca XX v prítomnosti alebo neprítomnosti bázy, ako je trietylamín alebo uhličitan draselný, v rozpúšťadle, ako je metylénchlorid, 1,2-dichlóretán, *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofurán, acetonitril, xylén a toluén, pri teplote v rozsahu od 0 °C do teploty spätného toku rozpúšťadla.

Ako príklady reakčných činidiel pre aktiváciu karboxylovej kyseliny použitých v zhora uvedenej preparatívnej metóde sa uvádzajú napríklad tionylchlorid, oxalylchlorid, etylchlórformiát, pivaloylchlorid, 1,1'-karbonylimidazol, 1,3-dicyklohexylkarbodiimid, anhydrid propylfosfónovej kyseliny a podobné.

Ako ešte ďalšia alternatívna metóda pre prípravu zlúčeniny obecného vzorca XXI sa uvádza, že zlúčenina obecného vzorca XXII v stupni 8 reaguje so zlúčeninou s aktivovanou karboxylovou kyselinou odvodenou od zlúčeniny obecného vzorca XXV, XXVI alebo XXVII v prítomnosti alebo neprítomnosti rozpúšťadla, ako je chloroform, 1,2-dichlór-etán, *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofurán, acetonitril, xylén a toluén, pri teplote v rozsahu od 0 °C do 200 °C za získania zlúčeniny obecného vzorca XXIII a potom čo sa vzniklý produkt aktivuje ako predbežné spracovanie pre stupeň 10 za použitia reakčného činidla pre aktiváciu karboxylovej kyseliny podľa metódy stupňa 7 alebo sa výsledný produkt dehydratuje pre stupeň 9 metódou, spočívajúcej v zohrievaní v anhydridu kyseliny octovej a podobne za získania zlúčeniny obecného vzorca XXIV, pričom zlúčenina obecného vzorca XXI sa môže získať reakciou zlúčeniny obecného vzorca XXIII alebo XXIV s nitrometánom pre stupeň 10 alebo stupeň 11 v rozpúšťadle, ako je *N,N*-dimetyl-formamid, dimetylsulfoxid, tetrahydrofurán, acetonitril a toluén v prítomnosti bázy, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, terc-butoxid draselný, hydrid sodný, pri teplote v rozsahu od 0 °C do teploty spätného toku rozpúšťadla.

V stupni 12 sa zlúčenina obecného vzorca V môže získať spracovaním zlúčeniny obecného vzorca XXI v prítomnosti bázy, ako je 4-dimetylamínopyridín, uhličitan sodný, uhličitan draselný, terc-butoxid draselný a hydrid sodný v rozpúšťadle, ako je *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofurán a acetonitril, pri teplote od 0 °C do teploty rozpúšťadla.

Niektoré zo zlúčenín predstavovaných obecnými vzorcami VII, XVI a XVIII až XXIV, ktoré sú ako východzie materiály alebo syntetické medziprodukty pri príprave zlúčenín podľa vynálezu, sú známe zlúčeniny, ktoré sú popísané napríklad

v Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 14, str. 1779 (1997); Chemical Pharmaceutical Bulletin, Vol. 24, str. 431, 1976; Synthesis, str. 505, 1980 ; The Journal of Organic Chemistry, Vol. 50, str. 1246, 1985; Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 21, str. 1345, 1984 a podobne a môžu sa pripraviť podľa metód popísaných v tomto dokumente. Príprava niektorých nových zlúčenín je popísaná v referenčných príkladoch.

Zlúčeniny podľa vynálezu majú inhibičný účinok na tvorbu cytokínu a sú preto užitočné ako aktívne zložky liečiv pre prevenciu a/alebo terapeutickú liečbu chorôb, ktoré sú sprostredkované cytokínom, ako TNF, IL-1. Príklady takých chorôb, v ktorých je zahrnutý cytokín zahŕňujú napríklad chronické zápalové ochorenia (napríklad reumatickú artritídu, osteoartritídu a podobne), alergickú rinitídu, atopickú dermatitídu, kontaktnú dermatitídu, žihľavku, ekzém, svrbenie kože, prurigo, astmu, sepsiu, septický šok, rôzne autoimúnne choroby [ako sú autoimúnne choroby krvi (napríklad hemolytická anémia, anaplastická anémia, idiopatická trombocytémia atď.), autoimúnne črevné choroby (ako je napríklad Crohnova choroba atď.), autoimúnna korneitída (napríklad keratokonjunktivitis sicca, tzn. jarný katar atď.), endokrinná oftalmopatia, Gravesova choroba, sarkoidný granulóm, roztrúsená skleróza, systémový erytematodes, polychondritída, pachydérmia, aktívna chronická hepatitída, myasténia gravis, psoriáza, insterticinálna pulmonárna fibróza a podobne], diabetes, kachexia pri zhubnom nádorovom ochorení, kachexia pri infekciách HIV a podobne, u cicavcov, vrátane ľudí.

Liečivá, obsahujúce aspoň jeden 1H-imidazolový derivát predstavovaných zhora uvedeným obecným vzorcom I alebo II alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ ako aktívnu zložku sa zvyčajne podávajú ako prípravok pre orálne podanie, ako sú

kapsuly, tablety, jemné granuly, granuly, prášky a sirupy alebo prípravky pre parenterálne podanie, ako sú injekcie, čapíky, očné kvapky, oftalmologické masti, očné kvapky, nasálne kvapky alebo dermatologické prípravky, inhalačné prípravky a podobne.

Tieto prípravky sa môžu pripraviť konvenčným spôsobom pridaním farmakologicky a farmaceuticky prijateľných aditív. Napríklad pre prípravky pre orálne podanie a čapíky sa používajú farmaceutické aditíva, ako sú pomocné látky, ako laktóza, sacharóza, D-mannitol, kukuričný škrob a kryštalická celulóza; dezintegračné činidlá, ako je karboxymetylcelulóza, karboxymetylcelulóza vápenatá, čiastočne predželatínovaný škrob, kroskarmelóza sodná a crospovidón; spojivá, ako hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza a polyvinylpyrrolidón; mazadlá, ako stearát horečnatý, mastenec, stužený olej, dimetylpolysiloxán, hydratovaný oxid kremičitý, koloidný oxid kremičitý a karnaubový vosk; povlakové činidlá, ako hydroxypropylmetylcelulóza, sacharóza a oxid titánu; plastifikátory, ako trietylcitrát, polyetylénglykol a estery glycerínu a mastných kyselín; bázy, ako je polyetylénglykol a stužený vosk a podobne. Pre injekcie, očné kvapky a ušné kvapky sa používajú farmaceutické aditíva, ako napríklad rozpúšťadlá a rozpúšťacie pomôcky, ktoré vytvárajú vodné prípravky alebo prípravky, ktoré majú byť rozpustené pre použitie ako je destilovaná voda pre injekcie, fyziologický roztok a polyetylénglykol; pH modifikátory, ako sú anorganické alebo organické kyseliny a bázy, izotonické činidlá, ako je chlorid sodný, glukóza a glycerín, stabilizátory a podobne. Pre oftalmologické masti a dermatologické prípravky sa môžu použiť farmaceutické aditíva vhodné pre masti, krémy a náplasti ako biely mäkký parafín, makrogol, glycerín, a bavlnená látka.

Dávky liečiva podľa vynálezu sa môžu byť vybrané v závislosti od stavu pacienta a od cesty podania. Dávka pre dospelého pacienta môže byť zvyčajne 0,1 až 1000 mg za deň pri orálnom podaní a 0,01 až 500 mg denne pri parenterálnom podaní, pričom denné dávky sa môžu podať jeden raz denne alebo niekoľkokrát denne v rozdelených dávkach. Dávky môžu byť zvýšené alebo znížené v závislosti od účelu podania, tzn., či sú určené pre profylaktické alebo terapeutické účely, typu choroby, veku alebo symptómov pacienta.

Príklady prevedenia vynálezu

Predkladaný vynález bude ďalej objasnený odkazmi na nasledujúce referenčné príklady a pracovné príklady. Jednako len predkladaný vynález nie je obmedzený na tieto príklady.

V nasledujúcich tabuľkách znamená Ph fenylovú skupinu; Boc znamená terc-butoxykarbonylovú skupinu; Me metylovú skupinu a Et etylovú skupinu.

Referenčný príklad 1

2'-Amino-4'-chlór-2-nitroacetofenón

K roztoku 14,4 g 7-chlór-2H-3,1-benzoxazín-2,4-1H-dínu v 120 ml dimetylsulfoxidu sa pridá 20,1 g uhličitanu draselného a 15,7 ml nitrometánu a zmes sa mieša 24 hodín pri 40 °C. K reakčnej zmesi sa pridá 8 ml nitrometánu a mieša sa 24 hodín pri 40 °C. Reakčná zmes sa vleje do ľadovej vody a upraví sa na pH 5 s 10% kyselinou chlorovodíkovou a potom sa pridá dietyléter. Nerozpustná látka sa odfiltruje a vrstva

dietyleteru sa premyje vodou a suší sa a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéle za použitia zmesi etylacetát/n-heptán (1:1) ako elučného rozpúšťadla a potom sa premyje diizopropyléterom a tak sa získa 7,01 g žltkasto hnedých kryštálov. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a diizopropyléteru sa získajú žltkasto oranžové kryštály s teplotou topenia 131 až 132 °C.

Elementárna analýza pre $C_8H_7ClN_2O_3$

Vypočítané % C, 44,77; H, 3,29; N, 13,05

Nájdené % C, 44,73; H, 3,27; N, 12,99

V súlade s metódou referenčného príkladu 1 sa získajú zlúčeniny referenčných príkladov 2 až 4.

Referenčný príklad 2

2'-Amino-4'-fluór-2-nitroacetofenón

Vzhľad: bledo žltkasto hnedé ihličky

Rekryštalizačné rozpúšťadlo: etylacetát-diizopropyléter

Teplota topenia: 117 až 118 °C

Elementárna analýza pre $C_8H_7FN_2O_3$

Vypočítané % C, 48,49; H, 3,56; N, 14,14

Nájdené % C, 48,71; H, 3,68; N, 14,20

Referenčný príklad 3

2'-Amino-4'-metyl-2-nitroacetofenón

Vzhľad: žlté kryštály

Rekryštalizačné rozpúšťadlo: etylacetát-diizopropyléter

Teplota topenia: 96 až 97 °C

Elementárna analýza pre $C_9H_{10}N_2O_3$

Vypočítané % C, 55,67; H, 5,19; N, 14,43

Nájdené % C, 55,69; H, 5,04; N, 14,42

Referenčný príklad 4

2'-Amino-3'-metyl-2-nitroacetofenón

Vzhľad: žlté kryštály

Rekryštalizačné rozpúšťadlo: etylacetát-diizopropyléter

Teplota topenia: 100 až 101 °C

Elementárna analýza pre C₉H₁₀N₂O₃

Vypočítané % C, 55,67; H, 5,19; N, 14,43

Nalezené % C, 55,67; H, 5,07; N, 14,43

Referenčný príklad 5

2-Nitro-2'-(trifluóracetylamo)acetofenón

K suspenzii 7,65 g 2'-amino-2-nitroacetofenónu v 50 ml toluénu sa po kvapkách pridá 6 ml anhydridu kyseliny trifluóroctovej za chladenia ľadom a zmes sa mieša 30 minút pri izbovej teplote. K reakčnej zmesi sa pridá voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje postupne vodou a nasýtenou soľankou a suší sa a rozpúšťadlo sa odparí. Získaný zvyšok sa premyje diizopropyléterom a tak sa získa 10,7 g blede fialových kryštálov.

NMR spektrum δ (CDCl₃) ppm: 5,96 (2H, s), 7,36 (1H, t, J = 8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8 Hz), 7,79 (1H, t, J = 8 Hz), 8,80 (1H, d, J = 8 Hz), 12,14 (1H, brs)

IR spektrum v (KBr) cm⁻¹: 1734, 1680

Hmotnostné spektrum m/z 276 (M⁺)

Referenčný príklad 6

2'-(Benzoylamino)-2-nitroacetofenón

Zmes 5,72 g 2-fenyl-4H-3,1-benzoxazín-4-ónu, 4,96 g uhličitanu draselného, 2,1 ml nitrometánu a 29 ml dimetylsulfoxidu sa mieša 3 hodiny pri izbovej teplote. Reakčná kvapalina sa vleje do vody a pridá sa etylacetát a potom sa upraví na pH 3 až 4 tak, že sa po kvapkách pridá 2 M kyselina chlorovodíková. Vyzrážané kryštály sa zbierajú filtráciou. Kryštály sa premyjú postupne vodou a etylacetátom a tak sa získa 5,94 g bledo žltých kryštálov.

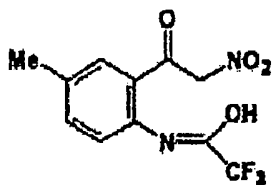
NMR spektrum δ (CDCl₃) ppm: 6,00 (2H, s), 7,21 (1H, t, J = 7 Hz) 7,54 (2H, t, J = 7 Hz), 7,59 (2H, t, J = 8 Hz), 7,75 (1H, t, J = 8 Hz), 8,05 (2H, d, J = 7 Hz), 9,09 (1H, d, J = 8 Hz), 12,08 (1H, brs)

IR spektrum ν (KBr) cm⁻¹: 3312, 1692, 1668, 1590, 1306

Hmotnostné spektrum m/z: 284 (M⁺)

V súlade s metódami referenčných príkladov 5 a 6 sa získajú zlúčeniny referenčných príkladov 7 až 14.

Referenčný príklad	Štruktúrny vzorec	Fyzikálne vlastnosti (Rekryštalizačné rozpúšťadlo)
--------------------	-------------------	---



hnedkasto

oranžové kryštály

NMR δ (CDCl₃) ppm: 2,32

(3H, s), 5,48 (1H, brs), 6,81

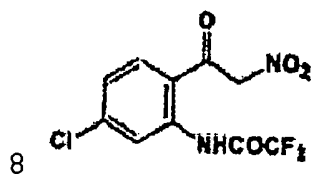
(1H, d, J=8Hz), 7,35 (1H, dd,

J=8,2 Hz), 7,73 (1H, d, J=2Hz)



IR v (KBr) cm^{-1} : 3352, 1738

MS m/z : 289 (M^{-1})



bledo žlté kryštály

(AcOEt-izo-Pr₂O)

t. t.: 152 až 153 °C

Elementárna analýza pre

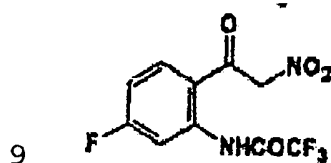
C₁₀H₆ ClF₃N₂O₄

Vypočítané %: C, 38,67; H 1,95;

N, 9,02

Nájdené %: C, 38,84; H, 1,97;

N, 8,98



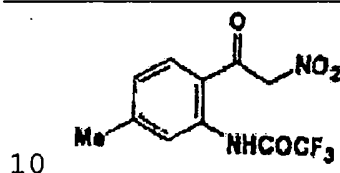
bledo žlté ihličky (izo-Pr₂O)

t.t.: 129 až 130 °C

Elementárna analýza pre C₁₀H₆F₄N₂O₄

Vypočítané %: C, 40,83; H, 2,06; N, 9,52

Nájdené %: C, 40,79; H, 2,10; N, 9,58



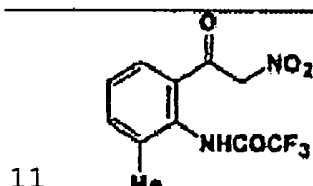
bezfarebné kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)

t. t.: 161 až 162 °C

Elementárna analýza pre C₁₁H₉F₃N₂O₄

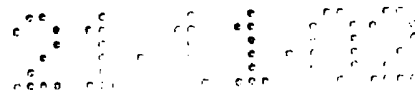
Vypočítané %: C, 45,53; H, 3,13; N, 9,65

Nájdené %: C, 45,53; H, 3,05; N, 9,77



bezfarebné kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)

t.t.: 131,5 až 133 °C

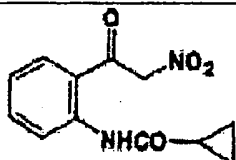


Elementárna analýza pre $C_{11}H_9F_3N_2O_4$

Vypočítané %: C, 45,53; H, 3,13; N, 9,65

Nájdené %: C, 45,55; H, 3,07; N, 9,61

12



bezfarebné kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)

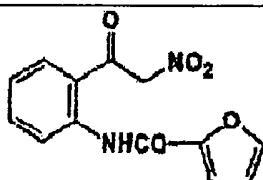
t.t.: 139,5 až 140,5 °C

Elementárna analýza pre $C_{12}H_{12}N_2O_4$

Vypočítané %: C, 58,06; H, 4,87; N, 11,29

Nájdené %: C, 57,99; H, 4,89; N, 11,32

13



bezfarebné jemné ihličky (MeOH)

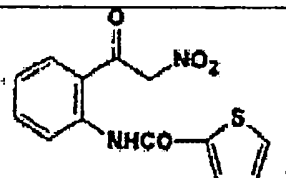
t. t.: 196,5 až 198,5 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{13}H_{10}N_2O_5$

Vypočítané %: C 56,94; H, 3,68; N, 10,22

Nájdené %: C, 56,95; H, 3,76; N, 10,25

14



bledo zelené kryštály (MeOH)

t. t.: 176,5 až 177 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{13}H_{10}N_2O_4S$

Vypočítané %: C 53,79; H 3,47; N, 9,65

Nájdené %: C, 53,71; H, 3,55; N, 9,61

Referenčný príklad 15

3-Nitro-2-trifluórmetyl-4-chinolinol

Roztok 10,5 g 2-nitro-2'-(trifluóracetylamino)acetofenónu a 5,57 g 4-dimethylaminopyridínu v 80 ml tetrahydrofuránu sa

zohrieva 30 minút pri spätnom toku. K reakčnej zmesi sa pridá voda a upraví sa na pH 1 10% kyselinou chlorovodíkovou.

