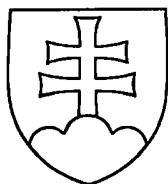


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 28. 7. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/094 346
09/361 544
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 28. 7. 1998
27. 7. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US, US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 6. 8. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 08/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/US99/17027
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/06577

(11), (21) Číslo dokumentu:

140-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C07D498/04
A61K 31/44
C07D513/04
C07D517/04
C07D513/14
/(C07D498/04,
C07D263:00,
C07D221:00)
(C07D513/04,
C07D277:00,
C07D221:00)

(71) Prihlasovateľ: 3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY, Saint Paul, MN, US;

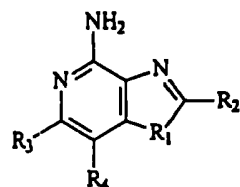
(72) Pôvodca: Gerster John F., Saint Paul, MN, US;
Lindstrom Kyle J., Saint Paul, MN, US;
Marszalek Gregory J., Saint Paul, MN, US;
Merrill Bryon A., Saint Paul, MN, US;
Mickelson John W., Saint Paul, MN, US;
Rice Michael J., Saint Paul, MN, US;

(74) Zástupca: ROTT, RÚŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;

(54) Názov: Oxazolo, tiazolo a selenazolo[4,5-c]-chinolín-4-amíny a ich analógy

(57) Anotácia:

Sú opísané tiazolo-, oxazolo- a selenazolo[4,5-c]chinolín-4-amíny a ich analógy všeobecného vzorca (I), v ktorom substituent R_1 je vybraný zo skupiny obsahujúcej kyslík, síru a selén, substituent R_2 je vybraný zo skupiny obsahujúcej H, -alkyl, -alkyl-OH, halogénalkyl, -alkenyl, -alkyl-X-alkyl, -alkyl-X-alkenyl, -alkenyl-X-alkyl, -alkenyl-X-alkenyl, -alkyl-N(R^5)₂, -alkyl-N₃, -alkyl-O-C(O)-N(R^5)₂, -heterocyklyl, -alkyl-X-heterocyklyl, -alkenyl-X-heterocyklyl, -aryl, -alkyl-X-aryl, -alkenyl-X-aryl, -heteroaryl, -alkyl-X-heteroalkyl a -alkenyl-X-heteroaryl a význam ďalších substituentov R^3 a R^4 je uvedený v opise. Ďalej je opísaná farmaceutická kompozícia s ich obsahom a použitie týchto zlúčenín ako imunomodulátorov a na vyvolanie biosyntézy cytokínu, vyvolanie biosyntézy interferónu - α a/alebo na vyvolanie biosyntézy faktora - α nekrotizujúceho nádory. Taktiež sú využívané na liečbu vírusových a neoplastických ochorení.



(I)

Oxazolo, tiazolo a selenazolo[4,5-c]-chinolín-4-amíny a ich