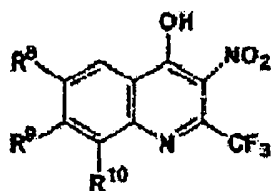
Vyzrážané kryštály sa zbierajú filtráciou a premyjú sa postupne vodou a diizopropyléterom a tak sa získa 9,50 g kryštálov. Rekryštalizáciou z etylacetátu sa získajú bledo hnedé kryštály, majúce sublimačnú teplotu od 245 do 254 °C.

Elementárna analýza pre $C_{10}H_5F_3N_2O_3$

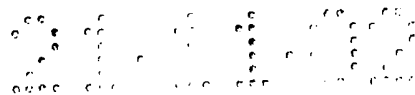
Vypočítané %: C, 46,53; H, 1,95; N, 10,85

Nájdene %: C, 46,40; H, 2,12; N, 10,95

V súlade s metódou referenčného príkladu 15 sa získajú zlúčeniny referenčného príkladu 16 až 24.



Referenčný príklad	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Fyzikálne vlastnosti (Rekryštalizačné rozpúšťadlo)
16	Me	H	H	žltkasto hnedé kryštály (EtOH-AcOEt) t.t.: 264 až 266,5 °C (rozklad) Elementárna analýza pre $C_{11}H_7F_3N_2O_3$ Vypočítané %: C, 48,54; H, 2,59; N, 10,29 Nájdene %: C, 48,53; H, 2,78; N, 10,39
17	H	Cl	H	bezfarebné kryštály (AcOEt) t.t.: 237 až 249 °C (sublimácia) Elementárna analýza pre $C_{10}H_4ClF_3N_2O_3$ Vypočítané %: C, 41,05; H, 1,38; N, 9,57 Nájdene %: C, 40,94; H, 1,46; N, 9,52
18	H	F	H	bledo oranžové doštičky

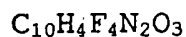


(AcOEt-

izo-Pr₂O)

t.t.: 270 až 273 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre



Vypočítané %: C, 43,49; H, 1,46; N, 10,14

Nájdené %: C, 43,61; H, 1,67; N, 10,28

19

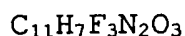
H Me H

bledo žltkasto hnedé kryštály

(AcOEt)

t.t.: 222 až 224 °C (sublimácia)

Elementárna analýza pre



Vypočítané %: C, 48,54; H, 2,59; N, 10,29

Nájdené %: C, 48,58; H, 2,61; N, 10,35

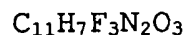
20

H H Me

žlté kryštály (n-heptán-izo-Pr₂O)

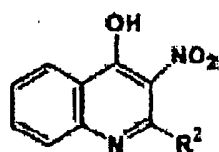
t.t.: 156 až 157 °C

Elementárna analýza pre



Vypočítané %: C, 48,54; H, 2,59; N, 10,29

Nájdené %: C, 48,82; H, 2,76; N, 10,37

Referenčný
príklad-R²Fyzikálne vlastnosti
(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

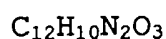
21



žltkasto hnedé kryštály (MeOH)

t.t.: ≥ 300 °C

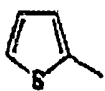
Elementárna analýza pre

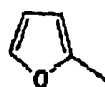


Vypočítané %: C, 62,60; H, 4,38; N, 12,17

Nájdené %: C, 62,48; H, 4,47; N, 12,14

22 -Ph bledo žlté kryštály (MeOH)
 t.t.: ≥ 300 °C
 Elementárna analýza pre $C_{15}H_{10}N_2O_3$
 Vypočítané %: C, 67,67; H, 3,79; N, 10,52
 Nájdené %: C, 67,44; H, 3,88; N, 10,44

23  žlté kryštály (MeOH)
 t.t.: ≥ 300 °C
 Elementárna analýza pre $C_{13}H_8N_2O_4$
 Vypočítané %: C, 60,94; H, 3,15; N, 10,93
 Nájdené %: C, 61,00; H, 3,29; N, 10,91

24  žlté prizmy (MeOH)
 t.t.: ≥ 300 °C
 Elementárna analýza pre $C_{13}H_8N_2O_3S$
 Vypočítané %: C, 57,35; H, 2,96; N, 10,29
 Nájdené %: C, 57,27; H, 3,13; N, 10,23

Referenčný príklad 25

4-Chlór-3-nitro-2-trifluórmetylchinolín

Zmes 12,6 g 3-nitro-2-trifluórmetyl-4-chinolinolu a 50 ml oxychloridu fosforečného sa mieša 2 hodiny pri 100 °C. Reakčná zmes sa ochladí a vleje sa na ľad a vyzrážané kryštály sa zbierajú filtráciou. Zobraté kryštály sa rozpustia v toluéne a premyjú sa postupne vodou a nasýtenou soľankou a sušia sa a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa premyje n-heptánom a tak sa získa 12,6 g bledo fialových kryštálov.

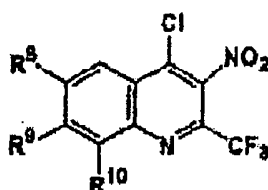
Rekryštalizáciou z n-heptánu sa získajú bezfarebné kryštály s teplotou topenia 119 až 120 °C.

Elementárna analýza pre $C_{10}H_4ClF_3N_2O_2$

Vypočítané %: C, 43,42; H, 1,46; N, 10,13

Nájdené %: C, 43,32; H, 1,63; N, 10,16

V súlade s metódou referenčného príkladu 25 sa získajú zlúčeniny referenčných príkladov 26 až 34.



Referenční príklad	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Fyzikálne vlastnosti (Rekryštalizačné rozpúšťadlo)
26	Me	H	H	bledo žlté kryštály (n-heptán) t.t.: 108,5 až 109,5 °C Elementárna analýza pre $C_{11}H_8ClF_3N_2O_2$ Vypočítané %: C, 45,56; H, 2,08; N, 9,64 Nájdené %: C, 45,27; H, 2,22; N, 9,52
27	H	Cl	H	bledožlté ihličky (n-heptán) t.t.: 91 až 91,5 °C Elementárna analýza pre $C_{10}H_3Cl_2F_3N_2O_2$ Vypočítané %: C, 38,61; H, 0,97; N, 9,01 Nájdené %: C, 38,85; H, 1,19; N, 9,07
28	H	F	H	bledo žlté ihličky (n-heptán)

t.t.: 52 až 53 °C

Elementárna analýza $C_{10}H_3ClF_4N_2O_2$

Vypočítané %: C, 40,77; H, 1,03; N, 9,51

Nájdené %: C, 40,60; H, 1,28; N, 9,55

29	H	Me	H	bezfarebné kryštály (n-heptán) t.t.: 110,5 až 111,5 °C Elementárna analýza pre $C_{11}H_6ClF_3N_2O_2$ Vypočítané %: C, 45,46; H, 2,08; N, 9,64 Nájdené %: C, 45,32; H, 2,22; N, 9,60
30	H	H	Me	bezfarebné ihličky (n-heptán) t.t.: 128 až 129 °C Elementárna analýza pre $C_{11}H_6ClF_3N_2O_2$ Vypočítané %: C, 45,46; H, 2,08; N, 9,64 Nájdené %: C, 45,34; H, 2,28; N, 9,63

Referenčný
príklad-R²Fyzikálne vlastnosti
(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

31



bezfarebné kryštály (n-heptán)

t.t.: 116 až 117 °C

Elementárna analýza pre $C_{12}H_9ClN_2O_2$

Vypočítané %: C, 57,96; H, 3,65; N, 11,27

Nájdené %: C, 57,94; H, 3,76; N, 11,28

32 -Ph

bezfarebné prizmy (AcOEt-n-

heptán)

t.t.: 149,5 až 151 °C

Elementárna analýza pre $C_{15}H_9ClN_2O_2$

Vypočítané %: C, 63,28; H, 3,19; N, 9,84

Nájdené %: C, 63,03; H, 3,38; N, 9,81

33

bledo hnedé kryštály (izo-Pr₂O)

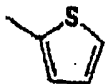
t.t.: 143,5 až 144,5 °C

Elementárna analýza pre $C_{13}H_7ClN_2O_3$

Vypočítané %: C, 56,85; H, 2,57; N, 10,20

Nájdené %: C, 56,69; H, 2,76; N, 10,11

34

hnedé kryštály (izo-Pr₂O)

t.t.: 105 až 107 °C

Elementárna analýza pre $C_{13}H_7ClN_2O_2S$

Vypočítané %: C, 53,71; H, 2,43; N, 9,64

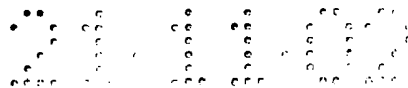
Nájdené %: C, 53,76; H, 2,61; N, 9,58

Referenčný príklad 35

terc-Butyl exo-3-etoxykarbonyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát

K roztoku 10,3 g etyl exo-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-3-karboxylátu v 30 ml metanolu sa za miešania a chladenia ľadom pridá po kvapkách roztok 13,5 g diterc-butyldikarbonátu v 40 ml metanolu a zmes sa mieša pri izbovej teplote 1,5 hodiny. Po reakcii sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa rozpustí v dietyléteri a premyje sa nasýtenou solankou a suší sa a rozpúšťadlo sa odparí a tak sa získa 16,0 g bledo žltej kvapaliny.

NMR Spektrum δ (CDCl₃) ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,47 (9H,



5) , 1, 58 - 1, 77 (4H, m) , 1, 79 - 2, 06 (4H, m) , 2, 75 -
2, 84 (1H, m) , 4, 11 (2H, q, J = 7, 5 Hz) , 4, 13 - 4, 37
(2H, m)

IR spektrum ν (kvap.) cm^{-1} : 1736, 1698

Referenčný príklad 36

terc-Butyl exo-3-hydroxymetyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-
karboxylát

K roztoku 15,8 g terc-butyl exo-3-etoxykarbonyl-8-aza-
bicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylátu v 65 ml tetrahydrofuránu sa
pridá 6,30 g tetrahydroboritanu sodného a potom sa po kvapkách
pridá zmes 40 ml metanolu a 40 ml tetrahydrofuránu za miešania
pri izbovej teplote. Zmes sa mieša cez noc pri izbovej teplote
a rozpúšťadlo sa odparí. Ku zvyšku sa pridá voda a extrahuje
sa toluénom. Extrakt sa premyje nasýtenou soľankou a
suší sa a rozpúšťadlo sa odparí a tak sa získa 13,3 g
bezfarebnej viskóznej kvapaliny.

NMR spektrum $\delta(\text{CDCl}_3)$ ppm: 1,29 - 1,78 (7H, m), 1,46 (9H, s),
1,88 - 2,13 (3H, m), 3,44 (2H, brs), 4,12 - 4,35 (2H, m)

IR spektrum ν (kvap.) cm^{-1} 1: 1696

Referenčný príklad 37

terc-Butyl exo-3-(metánsulfonyloxymetyl)-8-azabicyklo-
[3,2,1]oktán-8-karboxylát

K roztoku 14,6 g terc-butyl exo-3-hydroxymetyl-8-aza-
bicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylátu v 60 ml tetrahydrofuránu za
miešania a chladienia ľadom sa pridá 10,0 ml trietylamínu
a potom sa po kvapkách pridá 4,9 ml metánsulfonylchloridu v 10
ml tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša za chladienia ľadom 20

minút. K reakčnej zmesi sa pridá ľadová voda a extrahuje sa toluénom. Extrakt sa premyje nasýtenou soľankou a suší sa a rozpúšťadlo sa odparí a tak sa získa 19,3 g bledo žltej kvapaliny.

NMR Spektrum δ (CDCl_3) ppm: 1,36 - 1,71 (6H, m), 1,47 (9H, s), 1,92 - 2,06 (2H, m) , 2,25 - 2,37 (1H, m) , 2,99 (3H, s) , 4,00 (2H, d, $J = 6,5$ Hz) , 4,15 - 4,35 (2H, m)

IR spektrum ν (kvap.) cm^{-1} : 1692

Referenčný príklad 38

terc-Butyl exo-3-kyanometyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát

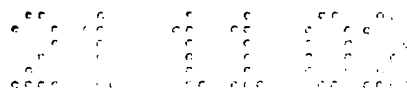
K roztoku 19,1 g terc-butyl exo-3-(metánsulfonyloxymetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylátu v 90 ml dimetylsulfoxidu sa postupne pridá 6,30 g kyanidu sodného a 0,90 g jodidu sodného a zmes sa 2 hodiny mieša pri 90 °C. K reakčnej zmesi sa pridá ľadová voda a extrahuje sa toluénom. Extrakt sa premyje nasýtenou soľankou a suší sa a rozpúšťadlo sa odparí a tak sa získa 14,3 g bledo žltkasto hnedej kvapaliny.

NMR spektrum δ (CDCl_3) ppm: 1,39 - 1,79 (6H, m), 1,47 (9H, s), 1,90 - 2,07 (2H, m) , 2,15 - 2,32 (3H, m) , 4,13 - 4,37 (2H, m)

IR spektrum ν (kvap.) cm^{-1} : 2248, 1694

Referenčný príklad 39

terc-Butyl exo-3-(2-aminoetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát



K roztoku 14,1 g terc-butyl exo-3-kyanometyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylátu v 400 ml metanolu sa pridá 50 ml 20% metanolového roztoku amoniaku a 3 ml Raneyovho niklu a zmes sa hydrogenuje pri 30 °C a 50 Pa tlaku vodíka.

Katalyzátor sa odfiltruje a rozpúšťadlo sa odparí a tak sa získa 13,2 g zelenej viskóznej kvapaliny.

NMR spektrum δ (CDCl₃) ppm: 1,25 - 1,75 (8H, m), 1,46 (9H, s), 1,79 - 2,07 (3H, m), 2,55 - 2,87 (2H, m), 4,03 - 4,40 (4H, m)

IR spektrum ν (kvap.) cm⁻¹: 1694

Hmotnostné spektrum m/z: 255 (M⁺ +1)

Referenčný príklad 40

terc-Butyl 4-[2-[(3-nitro-2-trifluórmetylchinolín-4-yl)-amino]etyl]-1-piperidínkarboxylát

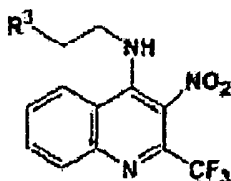
Suspenzia 3,78 g 4-chlór-3-nitro-2-trifluórmetylchinolínu, 6,24 g terc-butyl 4-(2-aminoetyl)-1-piperidínkarboxylátu a 1,89 g uhličitanu draselného v 40 ml *N,N*-dimetylformamidu sa mieša 1 hodinu pri izbovej teplote. K reakčnej zmesi sa pridá voda a extrahuje sa etylacetátom. Extrakt sa premyje postupne vodou a nasýtenou soľankou a suší sa a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa premyje diizopropyléterom a tak sa získa 5,46 g kryštálov. Rekryštalizáciou z diizopropyléteru sa získajú bezfarebné kryštály s teplotou topenia 135,5 až 136,5 °C.

Elementárna analýza pre C₂₂H₂₇F₃N₄O₄

Vypočítané %: C, 56,40; H, 5,81; N, 11,96

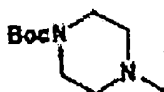
Nájdené %: C, 56,29; H, 5,72; N, 11,88

V súlade s metódou referenčného príkladu 40 sa získajú zlúčeniny referenčných príkladov 41 až 55.



Referenčný príklad	R ³ -	Fyzikálne vlastnosti (Rekryštalizačné rozpúšťadlo)
--------------------	------------------	---

41

žlté kryštály (izo-Pr₂O)

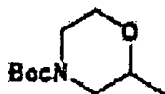
t.t.: 148 až 149 °C

Elementárna analýza pre C₂₁H₂₆F₃N₅O₄

Vypočítané %: C, 53,73; H, 5,58; N, 14,92

Nájdené %: C, 53,65; H, 5,49; N, 14,98

42

žlté prizmy (AcOEt-izo-Pr₂O)

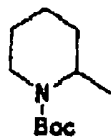
t.t.: 130 až 131 °C

Elementárna analýza pre C₂₁H₂₅F₃N₄O₅

Vypočítané %: C, 53,61; H, 5,36; N, 11,91

Nájdené %: C, 53,43; H, 5,20; N, 11,85

43



žlté kryštály (MeOH)

t.t.: 143,5 až 144 °C

Elementárna analýza pre C₂₂H₂₇F₃N₄O₄

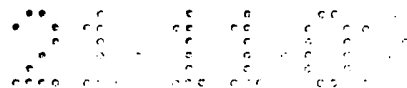
Vypočítané %: C, 56,40; H, 5,81; N, 11,96

Nájdené %: C, 56,37; H, 5,77; N, 11,93

44

žlté doštičky (AcOEt-izo-Pr₂O)

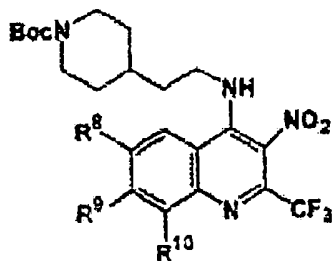
t.t.: 151 až 152 °C



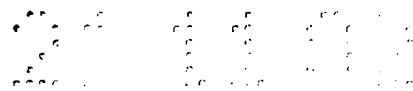
Elementárna analýza pre $C_{24}H_{29}F_3N_4O_4$
 Vypočítané %: C, 58,29; H, 5,91; N, 11,33
 Nájdené %: C, 58,23; H, 5,92; N, 11,27

45 BocHN- žlté ihličky (izo- Pr_2O)
 t.t.: 155 až 156,5 °C
 Elementárna analýza pre $C_{17}H_{19}F_3N_4O_4$
 Vypočítané %: C, 51,00; H, 4,78; N, 13,99
 Nájdené %: C, 51,07; H, 4,87; N, 14,10

46 Me₂N- žlté kryštály (MeOH)
 t.t.: 128 až 129 °C
 Elementárna analýza pre $C_{14}H_{15}F_3N_4O_2$
 Vypočítané %: C, 51,22; H, 4,61; N, 17,07
 Nájdené %: C, 51,12; H, 4,63; N, 17,10



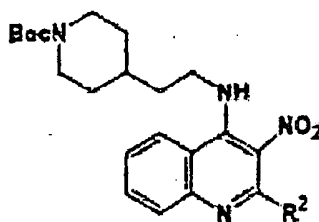
Referenční príklad	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Fyzikálne vlastnosti (Rekryštalizačné rozpúšťadlo)
47	Me	H	H	žlté kryštály (AcOEt-izo- Pr_2O) t.t.: 168 až 169 °C Elementárna analýza pre $C_{23}H_{29}F_3N_4O_4$ Vypočítané %: C, 57,25; H, 6,06; N, 11,6 Nájdené %: C, 57,28; H, 5,98; N, 11,52
48	H	Cl	H	bledo žlté kryštály (AcOEt-izo- Pr_2O) t.t.: 147,5 až 148,5 °C Elementárna analýza pre $C_{22}H_{26}ClF_3N_4O_4$



Vypočítané %: C, 52,54; H, 5,21; N, 11,1

Nájdené %: C, 52,57; H, 5,18; N, 11,12

49	H	F	H	žlté prizmy (AcOEt-izo-Pr ₂ O) t.t.: 159 až 160 °C Elementárna analýza pre C ₂₂ H ₂₆ F ₄ N ₄ O ₄ Vypočítané %: C, 54,32; H, 5,39; N, 11,5 Nájdené %: C, 54,39; H, 5,52; N, 11,34
50	H	Me	H	žlté kryštály (AcOEt-izo-Pr ₂ O) t.t.: 144,5 až 145,5 °C Elementárna analýza pre C ₂₃ H ₂₉ F ₃ N ₄ O ₄ Vypočítané %: C, 57,25; H, 6,06; N, 11,6 Nájdené %: C, 57,29; H, 5,99; N, 11,58
51	H	H	Me	žlté kryštály (izo-Pr ₂ O) t.t.: 137,5 až 138,5 °C Elementárna analýza pre C ₂₃ H ₂₉ F ₃ N ₄ O ₄ Vypočítané %: C, 57,25; H, 6,06; N, 11,6 Nájdené %: C, 57,05; H, 6,00; N, 11,58



Referenčný príklad -R² Fyzikálne vlastnosti
(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

52



žlté ihličky (MeOH)

t.t.: 149 až 150 °C

Elementárna analýza pre C₂₄H₃₂N₄O₄

Vypočítané %: C, 65,43; H, 7,32; N, 12,72

Nájdené %: C, 65,35; H, 7,24; N, 12,66

53 -Ph

žltá amorfná pevná látka

NMR δ (DMSO- d_6) ppm: 0,90 - 1,05 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,40 - 1,55 (1H, m), 1,55 - 1,65 (4H, m), 2,65 (2H, t, J = 12 Hz), 3,25 (2H, q, J = 5,5 Hz), 3,80 - 3,90 (2H, m), 7,39 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,40 - 7,50 (5H, m), 7,61 (1H, t, J = 8 Hz), 7,79 (1H, t, J = 8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8 Hz)

IR ν (KBr) cm^{-1} : 3368, 1692, 1530, 1368



54

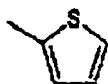
žlté kryštály (izo-Pr₂O)

t.t.: 125,5 až 127,5 °C

Elementárna analýza pre C₂₅H₃₀N₄O₅

Vypočítané %: C, 64,36; H, 6,48; N, 12,01

Nájdené %: C, 64,30; H, 6,39; N, 11,94



55

žlté jemné ihličky (MeOH-izo-Pr₂O)

t.t.: 136 až 137 °C

Elementárna analýza pre C₂₅H₃₀N₄O₄S

Vypočítané %: C, 62,22; H, 6,27; N, 11,61

Nájdené %: C, 62,05; H, 6,15; N, 11,46

Referenčný príklad 56

terc-Butyl 4-[2-[(3-amino-2-trifluórmetylchinolín-4-yl)-amino]etyl]-1-piperidínkarboxylát

K roztoku 1,34 g hexahydrátu chloridu nikelnatého v 20 ml metanolu sa za chladenia ľadom po dávkach pridá 0,21 g tetrahydroboritanu sodného a roztok 5,30 g terc-butyl 4-[2-

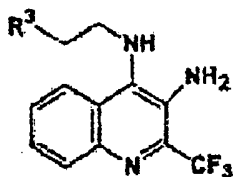
[(3-nitro-2-trifluórmetylchinolín-4-yl)amino]etyl]-1-piperidínkarboxylátu v 20 ml tetrahydrofuránu a 80 ml metanolu. K zmesi sa pomaly pridá 1,50 g tetrahydroboritanu sodného a mieša sa 30 minút pri izbovej teplote. Po reakcii sa nerozpustné časti odfiltrujú a rozpúšťadlo sa odparí. Ku zvyšku sa pridá vodný roztok chloridu amónneho a extrahuje sa etylacetátom. Extrakt sa premyje vodou a suší sa, rozpúšťadlo sa odparí a tak sa získa žltkasto hnedá kvapalina. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéle za použitia zmesi etylacetátu a n-heptánu (1:4 až 1:2) ako elučného rozpúšťadla a premyje sa zmesou diizopropyléteru a n-heptánu a tak sa získa 4,47 g bledo žltých kryštálov. Rekryštalizáciou zo zmesi diizopropyléteru a n-heptánu sa získajú bezfarebné kryštály s teplotou topenia 94 až 95 °C.

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2$

Vypočítané % C, 60,26; H, 6,67; N, 12,78

Nájdené % C, 60,10; H, 6,57; N, 12,76

V súlade s metódou referenčného príkladu 56 sa získajú zlúčeniny referenčných príkladov 57 až 71.



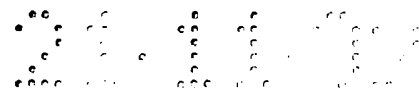
Referenční R³ -
príklad

Fyzikálne vlastnosti
(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

57



žltá kvapalina



NMR δ (CDCl_3) ppm: 1,48 (9H, s), 2,48 (4H, t, $J = 5$ Hz), 2,52 (2H, t, $J = 5$ Hz), 3,36 (2H, brs), 3,51 (4H, t, $J = 5$ Hz), 4,46 (3H, brs), 7,45-7,50 (2H, m), 7,90-7,95 (1H, m), 8,00-8,05 (1H, m)

IR ν (kvap.) cm^{-1} : 3484, 3364, 1696

MS m/z: 439 (M^+)



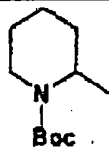
58

bledá žltkasto hnedá kvapalina

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1,47 (9H, s), 1,75 - 1,85 (2H, m), 2,60-2,80 (1H, m), 2,90-3,10 (1H, m) 3,25 - 3,37 (1H, m), 3,42 - 3,53 (1H, m) 3,57 - 3,73 (2H, m), 3,77 - 4,07 (3H, m) 4,34 (3H, brs), 7,48 - 7,55 (2H, m), 7,83 - 7,88 (1H, m), 8,01 - 8,06 (1H, m)

IR ν (kvap.) cm^{-1} : 1696

MS m/z: 439 ($\text{M}^+ - 1$)



59

bledo žlté kryštály (izo- Pr_2O)

t.t.: 122 až 123 $^\circ\text{C}$

Elementárna analýza pre $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$

Vypočítané %: C, 60,26; H, 6,67; N, 12,78

Nájdene %: C, 60,30; H 6,55; N, 12,69



60

bezfarebné prizmy (AcOEt)

t.t.: 149 až 150 $^\circ\text{C}$

Elementárna analýza pre $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$

Vypočítané %: C, 62,05; H, 6,73; N, 12,06

Nájdene %: C, 62,02; H, 6,77; N, 11,96

61 BocHN-

bledo zelené kryštály (izo- Pr_2O -n-heptán)

t.t.: 97,5 až 98 °C

Elementárna analýza pre $C_{17}H_{21}F_3N_4O_2$

Vypočítané %: C, 55,13; H, 5,72; N, 15,13

Nájdené %: C, 55,09; H, 5,72; N, 15,09

62

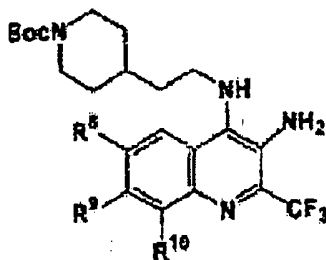
žltá kvapalina

Me₂N-

NMR δ (CDCl₃) ppm: 2,32 (6H, s), 2,39 (2H t, J = 5,5 Hz), 3,35 (2H, q, J = 5,5 Hz), 4,38 (1H, brs), 4,66 (2H, brs), 7,45 - 7,55 (2H, m), 7,95 - 8,00 (1H, m), 8,00-8,05 (1H, m)

IR ν (kvap.) cm⁻¹: 3488, 3356

MS m/z: 299 (M⁺ +1)



Referenčný príklad	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Fyzikálne vlastnosti (Rekryštalizačné rozpúšťadlo)
--------------------	----------------	----------------	-----------------	---

63	Me	H	H	bezfarebné kryštály (izo-Pr ₂ O-n-heptán) t.t.: 77 až 78 °C
----	----	---	---	---

Elementárna analýza pre $C_{23}H_{31}F_3N_4O_2$

Vypočítané %: C, 61,05; H, 6,91; N, 12,38

Nájdené %: C, 61,09; H, 6,80; N, 12,43

64	H	Cl	H	bledo žlté kryštály (izo-Pr ₂ O)
----	---	----	---	---

t.t.: 126,5 až 127,5 °C

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{28}ClF_3N_4O_2$

Vypočítané %: C, 55,87; H, 5,97; N, 11,85

Nájdené %: C, 55,94; H, 5,91; N, 11,75

65	H	F	H	bledo žlté ihličky (izo-Pr ₂ O)
----	---	---	---	--

t.t.: 98 až 99 °C

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{28}F_4N_4O_2$

Vypočítané %: C, 57,89; H, 6,18; N, 12,27

Nájdené %: C, 57,99; H, 6,39; N, 12,07

66 H Me H bledo žlté kryštály (izo-Pr₂O-n-heptán)

t.t.: 108 až 109 °C

Elementárna analýza pre $C_{23}H_{31}F_3N_4O_2$

Vypočítané %: C, 61,05; H, 6,91; N, 12,38

Nájdené %: C, 61,01; H, 6,92; N, 12,13

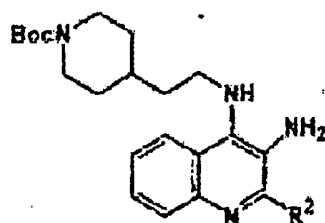
67 H H Me bezfarebné kryštály (izo-Pr₂O-n-heptán)

t.t.: 105 až 106 °C

Elementárna analýza pre $C_{23}H_{31}F_3N_4O_2$

Vypočítané %: C, 61,05; H, 6,91; N, 12,38

Nájdené %: C, 61,06; H, 6,94; N, 12,20



Referenční -R²

Fyzikálne vlastnosti

príklad

(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

68

bledo hnedé ihličky (AcOEt-n-heptán)

t.t.: 150,5 až 152 °C

Elementárna analýza pre $C_{24}H_{34}N_4O_2$

Vypočítané %: C, 70,21; H, 8,35; N, 13,65

Nájdené %: C, 70,13; H, 8,22; N, 13,55

69

-Ph

bledo žlté kryštály (AcOEt-n-heptán)

t.t.: 113,5 až 115 °C

Elementárna analýza pre $C_{27}H_{34}N_4O_2$

Vypočítané %: C, 72,62; H, 7,67; N, 12,55

Nájdené %: C, 72,69; H, 7,64; N, 12,53



70

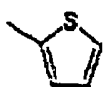
žltkasto hnedé kryštály (izo-Pr₂O)

t.t.: 106,5 až 108 °C

Elementárna analýza pre $C_{25}H_{32}N_4O_3$

Vypočítané %: C, 68,78; H, 7,39; N, 12,83

Nájdené %: C, 68,68; H, 7,18; N, 12,76



71

žlté prizmy (AcOEt)

t.t.: 129,5 až 131 °C

Elementárna analýza pre $C_{25}H_{32}N_4O_2S$

Vypočítané %: C, 66,34; H, 7,13; N, 12,38

Nájdené %: C, 66,25; H, 6,92; N, 12,29

Referenčný príklad 72

1-[2-[4-(1-terc-Butoxykarbonyl)piperidyl]etyl]-2-fenyl-1H-
-imidazo[4,5-c]chinolín-5-oxid

K roztoku 3,67 g terc-butyl 4-[2-(2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]-1-piperidínkarboxylátu v 110 ml 1,2-dichlóretánu sa pomaly pridá 5,95 g kyseliny metachlórperbenzovej a zmes sa mieša 30 minút pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa upraví na pH 10 10% vodným roztokom hydroxidu sodného a extrahuje sa 1,2-dichlóretánom. Extrakt sa premyje postupne 10% vodným roztokom hydroxidu sodného a nasýtenou solankou a suší sa a rozpúšťadlo sa odparí a tak sa získa 4,28 g hnedej pevnej látky. Zvyšok sa premyje postupne etylacetátom a dietyléterom a tak sa získa 2,46 g bezfarebných kryštálov.

NMR spektrum δ (DMSO-d₆) ppm: 0,80 - 0,92 (2H, m), 1,22 - 1,32

(3H, m) , 1, 36 (9H, s) , 1, 73 (2H, q, J = 7, 5 Hz) , 2, 52 (2H, t, J = 13 Hz), 3,76 (2H, d, J = 13 Hz), 4,70 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7, 60 - 7, 67 (3H, m) , 7, 75 - 7, 80 (2H, m) , 7, 84 (1H, t, J = 8 Hz) , 7, 92 (1H, t, J = 8 Hz) , 8, 43 (1H, d, J = 8 Hz) , 8, 86 (1H, d, J = 8 Hz) , 9, 07 (1H, s)

IR spektrum $\nu(\text{KBr}) \text{ cm}^{-1}$: 1696, 1166

Hmotnostné spektrum m/z: 472 (M^+)

Príklad 1

terc-Butyl 4-(2-(2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]-chinolín-1-yl)etyl)-1-piperidínkarboxylát

Roztok 0,70 g terc-butyl 4-[2-((3-amino-2-trifluórmetyl-chinolín-4-yl)amino)etyl]-1-piperidínkarboxylátu, 0,25 g benzaldehydu a 0,04 g 2,3-dichlór-5,6-dikyano-1,4-benzochinónu v 5 ml tetrahydrofuránu sa mieša 3 dni pri izbovej teplote. K reakčnej zmesi sa pridá nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje sa etylacetátom. Extrakt sa premyje postupne nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýtenou soľankou a suší sa a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa premyje diizopropyléterom a tak sa získa 0,51 g kryštálov. Rekryštalizáciou z diizopropyléteru sa získajú bezfarebné kryštály s teplotou topenia 163 až 164 °C.

Elementárna analýza pre $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \frac{1}{4} \text{H}_2\text{O}$

Vypočítané % C, 65,83; H, 6,00; N, 10,59

Nájdene % C, 65,85; H, 5,90; N, 10,58

Príklad 2

terc-Butyl 4-[2-[2-(4-jódfenyl)-8-metyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]-1-piperidínkarboxylát

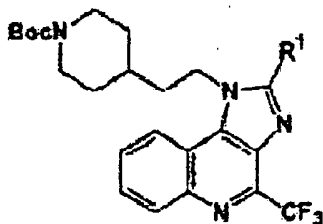
Roztok 2,00 g terc-butyl 4-[2-[(3-amino-6-metyl-2-tri-fluórmetylchinolín-4-yl)amino]etyl]-1-piperidínkarboxylátu a 0,74 ml trietylaminu v 20 ml toluénu sa zohrieva pri 70 °C a pridá sa s 1,41 g 4-jódbenzoylchloridu a zmes sa mieša 70 °C 3 hodiny. Nerozpustné častice sa odfiltrujú za tepla a k filtrátu sa pridá s 0,08 g monohydrátu kyseliny p-toluén-sulfónovej a zmes sa mieša 1,5 hodiny pri 120 °C. Po reakcii sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéle za použitia zmesi etylacetátu a n-heptánu (1:3) ako elučného rozpúšťadla a premyje sa diizopropyléterom a tak sa získa 2,20 g bezfarebných kryštálov. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a diizopropyléteru sa získajú bezfarebné kryštály s teplotou topenia 203 až 204 °C.

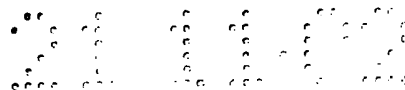
Elementárna analýza pre $C_{30}H_{32}F_3IN_4O_2$

Vypočítané % C, 54,22; H, 4,85; N, 8,43

Nájdené % C, 54,25; H, 4,78; N, 8,38

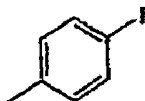
V súlade s metódami príkladov 1 a 2 sa získajú zlúčeniny príkladov 3 až 57.



Príklad -R¹

Fyzikálne vlastnosti
(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

3

bezfarebné kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)

t.t.: 196 až 197 °C

Elementárna analýza pre C₂₉H₃₀F₃IN₄O₂

Vypočítané %: C, 53,55; H, 4,65; N, 8,61

Nájdené %: C, 53,48; H, 4,73; N, 8,50

4



bezfarebné kryštály (AcOEt)

t.t.: 207,5 až 209,5 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre C₂₇H₃₀F₃N₅O₂

Vypočítané %: C, 63,15; H, 5,89; N, 13,64

Nájdené %: C 62,95; H, 5,90; N, 13,59

5



bledo žlté kryštály (AcOEt)

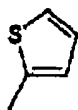
t.t.: 198,5 až 199,5 °C

Elementárna analýza pre C₂₇H₂₉F₃N₄O₃

Vypočítané %: C, 63,03; H, 5,68; N, 10,89

Nájdené %: C, 62,91; H, 5,64; N, 10,87

6



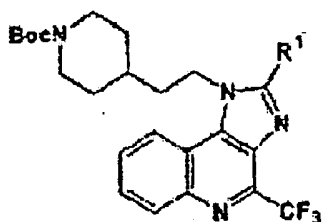
bezfarebné ihličky (2-PrOH)

t.t.: 204,5 až 205,5 °C

Elementárna analýza pre C₂₇H₂₉F₃N₄O₂S

Vypočítané %: C, 61,12; H, 5,51; N, 10,56

Nájdené %: C, 60,98; H, 5,46; N, 10,43

Príklad -R¹Fyzikálne vlastnosti
(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

7



bledo hnedé ihličky (2-PrOH)

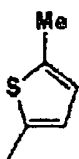
t.t.: 166,5 až 167,5 °C

Elementárna analýza pre C₂₈H₃₁F₃N₄O₂S

Vypočítané %: C, 61,75; H, 5,74; N, 10,29

Nájdene %: C, 61,50; H, 5,62; N, 10,12

8



bezfarebné kryštály (EtOH)

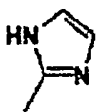
t.t.: 217 až 218 °C

Elementárna analýza pre C₂₈H₃₁F₃N₄O₂S

Vypočítané %: C, 61,75; H 5, 74 N, 10,29

Nájdene %: C, 61,68; H, 5,67; N, 10,27

9

bledo hnedé ihličky (AcOEt-izo-Pr₂O)

t.t.: 213,5 až 215 °C

Elementárna analýza pre C₂₆H₂₉F₃N₆O₂

Vypočítané %: C, 60,69; H, 5,68; N, 16,33

Nájdene %: C, 60,62; H, 5,69; N, 16,23

10



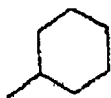
bezfarebné ihličky (AcOEt)

t.t.: 203 až 205

Elementárna analýza pre $C_{26}H_{28}F_3N_5O_2S$

Vypočítané %: C, 58,74; H, 5,31; N, 13,17

Nájdené %: C, 58,62; H, 5,30; N, 13,04



11

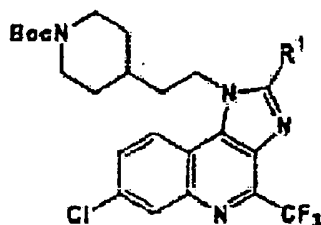
bledo hnedé kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)

t.t.: 189 až 191,5 °C

Elementárna analýza pre $C_{29}H_{37}F_3N_4O_2$

Vypočítané %: C, 65,64; H, 7,03; N, 10,56

Nájdené %: C, 65,42; H, 6,93; N, 10,46

Príklad -R¹

Fyzikálne vlastnosti

(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

12

-Ph

bezfarebné kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)

t.t.: 190 až 190,5 °C

Elementárna analýza pre $C_{29}H_{30}ClF_3N_4O_2$

Vypočítané %: C, 62,31; H, 5,41; N, 10,02

Nájdené %: C, 62,23; H, 5,33; N, 10,00



13

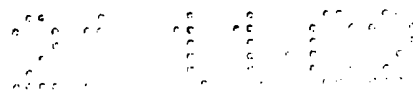
bledo hnedé kryštály (AcOEt)


t.t.: 211,5 až 212,5 °C (rozklad)

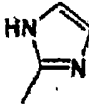
Elementárna analýza pre $C_{27}H_{29}ClF_3N_5O_2$


Vypočítané %: C, 59,18; H, 5,33; N, 12,78


Nájdené %: C, 59,17; H, 5,30; N, 12,66

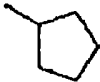


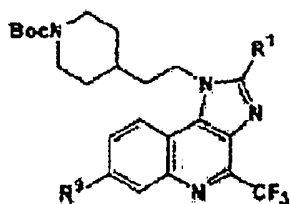
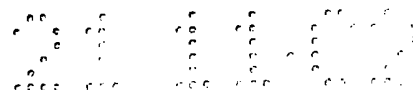
14  bledo žlté kryštály (AcOEt)
t.t.: 206 až 207 °C
Elementárna analýza pre $C_{26}H_{27}ClF_3N_5O_2S$
Vypočítané %: C, 55,17; H, 4,81; N, 12,37
Nájdené %: C, 55,25; H, 4,97; N, 12,44

15  bezfarebné kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)
t.t.: 222,5 až 230 °C (rozklad)
Elementárna analýza pre $C_{26}H_{28}ClF_3N_6O_2$
Vypočítané %: C, 56,88; H, 5,14; N, 15,31
Nájdené %: C, 57,01; H, 5,10; N, 15,29

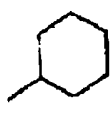
16  bezfarebné kryštály (AcOEt)
t.t.: 199 až 200 °C
Elementárna analýza pre $C_{27}H_{28}ClF_3N_4O_3$
Vypočítané %: C, 59,07; H, 5,14; N, 10,21
Nájdené %: C, 59,03; H, 5,19; N, 10,20

17  bledo hnedé kryštály (AcOEt)
t.t.: 191,5 až 192,5 °C
Elementárna analýza pre $C_{27}H_{28}ClF_3N_4O_2S$
Vypočítané %: C, 57,39; H, 4,99; N, 9,92
Nájdené %: C, 57,34; H, 5,01; N, 9,92

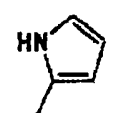
18  bezfarebné kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)
t.t.: 189 až 190 °C
Elementárna analýza pre $C_{28}H_{34}ClF_3N_4O_2$
Vypočítané %: C, 61,03; H, 6,22; N, 10,17
Nájdené %: C, 61,07; H, 6,06; N, 9,97

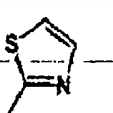


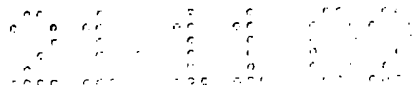
Príklad -R¹ -R⁹ Fyzikálne vlastnosti
(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

19  Cl žltkasto oranžové kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)
t.t.: 185 až 186 °C
Elementárna analýza pre C₂₉H₃₆ClF₃N₄O₂
Vypočítané %: C, 61,64; H, 6,42; N, 9,92
Nájdené %: C, 61,57; H, 6,49; N, 9,94

20 F bledo žlté doštičky (AcOEt-izo-Pr₂O)
t.t.: 193 až 194 °C
Elementárna analýza pre C₂₉H₃₀F₄N₄O₂ · ¼ H₂O
-Ph Vypočítané %: C, 63,67; H, 5,62; N, 10,24
Nájdené %: C 63,51; H, 5,69; N, 10,25

21  F bledo hnedé ihličky (AcOEt-izo-Pr₂O)
t.t.: 220 až 221 °C
Elementárna analýza pre C₂₇H₂₉F₄N₅O₂
Vypočítané %: C, 61,01; H, 5,50; N, 13,18
Nájdené %: C, 60,98; H, 5,46; N, 13,16

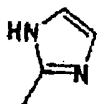
22  F bezfarebné ihličky (AcOEt)
t.t.: 222 až 223 °C



Elementárna analýza pre $C_{26}H_{27}F_4N_5O_2S$

Vypočítané %: C, 56,82; H, 4,95; N, 12,74

Nájdené %: C, 56,91; H, 5,05; N, 12,63



23

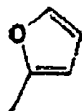
F bezfarebné doštičky (AcOEt-izo-Pr₂O)

t.t.: 203 až 204 °C

Elementárna analýza pre $C_{26}H_{28}F_4N_6O_2$

Vypočítané %: C, 58,64; H, 5,30; N, 15,78

Nájdené %: C, 58,33; H, 5,45; N, 15,63



24

F bledo žlté doštičky (AcOEt-izo-Pr₂O)

t.t.: 209 až 210 °C

Elementárna analýza pre $C_{26}H_{28}F_4N_4O_3$

Vypočítané %: C, 60,90; H, 5,30; N, 10,52

Nájdené %: C, 60,65; H, 5,24; N, 10,42



25

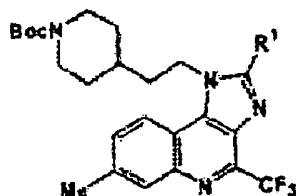
F bledo žlté ihličky (AcOEt-izo-Pr₂O)

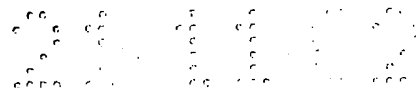
t.t.: 215 až 216 °C

Elementárna analýza pre $C_{27}H_{28}F_4N_4O_2S$

Vypočítané %: C, 59,11; H, 5,14; N, 10,21


Nájdené %: C, 59,14; H, 5,33; N, 10,14




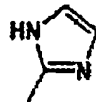
Príklad -R¹


Fyzikálne vlastnosti
(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

26 -Ph bezfarebné kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)
t.t.: 169 až 170 °C
Elementárna analýza pre C₃₀H₃₃F₃N₄O₂
Vypočítané %: C, 66,90; H, 6,18; N, 10,40
Nájdené %: C, 66,93; H, 6,19; N, 10,17

27  bledo oranžové kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)
t.t.: 215 až 216 °C (rozklad)
Elementárna analýza pre C₂₈H₃₂F₃N₅O₂
Vypočítané %: C, 63,74; H, 6,11; N, 13,27
Nájdené %: C, 63,54; H, 6,08; N, 13,04

28  bledo žlté ihličky (AcOEt)
t.t.: 215 až 216 °C
Elementárna analýza pre C₂₇H₃₀F₃N₅O₂S
Vypočítané %: C, 59,43; H, 5,54; N, 12,84
Nájdené %: C, 59,35; H, 5,65; N, 12,64

29  bledo žlté ihličky (AcOEt)
t.t.: 232 až 233 °C
Elementárna analýza pre C₂₇H₃₁F₃N₆O₂ · ¾ H₂O
Vypočítané %: C, 59,82; H, 6,04; N, 15,50
Nájdené %: C, 59,74; H, 5,99; N, 15,80

30  bledo oranžové ihličky (AcOEt)
t.t.: 127 až 218 °C
Elementárna analýza pre C₂₈H₃₁F₃N₄O₃
Vypočítané %: C, 63,62; H, 5,91; N, 10,60

Nájdené %: C 63,59; H, 5,98; N 10,52



31

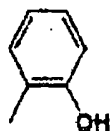
bledo žlté ihličky (AcOEt)

t.t.: 218 až 219 °C

Elementárna analýza pre C₂₈H₃₁F₃N₄O₂S

Vypočítané %: C, 61,75; H, 5,74; N, 10,29

Nájdené %: C, 61,48; H, 5,73; N, 10,12



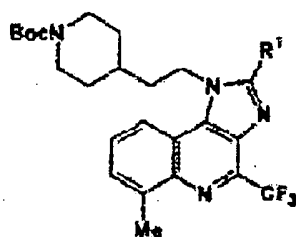
32

bezfarebné kryštály (AcEOT-MeOH)

NMR δ (DMSO-d₆) ppm: 0,77 (2H, q, J= 12 Hz), 1,15 -1,28 (3H, m), 1,34 (9H, s), 1,62 (2H, q, J = 7 Hz) 2,40 - 2,50 (2H, m), 2,58 (3H, s), 3,69 (2H, d, J =12Hz) 4,67 (2H, t, J=7Hz), 6,58 (1H, t, J=8Hz), 6,79 (1H, d, J=8Hz), 7,19 (1H, t, J= 8 Hz), 7,30 (1H, d, J= 8 Hz), 7,67 (1H, dd, J= 7,5, 1 Hz), 8,07 (1H, d, J = 1 Hz), 8,33 (1H, d, J = 7,5 Hz)

IR v (KBr) cm⁻¹: 3400, 1696

MS m/z: 553 (M⁺ -1)



Príklad -R¹

Fyzikálne vlastnosti

(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

33 -Ph

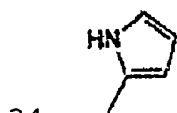
bezfarebné kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)

t.t.: 171 až 172 °C

Elementárna analýza pre C₃₀H₃₃F₃N₄O₂

Vypočítané %: C, 66,9; H, 6,18; N, 10,40

Nájdené %: C, 66,89; H 6,18; N, 10,18



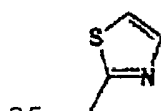
bezfarebné kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)

t.t.: 189 až 190 °C

Elementárna analýza pre C₂₈H₃₂F₃N₅O₂

Vypočítané %: C, 63,74; H, 6,11; N, 13,27

Nájdene %: C, 63,74; H 6,05; N, 13,11

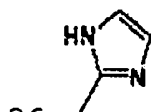


bledo žltá amorfná pevná látka

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1,20 – 1,39 (2H, m), 1,47 (9H, s),
1,67 – 1,90 (3H, m), 2,03 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,65 – 2,83
(2H, m), 2,93 (3H, s), 4,00 – 4,26 (2H, m), 5,23 – 5,55
(2H, m), 7,57 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,62 – 7,68 (2H, m),
8,00 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,12 – 8,18 (1H, m)

IR v (KBr) cm⁻¹: 1694

MS m/z: 546 (M⁺+1)



bledo žltá pevná amorfná látka

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1,20 – 1,39 (2H, m), 1,47 (9H, s),
1,68 – 1,93 (3H, m), 2,03 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,65 – 2,83
(2H, m), 2,90 (3H, s), 4,00 – 4,28 (2H, m), 5,25 – 5,80
(2H, m), 7,20 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,61 – 7,69 (2H, m),
8,15 – 8,21 (1H, m), 11,71 (1H, brs)

IR v (KBr) cm⁻¹: 1694

MS m/z: 529 (M⁺+1)

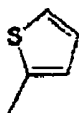


bledo žltá amorfná pevná látka

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1,20 – 1,36 (2H, m), 1,47 (9H, s),
1,54 – 1,8,4 (3H, m), 2,03 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,62 – 2,81
(2H, m), 2,92 (3H, s), 3,97 – 4,30 (2H, m), 4,90 (2H, t, J
= 7,5 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 3,2 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 3,1
Hz), 7,60 – 7,68 (3H, m), 8,06 – 8,11 (1H, m)

IR v (KBr) cm⁻¹: 1694

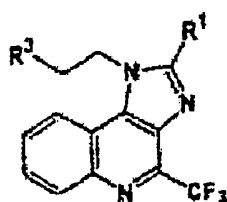
MS m/z: 529 (M⁺+1)



38

bledo žltá amorfná pevná látka

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1,15 – 1,31 (2H, m), 1,46 (9H, s),
 1,52 – 1,72 (3H, m), 1,97 (2H, q, J = 8 Hz), 2,60 – 2,78
 (2H, m), 2,93 (3H, s), 3,98 – 4,23 (2H, m), 4,79 (2H, t, J
 = 8 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 5, 3,5 Hz), 7,57 – 7,67 (4H, m),
 8,03 – 8,08 (1H, m)
 IR v (KBr) cm⁻¹: 1692
 MS m/z: 545 (M⁺+1)



Príklad

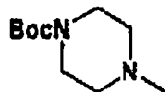
-R¹R³ -

Fyzikálne vlastnosti

(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

39

-Ph



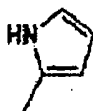
bezfarebné kryštály (AcOEt)

t.t.: 204 až 205 °C

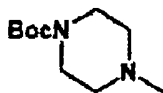
Elementárna analýza pre C₂₈H₃₀F₃N₅O₂

Vypočítané %: C, 63,99; H, 5,75; N, 13,33

Nájdene %: C, 63,77; H 5,68; N, 13,35

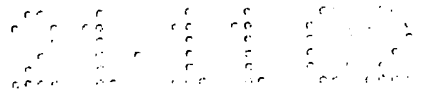


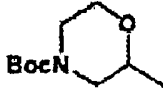
40

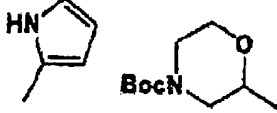


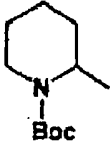
bledo hnedé kryštály

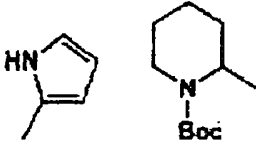
NMR δ (DMSO-d₆) ppm: 1,37 (9H, s), 2,32
 (4H, t, J = 5 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6,5 Hz),
 3,17 (4H, t, J = 5 Hz), 5,02 (2H, t, J = 6,5
 Hz), 6,34 (1H, dd, J = 6, 2,5 Hz), 6,87 (1H,
 brs), 7,10 (1H, brs), 7,83 (1H, t, J = 8 Hz),
 7,88 (1H, t, J = 8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8
 Hz), 8,55 (1H, d, J = 8 Hz), 11,73 (1H, brs)
 IR v (KBr) cm⁻¹: 3460, 1690
 MS m/z: (M⁺-1)

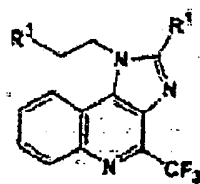


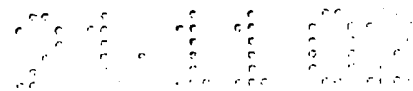
- 41 -Ph  bezfarebné doštičky (EtOH)
 t.t.: 189 až 190 °C
 Elementárna analýza pre $C_{28}H_{29}F_3N_4O_3$
 Vypočítané %: C, 63,87; H, 5,55; N, 10,64
 Nájdené %: C, 63,87; H 5,50; N, 10,68

- 42  bledo oranžové doštičky (MeOH)
 t.t.: 219 až 220 °C
 Elementárna analýza pre $C_{26}H_{28}F_3N_5O_3$
 Vypočítané %: C, 60,57; H, 5,47; N, 13,58
 Nájdené %: C, 60,43; H 5,34; N, 13,57


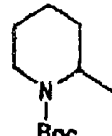
- 43 -Ph  bledo žltkasto hnedé kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)
 t.t.: 161 až 162 °C
 Elementárna analýza pre $C_{29}H_{31}F_3N_4O_2$
 Vypočítané %: C, 66,40; H, 5,96; N, 10,68
 Nájdené %: C, 66,51; H 6,09; N, 10,70


- 44  bezfarebné kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)
 t.t.: 183,5 až 184 °C
 Elementárna analýza pre $C_{27}H_{30}F_3N_5O_2$
 Vypočítané %: C, 63,15; H, 5,89; N, 13,64
 Nájdené %: C, 63,00; H 5,80; N, 13,56

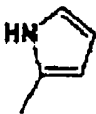





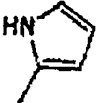
Príklad -R¹ R³ - Fyzikálne vlastnosti (sol')
(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

45   bezfarebné kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)
t.t.: 168,5 až 169,5 °C
Elementárna analýza pre C₂₈H₂₈F₃N₅O₂S
Vypočítané %: C, 58,74; H, 5,31; N, 13,17
Nájdené %: C, 58,90; H 5,32; N, 13,18

46 -Ph  bezfarebné ihličky (AcOEt-izo-Pr₂O)
t.t.: 219 až 221 °C
Elementárna analýza pre C₃₁H₃₃F₃N₄O₂
Vypočítané %: C, 67,62; H, 6,04; N, 10,18
Nájdené %: C, 67,52; H 6,16; N, 10,11

47   bledo oranžové doštičky (AcOEt-izo-Pr₂O)
t.t.: 158 až 160 °C
Elementárna analýza pre C₂₉H₃₂F₃N₅O₂ · ¼ H₂O
Vypočítané %: C, 64,02; H, 6,02; N, 12,87
Nájdené %: C, 63,98; H 5,94; N, 12,72

48 -Ph BoCHN- bezfarebné kryštály (AcOEt)
t.t.: 222,5 až 224 °C
Elementárna analýza pre C₂₄H₂₃F₃N₄O₂
Vypočítané %: C, 63,15; H, 5,08; N, 12,27
Nájdené %: C, 63,16; H 5,06; N, 12,26

49  BoCHN- bezfarebné kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)
t.t.: 166 až 169 °C

Elementárna analýza pre C₂₂H₂₂F₃N₅O₂

Vypočítané %: C, 59,32; H, 4,98; N, 15,72

Nájdené %: C, 59,44; H 5,02; N, 15,42

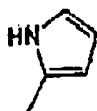
50 -Ph Me₂N- bledo hnedé kryštály[fumarát] (EtOH)

t.t.: 205,5 až 207,5 °C

Elementárna analýza pre C₂₁H₁₉F₃N₄ · ½ C₄H₄O₄

Vypočítané %: C, 62,44; H, 4,78; N, 12,66

Nájdené %: C, 62,28; H 4,97; N, 12,69



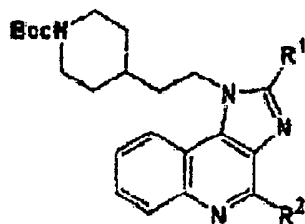
51 Me₂N- bledo hnedé kryštály[fumarát] (EtOH)

t.t.: 228 až 230 °C (rozklad)


Elementárna analýza pre C₁₉H₁₈F₃N₅ · ½ C₄H₄O₄

Vypočítané %: C, 58,47; H, 4,67; N, 16,23

Nájdené %: C, 58,31; H 4,72; N, 16,14



Príklad	-R ¹	R ² -	Fyzikálne vlastnosti (Rekryštalizačné rozpúšťadlo)
---------	-----------------	------------------	---

52 -Ph  bledo hnedé kryštály (AcOEt-izo-Pr₂O)

t.t.: 150 až 151 °C

Elementárna analýza pre C₃₁H₃₆N₄O₂

Vypočítané %: C, 74,97; H, 7,31; N, 11,28

Nájdené %: C, 74,62; H 7,25; N, 11,09



53 - bezfarbé ihličky (AcOEt)

t.t.: 196 až 197,5 °C

Elementárna analýza pre $C_{29}H_{35}N_5O_2$

Vypočítané %: C, 71,72; H, 7,26; N, 14,42

Nájdené %: C, 71,57; H 7,27; N, 17,38

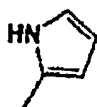
54 -Ph -Ph bezfarebné ihličky (AcOEt)

t.t.: 181 až 182 °C

Elementárna analýza pre $C_{34}H_{36}N_4O_2$

Vypočítané %: C, 76,66; H, 6,81; N, 10,52

Nájdené %: C, 76,49; H 6,80; N, 10,50



55 -Ph hnedé kryštály (EtOH)

t.t.: 198,5 až 200 °C

Elementárna analýza pre $C_{32}H_{35}N_5O_2 \cdot \frac{1}{4} H_2O$

Vypočítané %: C, 73,05; H, 6,80; N, 13,31

Nájdené %: C, 73,04; H 6,71; N, 13,27



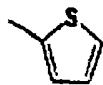
56 -Ph bezfarebné kryštály (MeOH)

t.t.: 214,5 až 216 °C

Elementárna analýza pre $C_{32}H_{34}N_4O_3$

Vypočítané %: C, 73,54; H, 6,56; N, 10,72

Nájdené %: C, 73,43; H 6,54; N, 10,66



57 -Ph bezfarebné kryštály (MeOH-AcOEt)

t.t.: 221,5 až 222,5 °C

Elementárna analýza pre $C_{32}H_{34}N_4O_2S$

Vypočítané %: C, 71,35; H, 6,36; N, 10,40

Nájdené %: C, 71,21; H 6,27; N, 10,34

Príklad 58

terc-Butyl 4-[2-(4-merkopto-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-

-1-yl)etyl]-1-piperidínkarboxylát

Zmes 1,00 g terc-butyl 4-[2-(4-chlór-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]-1-piperidínkarboxylátu, 0,62 g tiomočoviny a 20 ml etanolu sa zohrieva s odparujúcim sa etanolom pri 100 °C 2 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí a pridá sa s 1,4 ml trietylamínu. Vyzrážané kryštály sa zbierajú filtráciou a premyjú sa postupne vodou a metanolom a tak sa získa 0,75 g bledo hnedých kryštálov. Kryštály sa čistia stĺpcovou chromatografiou na silikagéle za použitia etylacetátu ako elučného rozpúšťadla a tak sa získa 0,57 g bezfarebných kryštálov. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a metanolu sa získajú bezfarebné kryštály s teplotou topenia 253 až 258 °C (rozklad).

Elementárna analýza pre $C_{28}H_{32}N_4O_2S \cdot \frac{1}{4} H_2O$

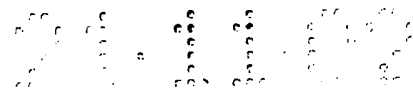
Vypočítané %: C, 68,19; H, 6,64; N, 11,36

Nájdene %: C, 68,34; H, 6,52; N, 11,37

Príklad 59

terc-Butyl 4-[2-(4-kyano-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]-1-piperidínkarboxylát

K roztoku 0,37 g 1-[2-[4-(1-terc-butoxykarbonyl)piperidyl]etyl]-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín 5-oxidu a 0,13 ml kyanotrimetylsilánu v 7,4 ml tetrahydrofuránu sa po kvapkách pridá roztok 0,26 ml 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecénu v 2,6 ml tetrahydrofuránu pri izbovej teplote a zmes sa zohrieva 2 hodiny pri spätnom toku. Po reakcii sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéle za použitia zmesi etylacetátu a n-heptánu (1:1) ako elučného rozpúšťadla a tak sa získa



0,24 g bezfarebných kryštálov. Rekryštalizáciou zo zmesi metanolu a 2-propanolu sa získajú bezfarebné kryštály s teplotou topenia 215,5 až 217 °C.

Elementárna analýza pre $C_{29}H_{31}N_5O_2$

Vypočítané %: C, 72,33; H, 6,49; N, 14,54

Nájdené %: C, 72,21; H, 6,92; N, 14,51

Príklad 60

Kyselina 1-[2-[4-(1-terc-Butoxykarbonyl)piperidyl]etyl]-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-4-karboxylová

Zmes 0,80 g terc-butyl 4-(2-(4-kyano-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl)-1-piperidínkarboxylátu, 8 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a 16 ml etanolu sa zohrieva 4 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí a neutralizuje sa 10% kyselinou chlorovodíkovou a upraví sa na pH 3-4 10% vodným roztokom kyseliny citrónovej a rozpúšťadlo sa odparí.

Vyzrážané kryštály sa premyjú vodou a tak sa získa 0,72 g bezfarebných kryštálov. Rekryštalizáciou z metanolu sa získajú kryštály s teplotou topenia 201,5 až 204 °C.

Elementárna analýza pre $C_{29}H_{32}N_4O_4 \cdot \frac{1}{4} H_2O$

Vypočítané %: C, 68,96; H, 6,49; N, 11,09

Nájdené %: C, 69,03; H, 6,27; N, 11,03

Príklad 61

2-Fenyl-1-[2-(4-piperidyl)etyl]-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín

K roztoku 0,40 g tercbutyl 4-[2-(2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]-1-piperidínkarboxylátu

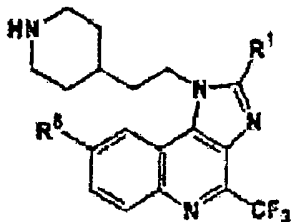
v 3 ml 1,2-dichlóretánu sa pridá 1 ml kyseliny trifluór-
octovej a zmes sa mieša 30 minút pri izbovej teplote. Reakčná
zmes sa vleje do vodného roztoku uhličitanu draselného a
extrahuje sa 1,2-dichlóretánom. Extrakt sa suší a rozpúšťadlo
sa odparí. Zvyšok sa premyje diizopropyléterom a tak sa
získa 0,32 g bledo hnedých kryštálov. Rekryštalizáciou z etyl-
acetátu sa získajú bledo hnedé kryštály s teplotou topenia
172,5 až 173,5 °C.

Elementárna analýza pre $C_{24}H_{23}F_3N_4$

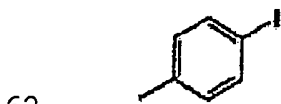
Vypočítané %: C, 67,91; H, 5,46; N, 13,20

Nájdene %: C, 67,73; H, 5,42; N, 13,07

V súlade s metódou príkladu 61 sa získajú zlúčeniny
príkladov 62 až 118.



Príklad	$-R^1$	R^6	Fyzikálne vlastnosti (Rekryštalizačné rozpúšťadlo)
---------	--------	-------	---



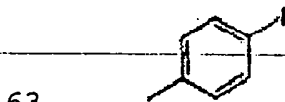
H bezfarebné kryštály [trifluóracetát]
(EtOH-AcOEt)

t.t.: 198,5 až 200,5 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{24}H_{22}F_3IN_4 \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, 47,00; H, 3,49; N, 8,43

Nájdene %: C, 46,74; H, 3,48; N, 8,43



Me bezfarebné kryštály [trifluóracetát]

(EtOH-AcOEt)

t.t.: 198,5 až 223,5 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{24}H_{22}F_3IN_4 \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, 47,80; H, 3,71; N, 8,26

Nájdené %: C, 46,65; H 3,73; N, 8,35



64

H bledo hnedé kryštály (MeOH)

t.t.: 280 až 282,5 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{22}F_3N_5$

Vypočítané %: C, 63,91; H, 5,36; N, 16,94

Nájdené %: C, 63,72; H 5,36; N, 17,03



65

H hnedé kryštály [trifluóracetát] (AcOEt)

t.t.: 133,5 až 136,5 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{21}F_3N_4O \cdot CF_3CO_2H$ $\cdot \frac{1}{2} H_2O$

Vypočítané %: C, 53,63; H, 4,31; N, 10,42

Nájdené %: C, 53,51; H 4,29; N, 10,39



66

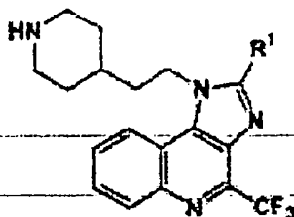
H bledo hnedé ihličky [trifluóracetát] (EtOH)

t.t.: 237,0 až 239, °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{21}F_3N_4OS \cdot CF_3CO_2H$ $\cdot \frac{1}{4} H_2O$

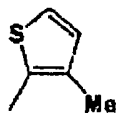
Vypočítané %: C, 52,50; H, 4,13; N, 10,20

Nájdené %: C, 52,46; H 4,19; N, 10,27



Príklad -R¹Fyzikálne vlastnosti
(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

67



bledo hnedé ihličky [trifluóracetát] (2- PrOH)

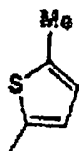
t.t.: 159,0 až 161,0 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre C₂₃H₂₃F₃N₄S .CF₃CO₂H.¼ H₂O

Vypočítané %: C, 53 ,33; H, 4,39; N, 9,95

Nájdené %: C, 53,19, H 4,28; N, 9,95

68



bezfarebné kryštály [trifluóracetát] (EtOH)

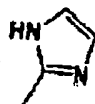
t.t.: 208,5 až 211,0 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre C₂₃H₂₃F₃N₄S .CF₃CO₂H.¼ H₂O

Vypočítané %: C, 53 ,33; H, 4,39; N, 9,95

Nájdené %: C, 53,30, H 4,34; N, 10,03

69

bezfarebné kryštály [trifluóracetát] (MeOH-2-
PrOH)

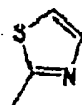
t.t.: 283 až 284 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre C₂₁H₂₁F₃N₆ .CF₃CO₂H.H₂O

Vypočítané %: C, 50 ,55; H, 4,43; N, 15,38

Nájdené %: C, 50,43, H 4,31; N, 15,41

70

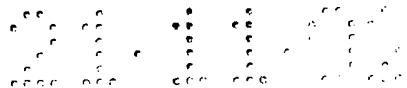


bledo hnedé ihličky (AcOEt)

t.t.: 199 až 200 °C (rozklad)

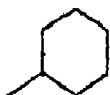
Elementárna analýza pre C₂₁H₂₀F₃N₅S

Vypočítané %: C, 58 ,46; H, 4,67; N, 16,23



Nájdené %: C, 58,28, H 4,72; N, 16,05

71



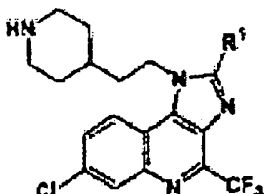
bezfarebné kryštály [trifluóracetát] (AcOEt-EtOH)

t.t.: 182,5 až 184°C

Elementárna analýza pre $C_{24}H_{29}F_3N_4 \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, 57,35; H, 5,55; N, 10,29

Nájdené %: C, 57,18, H 5,49; N, 10,33

Príklad -R¹

Fyzikálne vlastnosti [sol]
(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

72

-Ph

bezfarebné kryštály

[trifluóracetát] (MeOH)

t.t.: 241 až 242,5 °C

Elementárna analýza pre $C_{24}H_{22}ClF_3N_4 \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, 54,51; H, 4,05; N, 9,78

Nájdené %: C, 54,53, H 4,14; N, 9,93

73



bledo hnedé kryštály

[trifluóracetát] (MeOH)

t.t.: 244 až 246 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{21}ClF_3N_5$

$\cdot CF_3CO_2H \cdot \frac{3}{4} H_2O$

Vypočítané %: C, 50,10; H, 4,12; N, 12,17

Nájdené %: C, 50,23, H 4,07; N, 12,36



bledo hnedé kryštály (MeOH)

t.t.: 232,5 až 234 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{21}H_{16}ClF_3N_5S$

Vypočítané %: C, 54,13; H, 4,11; N, 15,03

Nájdené %: C, 54,20, H 4,24; N, 15,04



bledo hnedé kryštály

[trifluóracetát] (MeOH)

t.t.: 290 až 295 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{21}H_{20}ClF_3N_5$

. CF_3CO_2H

Vypočítané %: C, 49,08; H, 3,76; N, 14,93

Nájdené %: C, 49,11, H 3,80; N, 14,83



bezfarebné kryštály

[trifluóracetát] (MeOH-AcOEt)

t.t.: 219 až 221 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{20}ClF_3N_4O$

. CF_3CO_2H

Vypočítané %: C, 51,21; H, 3,76; N, 9,95

Nájdené %: C, 51,17, H 3,75; N, 10,04



bezfarebné kryštály

[trifluóracetát] (MeOH)

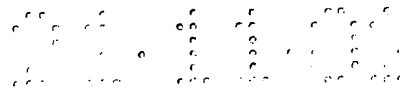
t.t.: 217 až 219 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{20}ClF_3N_4S$

. CF_3CO_2H . $\frac{1}{2}$ H_2O

Vypočítané %: C, 49,03; H, 3,77; N, 9,53

Nájdené %: C, 49,03, H 3,71; N, 9,56



78

bezfarebné kryštály

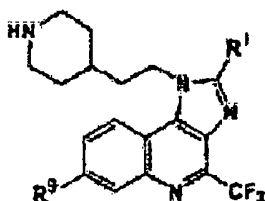
[trifluóracetát] (MeOH)

t.t.: 246 až 248 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{23}H_{26}ClF_3N_4 \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, 53,15; H, 4,82; N, 9,92

Nájdené %: C, 53,27, H 4,83; N, 9,94

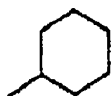


Príklad

-R¹R⁹

Fyzikálne vlastnosti [sol]

(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)



79

Cl bledo hnedé kryštály

[trifluóracetát] (EtOH)

t.t.: 236 až 237 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{24}H_{28}ClF_3N_4 \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, 53,94; H, 5,05; N, 9,68

Nájdené %: C, 53,67, H 5,05; N, 9,71

80

-Ph

F

bledo žlté doštičky

[trifluóracetát] (EtOH)

t.t.: 240 až 242 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{24}H_{22}F_4N_4 \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, 56,12; H, 4,17; N, 10,07

Nájdené %: C, 55,98, H 4,25; N, 10,13



81

F

bledo sivé ihličky

[trifluóracetát] (EtOH)

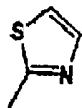
t.t.: 252 až 254 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{21}F_4N_5 \cdot CF_3CO_2H \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Vypočítané %: C, 51,99; H, 4,18; N, 12,63

Nájdené %: C, 51,92, H 4,26; N, 12,74

82



F

bledo žlté ihličky

[trifluóracetát] (EtOH)

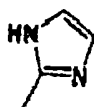
t.t.: 236 až 237 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{21}H_{19}F_4N_5 \cdot S \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, 49,02; H, 3,58; N, 12,43

Nájdené %: C, 48,72, H 3,77; N, 12,36

83



F

bezfarebné doštičky

[trifluóracetát] (MeOH)

t.t.: 249 až 250 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{21}H_{20}F_4N_6 \cdot CF_3CO_2H \cdot H_2O$

Vypočítané %: C, 48,94; H, 4,11; N, 14,89

Nájdené %: C, 48,80, H 4,17; N, 15,01

84



F

bledo žlté ihličky

[trifluóracetát] (EtOH)

t.t.: 239 až 241 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{20}F_4N_6O \cdot CF_3CO_2H \cdot \frac{1}{4}H_2O$

Vypočítané %: C, 52,32; H, 3,93; N, 10,17

Nájdené %: C, 52,26, H 3,82; N, 10,26

85

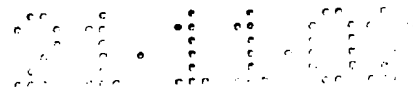


F

bledo žlté doštičky

[trifluóracetát] (EtOH)

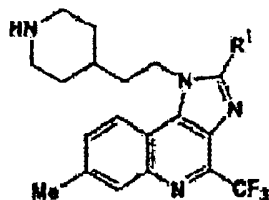
t.t.: 234 až 235 °C (rozklad)



Elementárna analýza pre $C_{22}H_{20}F_4N_4S \cdot CF_3CO_2H \cdot H_2O$

Vypočítané %: C, 49,66; H, 3,99; N, 9,65

Nájdené %: C, 49,71; H 3,99; N, 9,67



Príklad -R¹

Fyzikálne vlastnosti [sol]

(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

86 -Ph

bezfarebné kryštály

[trifluóracetát] (EtOH)

t.t.: 234 až 235 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{25}H_{25}F_3N_4 \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, 58,69; H, 4,74; N, 10,14

Nájdené %: C, 58,44; H 4,82; N, 10,01



87

sivkasté hnedé kryštály

[trifluóracetát] (MeOH)

t.t.: 280 až 284 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{23}H_{24}F_3N_5 \cdot CF_3CO_2H \cdot \frac{3}{4}H_2O$

Vypočítané %: C, 54,10; H, 4,81; N, 12,62

Nájdené %: C, 54,14; H 4,66; N, 12,70



88

bledo žltkasto hnedé ihličky

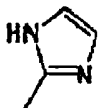
[trifluóracetát] (EtOH)

t.t.: 239 až 241 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{22}F_3N_5S \cdot CF_3CO_2H \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Vypočítané %: C, 51,11; H, 4,20; N, 12,42

Nájdené %: C, 50,97; H 4,01; N, 12,43



89

bledo žlté ihličky

[trifluóracetát] (EtOH)

t.t.: 303 až 305 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{23}F_3N_6 \cdot CF_3CO_2H \cdot H_2O$

Vypočítané %: C, 51,43; H, 4,68; N, 14,99

Nájdené %: C, 51,35, H 4,39; N, 15,09



90

bledo žltkasto hnedé ihličky

[trifluóracetát] (EtOH)

t.t.: 232 až 234 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{23}H_{23}F_3N_4O \cdot CF_3CO_2H \cdot H_2O$

Vypočítané %: C, 53,57; H, 4,68; N, 10,00

Nájdené %: C, 53,39, H 4,65; N, 10,00



91

bledo žlté doštičky

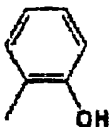
[trifluóracetát] (EtOH)

t.t.: 236 až 238 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{23}H_{23}F_3N_4S \cdot CF_3CO_2H \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Vypočítané %: C, 52,91; H, 4,44; N, 9,87

Nájdené %: C, 52,64, H 4,27; N, 9,82



92

bezfarebné kryštály

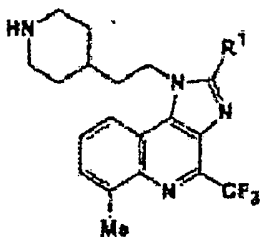
[trifluóracetát] (2-PrOH-AcOEt)

t.t.: 161 až 162 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{25}H_{25}F_3N_4O \cdot 5/4CF_3CO_2H$



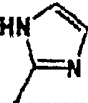
Vypočítané %: C, 55,32; H, 4,43; N, 9,38

Nájdené %: C, 55,22, H 4,28; N, 9,45

Príklad -R¹

Fyzikálne vlastnosti [sol]

(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

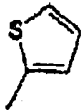
93	-Ph	<p>bezfarebné kryštály [trifluóracetát] (EtOH)</p> <p>t.t.: 218 až 219 °C (rozklad)</p> <p>Elementárna analýza pre C₂₅H₂₅F₃N₄.CF₃CO₂H</p> <p>Vypočítané %: C, 58,69; H, 4,74; N, 10,14</p> <p>Nájdené %: C, 58,43, H 4,82; N, 10,05</p>
94		<p>bezfarebné kryštály [trifluóracetát] (MeOH)</p> <p>t.t.: 233 až 234 °C (rozklad)</p> <p>Elementárna analýza pre C₂₃H₂₄F₃N₅.CF₃CO₂H.½H₂O</p> <p>Vypočítané %: C, 54,54; H, 4,76; N, 12,72</p> <p>Nájdené %: C, 54,27, H 4,79; N, 12,72</p>
95		<p>bledo žlté ihličky.</p> <p>[trifluóracetát] (EtOH)</p> <p>t.t.: 243 až 245 °C (rozklad)</p> <p>Elementárna analýza pre C₂₂H₂₂F₃N₅S.CF₃CO₂H</p> <p>Vypočítané %: C, 51,52; H, 4,14; N, 12,52</p> <p>Nájdené %: C, 51,61, H 3,98; N, 12,70</p>
96		<p>bezfarebné ihličky</p> <p>[trifluóracetát] (EtOH)</p> <p>t.t.: 306 až 308 °C (rozklad)</p>

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{23}F_3N_6 \cdot CF_3CO_2H \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Vypočítané %: C, 52,70; H, 4,51; N, 15,36

Nájdené %: C, 52,79, H 4,33; N, 15,37

97



bledo hnedé ihličky

[trifluóracetát] (EtOH)

t.t.: 232 až 234 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{23}H_{23}F_3N_4 \cdot CF_3CO_2H \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Vypočítané %: C, 54,45; H, 4,57; N, 10,16

Nájdené %: C, 54,57, H 4,37; N, 10,24

98



bledo žlté ihličky

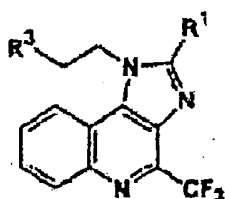
[trifluóracetát] (EtOH)

t.t.: 227 až 229 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{23}H_{23}F_3N_4S \cdot CF_3CO_2H \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Vypočítané %: C, 53,33; H, 4,39; N, 9,95

Nájdené %: C, 53,32, H 4,27; N, 9,76

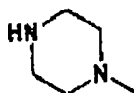
Príklad -R¹R³-

Fyzikálne vlastnosti [sol]

(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

99

-Ph



bledo hnedé kryštály (AcOEt)

t.t.: 187 až 188 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{23}H_{22}F_3N_5$

Vypočítané %: C, 64,93; H, 5,21; N, 16,46

Nájdené %: C, 64,84, H 5,26; N, 16,38



100

bezfarebné ihličky
[trifluóracetát] (EtOH)

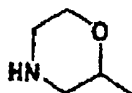
t.t.: 209 až 210,5 °C

Elementárna analýza pre $C_{21}H_{21}F_3N_6 \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, ; H, ; N,

Nájdené %: C, ; H; N,

-Ph



101

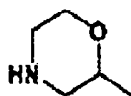
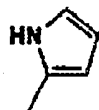
bezfarebné ihličky
[trifluóracetát] (EtOH)

t.t.: 224 až 228 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{23}H_{21}F_3N_4O \cdot CF_3CO_2H \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Vypočítané %: C, 55,19; H, 4,16 ; N, 10,28;

Nájdené %: C, 54,84 ; H, 4,13; N, 10,34;



102

bledo žlté doštičky
[trifluóracetát] (EtOH)

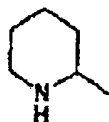
t.t.: 254 až 258 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{21}H_{20}F_3N_5O \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, 52,18; H, 4,00 ; N, 13,23;

Nájdené %: C, 52,10 ; H, 4,16; N, 13,45;

-Ph



103

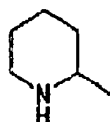
bezfarebné kryštály
[trifluóracetát] (AcOEt-EtOH)

t.t.: 229,5 až 231,5 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{24}H_{23}F_3N_4 \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, 57,99; H, 4,49 ; N, 10,40;

Nájdené %: C, 57,94 ; H, 4,42; N, 10,46;



104

bezfarebné kryštály

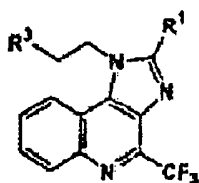
[trifluóracetát] (MeOH)

t.t.: 238,5 až 240 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{22}H_{22}F_3N_5 \cdot CF_3CO_2H$

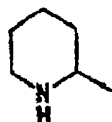
Vypočítané %: C, 54,65; H, 4,40 ; N, 13,28;

Nájdené %: C, 54,61 ; H, 4,25; N, 13,41;

Príklad -R¹R³-

Fyzikálne vlastnosti [sol]

(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)



105

bezfarebné kryštály

[trifluóracetát] (MeOH)

t.t.: 235,5 až 237,5 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{21}H_{20}F_3N_5S \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, 50,64; H, 3,88 ; N, 12,84;

Nájdené %: C, 50,53 ; H, 3,79; N, 12,90;

-Ph



106

bezfarebné ihličky

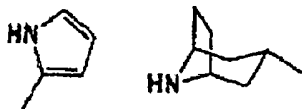
[trifluóracetát] (EtOH)

t.t.: 249 až 251 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{26}H_{25}F_3N_4 \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, 59,57; H, 4,64 ; N, 9,92;

Nájdené %: C, 59,27 ; H, 4,91; N, 9,99;



107

bledo žlté ihličky

[trifluóracetát] (EtOH)

t.t.: 263 až 265 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{24}H_{24}F_3N_5 \cdot CF_3CO_2H$

Vypočítané %: C, 56,42; H, 4,55 ; N, 12,65;

Nájdene %: C, 56,22 ; H, 4,59; N, 12,62;

-Ph

 H_2N-

108

bezfarebné kryštály (AcOEt)

t.t.: 174,5 až 175,5 °C

Elementárna analýza pre $C_{19}H_{15}F_3N_4$

Vypočítané %: C, 64,04; H, 4,24 ; N, 15,72;

Nájdene %: C, 63,89 ; H, 4,25; N, 15,67;

 H_2N-

109

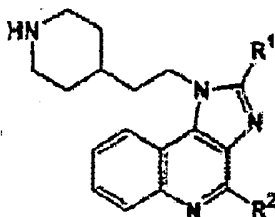
bledo hnedé kryštály (AcOEt)

t.t.: 195,5 až 196,5 °C

Elementárna analýza pre $C_{17}H_{14}F_3N_5$

Vypočítané %: C, 59,13; H, 4,09 ; N, 20,28;

Nájdene %: C, 59,09 ; H, 4,14; N, 20,19;



Príklad

-R¹R²-

Fyzikálne vlastnosti [sol]

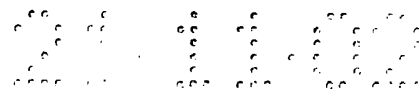
(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

-Ph



110

bledo hnedé kryštály [fumarát] (MeOH)



t.t.: 142,5 až 147 °C

Elementárna analýza pre $C_{26}H_{28}N_4 \cdot \frac{1}{2} C_4H_4O_4 \cdot \frac{3}{4} H_2O$

Vypočítané %: C, 71,85; H, 6,78 ; N, 11,97;

Nájdené %: C, 71,92 ; H, 6,61; N, 11,91;



111

bledo hnedé ihličky (EtOH)

t.t.: 212 až 213,5°C

Elementárna analýza pre $C_{24}H_{27}N_5 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

Vypočítané %: C, 73,07; H, 7,15; N, 17,75;

Nájdené %: C, 73,17 ; H, 7,04; N, 17,59;

-Ph -Ph

112

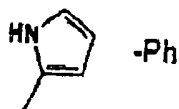
bezfarebné ihličky (MeOH-EtOH)

t.t.: 209 až 211°C

Elementárna analýza pre $C_{29}H_{28}N_4$

Vypočítané %: C, 80,52; H, 6,52; N, 12,95;

Nájdené %: C, 80,26 ; H, 6,57; N, 12,92;



113

bledo hnedé kryštály(DMF-H₂O)

t.t.: 268 až 270 °C

Elementárna analýza pre $C_{27}H_{27}N_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

Vypočítané %: C, 75,32; H, 6,56; N, 16,27;

Nájdené %: C, 75,12 ; H, 6,43; N, 16,36;



114

bezfarebné kryštály(MeOH)

t.t.: 224,5 až 225,5°C

Elementárna analýza pre $C_{27}H_{26}N_4O$

Vypočítané %: C, 76,75; H, 6,20; N, 13,26;

Nájdené %: C, 76,76 ; H, 6,19; N, 13,22;



115

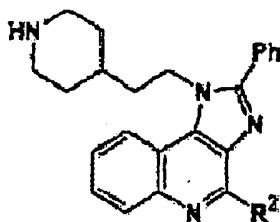
bezfarebné kryštály (MeOH-ClCH₂CH₂Cl)

t.t.: 210 až 212 °C

Elementárna analýza pre C₂₇H₂₆N₄S

Vypočítané %: C, 73,94; H, 5,98; N, 12,77;

Nájdene %: C, 73,91; H, 5,92; N, 12,67;

Príklad R²

Fyzikálne vlastnosti [sol]

(Rekryštalizačné rozpúšťadlo)

116

SH

bezfarebné kryštály

[trifluóracetát] (MeOH-DMF)

t.t.: 251 až 255 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre C₂₃H₂₄N₄S.CF₃CO₂H.¼H₂O

Vypočítané %: C, 59,22; H, 5,07; N, 11,05;

Nájdene %: C, 59,07; H, 5,05; N, 11,29;

117

CN

bezfarebné kryštály

[trifluóracetát] (MeOH-2-PrOH)

t.t.: 245 až 251 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre C₂₄H₂₃N₅.CF₃CO₂H.¼H₂O

Vypočítané %: C, 62,46; H, 4,94; N, 14,01;

Nájdene %: C, 62,63; H, 4,88; N, 14,22;

118

CO₂H

bezfarebné kryštály

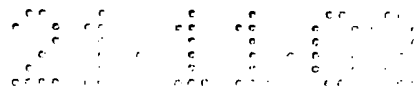
[trifluóracetát] (MeOH)

t.t.: 212 až 215 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre C₂₄H₂₄N₄O₂.CF₃CO₂H.¼H₂O

Vypočítané %: C, 60,17; H, 4,95; N, 10,80;

Nájdene %: C, 59,98; H, 5,14; N, 11,03;



Príklad 119

N-[2-(2-Fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]acetamid

K roztoku 0,50 g 1-(2-aminoetyl)-2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolínu v 3 ml pyridínu sa pridá po kvapkách 0,28 ml anhydridu kyseliny octovej a zmes sa mieša 6 hodín pri izbovej teplote. K reakčnej zmesi sa pridá voda a upraví sa na pH 4 10% kyselinou chlorovodíkovou. Vyzrážané kryštály sa zbierajú filtráciou a premyjú sa postupne vodou a diizopropyléterom a tak sa získa 0,45 g bezfarebných kryštálov. Rekryštalizáciou z etylacetátu sa získajú bezfarebné kryštály s teplotou topenia 217 až 218 °C.

Elementárna analýza pre $C_{21}H_{17}F_3N_4O$

Vypočítané % C, 63,31; H, 4,30; N, 14,06

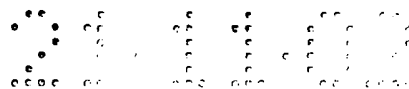
Nájdene % C, 63,46; H, 4,32; N, 14,10

Príklad 120

N-[2-(2-Fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]metánsulfonamid

K roztoku 0,50 g 1-(2-aminoetyl)-2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolínu a 0,2 ml tetrahydrofuránu sa pridá 0,11 ml metánsulfonylchloridu a zmes sa mieša pri izbovej teplote 2 hodiny. K reakčnej zmesi sa pridá voda a vyzrážané kryštály sa zbierajú filtráciou a premyjú sa postupne vodou a diizopropyléterom a tak sa získa 0,49 g bezfarebných kryštálov. Rekryštalizáciou z etylacetátu sa získajú bezfarebné kryštály s teplotou topenia 224,5 až 225

°C.

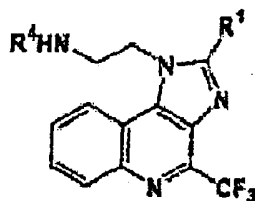


Elementárna analýza pre $C_{20}H_{17}F_3N_4O_2S$

Vypočítané % C, 55,29; H, 3,94; N, 12,90

Nalezené % C, 55,30; H, 3,94; N, 12,70

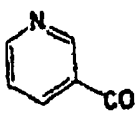
V súlade s metódou príkladu 120 sa získajú zlúčeniny príkladov 121 až 125.



Príklad	-R ¹	R ⁴	Fyzikálne vlastnosti (Rekryštalizačné rozpúšťadlo)
---------	-----------------	----------------	---

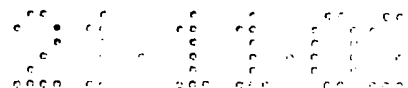
121	-Ph	PhCO	bezfarebné kryštály (AcOEt) t.t.: 256 až 256,5 °C Elementárna analýza pre $C_{26}H_{19}F_3N_4O$ Vypočítané %: C, 67,82; H, 4,16 ; N, 12,17; Nájdené %: C, 67,86 ; H, 4,19; N, 12,18;
-----	-----	------	--

122	-Ph	EtO ₂ C	bezfarebné kryštály (AcOEt) t.t.: 232,5 až 233,5 °C Elementárna analýza pre $C_{26}H_{19}F_3N_4O_2$ Vypočítané %: C, 61,68; H, 4,47 ; N, 13,08; Nájdené %: C, 61,74 ; H, 4,53; N, 13,04;
-----	-----	--------------------	--

123	-Ph		bezfarebné kryštály (AcOEt) t.t.: 227,5 až 228,5 °C Elementárna analýza pre $C_{25}H_{18}F_3N_5O$ Vypočítané %: C, 65,07; H, 3,93 ; N, 15,18; Nájdené %: C, 65,05 ; H, 4,01; N, 15,13;
-----	-----	---	--

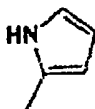
124	-Ph	ClCH ₂ CO	bezfarebné kryštály (AcOEt) t.t.: 230,5 až 231,5 °C
-----	-----	----------------------	--

Elementárna analýza pre $C_{21}H_{16}F_3N_4O$



Vypočítané %: C, 58,27; H, 3,73 ; N, 12,94;

Nájdené %: C, 58,23 ; H, 3,78; N, 12,89;



125

ClCH_2CO bezfarebné kryštály (AcOEt)

t.t.: 234 až 235 °C

Elementárna analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$

Vypočítané %: C, 54,10; H, 3,58 ; N, 16,60;

Nájdené %: C, 54,15 ; H, 3,61; N, 16,63;

Príklad 126

2-Metylamino-N-[2-[2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl]etyl]acetamid

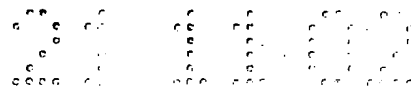
K 0,30 g 2-chlór-N-[2-[2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl]etyl]acetamidu sa pridá 6 ml 40% metanolového roztoku metylamínu a zmes sa mieša 4 hodiny pri izbovej teplote. Po reakcii sa rozpúšťadlo odparí a k 84 ml zvyšku sa pridá nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje sa etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýtenou soľankou a suší sa a rozpúšťadlo sa odparí a získaný zvyšok sa premyje diizopropyléterom a tak sa získa 0,25 g bledo hnedých kryštálov. Rekryštalizáciou z etylacetátu sa získajú bezfarebné kryštály s teplotou topenia 217,5 až 219,5 °C

Elementárna analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$

Vypočítané % C, 57,69; H, 4,60; N, 20,18

Nájdené % C, 57,67; H, 4,50; N, 20,15

V súlade s metódou príkladu 126 sa získajú zlúčeniny príkladov 127 až 129.



Príklad 127

2-Metylamino-N-[2-(2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]-chinolín-1-yl)etyl]acetamid

Vzhľad: bezfarebné kryštály

Rekryštalizačné rozpúšťadlo: etylacetát

Teplota topenia: 208 až 209 °C

Elementárna analýza pre C₂₂H₂₀F₃N₅O

Vypočítané % C, 61,82; H, 4,72; N, 16,39

Nájdené % C, 61,60; H, 4,76; N, 16,17

Príklad 128

2-Dimetylamino-N-[2-(2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]acetamid-fumarát

Vzhľad: bezfarebné kryštály

Rekryštalizačné rozpúšťadlo: metanol

Teplota topenia: 207,5 až 208 °C

Elementárna analýza pre C₂₃H₂₂F₃N₅O. 3/2 C₄H₄O₄

Vypočítané % C, 56,58; H, 4,58; N, 11,38

Nájdené % C, 56,52; H, 4,70; N, 11,57

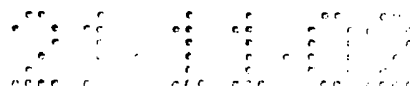
Príklad 129

2-Dimetylamino-N-(2-[2-(2-pyrrolyl)-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)ethyl)acetamid-fumarát

Vzhľad: bledo hnedé kryštály

Rekryštalizačné rozpúšťadlo: metanol

Teplota topenia: 219 až 222 °C



Elementárna analýza pre $C_{21}H_{21}F_3N_6O$. $1/4 C_4H_4O_4$

Vypočítané % C, 56,55; H, 4,75; N, 17,21

Nájdene % C, 56,58; H, 4,80; N, 17,18

Príklad 130

2-Amino-N-[2-(2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]acetamid

(1) N-[2-(2-Fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]-2-ftalimidoacetamid

Roztok 0,40 g 2-chlór-N-[2-(2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]acetamidu a 0,17 g ftalimidu draselného vo 4 ml *N,N*-dimetylformamidu sa mieša 16 hodín pri 60 °C. K reakčnej zmesi sa pridá voda a vyzrážané kryštály sa zbierajú filtráciou a premyjú sa postupne vodou a diizopropyléterom. Kryštály sa čistia stĺpcovou chromatografiou na silikagéle za použitia zmesi etylacetátu a *n*-heptánu (2:1) ako elučné rozpúšťadlo a premyjú sa diizopropyléterom a tak sa získa 0,37 g bezfarebných kryštálov. Rekryštalizáciou z etyl-acetátu sa získajú bezfarebné kryštály s teplotou topenia 233 až 233,5 °C.

Elementárna analýza pre $C_{29}H_{20}F_3N_5O_3$

Vypočítané g C, 64,09; H, 3,71; N, 12,89

Nájdene % C, 64,04; H, 3,93; N, 12,92

(2) 2-Amino-N-[2-(2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]acetamid

Roztok 0,30 g N-[2-(2-fenyl-4-trifluórmetyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)etyl]-2-ftalimidoacetamidu a 0,03 ml 90% hydrátu hydrazínu v 3 ml etanolu sa 6 hodín zohrieva za spätného toku. Po reakcii sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa

Teplota topenia: 176 až 177 °C (rozklad)

Elementárna analýza pre $C_{19}H_{17}F_3N_6O \cdot C_4H_4O_4 \cdot \frac{1}{4} H_2O$

Vypočítané % C, 52,82; H, 4,14; N, 16,07

Nájdené % C, 52,71; H, 4,21; N, 16,31

Ako príklad vynikajúcich účinkov zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sú nižšie uvedené experimentálne výsledky ich inhibičných účinkov na tvorbu TNF- α a IL-1 β v ľudských bunkách.

1. Príprava kultúry krvných buniek

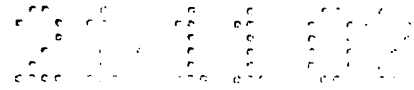
Do skúmaviek z plastickej hmoty obsahujúcich po 170 μ l Novo-heparínu 1000 (Novo-Nordisk A/S) sa odoberie od zdravých dobrovoľníkov asi 50 ml plnej krvi. Potom sa pomocou skúmavky pre separáciu buniek LecoPREP™ (Becton Dickinson) pripraví PBMC (periférne krvné jednojadrové bunky) a prevedie sa ich kultivácia v médiu RPMI (Nissui Pharmaceutical Co.) obsahujúcom 2 mM L-glutamínu (Life Technologies) a 2,5 j/ml penicilínu-2,5 μ g/ml streptomycínového roztoku (Life Technologies), doplnenom 10% fetálnym teľacím sérom (Integren Company) pri koncentrácii 1×10^6 buniek/ml.

2. Príprava hodnotených zlúčenín

Hodnotené zlúčeniny sa rozpustia v ultračistej destilovanej vode, dimetylsulfoxide alebo 0,1 N kyseline chlorovodíkovej v koncentrácii 20 μ M a potom sa postupne pred použitím riedi soľným roztokom.

3. Ošetrovanie buniek liečivami

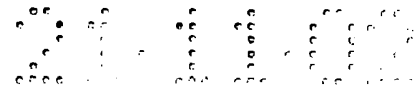
180 μ l pripraveného ľudského PBMC sa vloží do každej jamky



96-jamkovej doštičky pre kultiváciu buniek s plochým dnom (MicroTestIII™, Becton Dickinson), obsahujúci 10 µl roztoku testovaných zlúčenín príslušnej koncentrácie. Po 30 minútach sa do každej jamky vnesie 10 µl liposacharidu (20 µg/ml) a doštička sa prikryje viečkom z plastickej hmoty a prevedie sa inkubácia pri 37 °C po dobu 16 hodín v atmosfére 5% CO₂.

4. Stanovenie ľudského TNF-α a ľudského IL-1β

Úrovne ľudského TNF-α a IL-1β v kultúrnom supernatante sa stanovujú sendvičovou enzymatickou imunisorbčnou skúškou. 96-jamková mikrotitračná doštička sa povlečie s riedenou anti-cytokínovou protilátkou (záchytná - prvá protilátka). Po premytí jamiek sa supernatant príslušne nariedi, vnesie sa do všetkých jamiek a prevedie sa inkubácia. Potom sa postupne pridá do každej jamky za použitia premývania medzi uvedenými stupni druhá protilátka (detekčná) proti cytokínu a po ďalšom premytí sa pridá tretia látka obsahujúca HRP (peroxidáza chrenu sedliackeho), ktorá pôsobí voči detekčnej protilátke. Po poslednom premytí sa do každej jamky vnesie roztok tetrametylbenzidínu (výrobca DAKO), čím sa zaháji farebná reakcia. Farebná reakcia sa preruší pridaním 0,5 M kyseliny sírovej a potom sa v zariadení pre vyhodnotenie mikrodosiek M-Vmax™ (Molecular Devices) odpočíta absorbanca pri 450 nm v každej jamke. Koncentrácia cytokínov sa stanoví pomocou programu Stomax™ (Molecular Devices) zrovnaním s kalibračnou krivkou odvodenou od odpovedajúceho rekombinantného cytokínu ako štandardu. Pri meraní ľudského TNF-α sa použije monoklonálny myšací anti-ľudský TNF-α (výrobca ENDOGEN), polyklonálny králičí anti-ľudský TNF-α (výrobca Pharma Biotechnologie Hannover), somári anti-králičí IgG protilátky konjugované s peroxidázou (výrobca Jackson ImmunoRes. Labs) a rekombinantný ľudský TNF-α (výrobca INTEGREN Company) pre všetky protilátky použité v tejto



technológii (záchytke-, detekcii-, s HRP konjugovaných protilátok a ako štandard pre kalibračnú krivku). V prípade merania ľudského IL-1 β sa použije monoklonálny anti-ľudský IL-1 β (výrobca Cistron), polyklonálny ovčí anti-ľudský IL-1 β (Biogenesis), somári antikozi IgG konjugovaný s HRP (výrobca Chemicon International) a rekombinantný ľudský IL-1 β (výrobca R & D Systems) pre všetky protilátky použité v tejto technológii (záchytke-, detekcii-, s HRP konjugovaných protilátok a ako štandard pre kalibračnú krivku).

Ako v prípade TNF- α , tak IL-1 β sú aktivity každej hodnotenej zlúčeniny vyjadrené ako inhibičné percentá produkcie cytokínu podľa nasledujúcej rovnice.

Inhibičné percentá (%) =

Produkcia cytokínu v bunkách ošetrovaných testovanou zlúčeninou

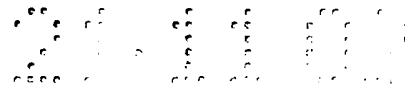
[1- _____] x 100

Produkcia cytokínu v bunkách ošetrovaných rozpúšťadlom

Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 32 a 33.

Tabuľka 32: Inhibičný účinok voči tvorbe TNF- α v ľudských Bunkách

Testovaná zlúčenina	Podané koncentrácie ($\mu\text{mol/l}$)				
	0,01	0,03	0,10	0,3	1,0
Príklad 102	96	84	25	23	27



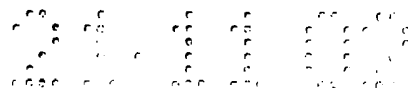
Tabuľka 33: Inhibičný účinok voči tvorbe IL-1 β v ľudských bunkách

Testovaná zlúčenina	Podané koncentrácie ($\mu\text{mol/l}$)				
	0,01	0,03	0,10	0,3	1,0
Príklad 102	81	67	48	0	0

Z uvedených výsledkov zreteľne vyplýva, že zlúčeniny podľa vynálezu sú vynikajúcimi inhibítormi tvorby TNF- α a IL-1 β .

Priemyslová využiteľnosť

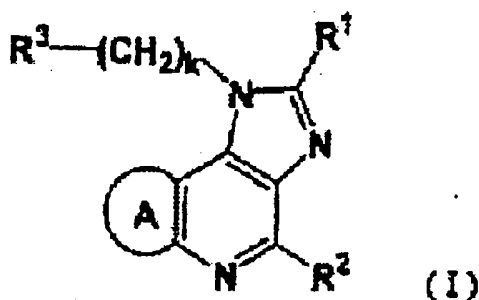
Zlúčeniny podľa vynálezu majú vynikajúcu inhibičnú účinnosť voči tvorbe TNF alebo IL-1 a sú zvlášť vhodné ako preventívne alebo terapeutické prostriedky voči chorobám sprostredkovaným týmito cytokínmi.



PP 1120-2002

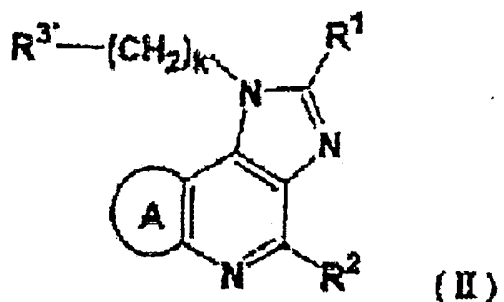
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 1H-imidazopyridínový derivát predstávaný nasledujúcim obecným vzorcom I alebo jeho soľ:



kde R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná alebo arylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná; R^2 znamená cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, arylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, kyanoskupinu, merkaptoskupinu, karboxylovú skupinu alebo karbamoylovú skupinu; kruh A znamená homocyklický alebo heterocyklický kruh, ktorý môže byť substituovaný; R^3 znamená aminoskupinu, ktorá môže byť substituovaná alebo nasýtenú heterocyklickú skupinu obsahujúcu dusík, ktorá môže byť substituovaná; a k znamená celé číslo od 0 do 3; s podmienkou, že zlúčenina, kde R^3 znamená nasýtenú heterocyklickú skupinu, ktorá môže byť substituovaná a R^2 je nesubstituovaná alkylová skupina, je vylúčená.

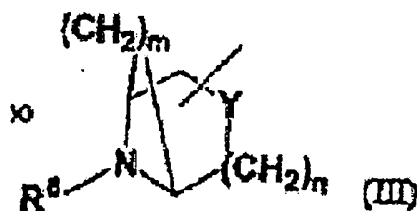
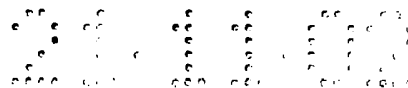
2. 1H-imidazopyridínový deriváty predstávaný nasledujúcim obecným vzorcom II alebo jeho soľ:



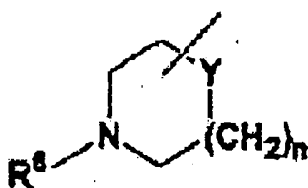
kde R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná alebo arylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná; R^2 znamená cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, arylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, kyanoskupinu, merkaptoskupinu, karboxylovú skupinu alebo karbamoylovú skupinu; kruh A znamená homocyklický alebo heterocyklický kruh, ktorý môže byť substituovaný; R^3 znamená aminoskupinu, ktorá môže byť substituovaná alebo nasýtenú heterocyklickú skupinu obsahujúcu dusík, ktorá môže byť substituovaná; a k znamená celé číslo od 0 do 3; $R^{3'}$ znamená skupinu predstavovanú nasledujúcim obecným vzorcom III



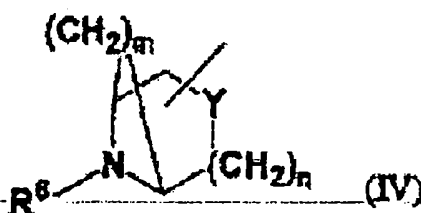
alebo



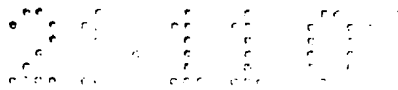
kde R^4 , R^5 , R^6 môžu byť rovnaké alebo rôzne a predstavujú atóm vodíka, alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, benzylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, trifenylmetylovú skupinu, acylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, alkoxykarbonylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, benzyloxykarbonylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, tiokarbamoylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, alkánsulfonylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, benzénsulfonylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná, amidinovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná; Y znamená atóm kyslíka, atóm síry, atóm dusíka, skupinu predstavovanú CH_2 , CH , alebo NH alebo jednoduchú väzbu; a m a n môžu byť rovnaké alebo rôzne a predstavujú celé číslo od 0 do 2, s podmienkou, že keď R^3 znamená skupinu predstavovanú nasledujúcim obecným vzorcom IV:



alebo



R^2 neznamená nesubstituovanú alkylovú skupinu.



3. Zlúčenina alebo jej soľ podľa nároku 1 alebo 2, kde kruh A je benzénový kruh, ktorý môže byť substituovaný alebo tiofénový kruh, ktorý môže byť substituovaný.

4. Zlúčenina alebo jej soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde R^2 je trifluórmetylová skupina.

5. Liečivo, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje ako aktívnu zložku zlúčeninu alebo jej soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4.

6. Liečivo podľa nároku 5, ktoré sa použije pre prevenciu a/alebo liečbu choroby, na ktorej sa podieľa cytokín.

7. Liečivo podľa nároku 6, kde cytokín je TNF alebo IL-1.

8. Inhibítor proti produkcii cytokínov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako aktívnu zložku zlúčeninu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4.

9. Spôsob prevencie a/alebo terapeutickkej liečby choroby, na ktorej sa podieľa cytokín, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje podanie cicavcovi, vrátane človeka, preventívne a/alebo terapeuticky účinného množstva zlúčeniny alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4.

10. Použitie zlúčeniny alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 pre prípravu liečiva podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 7.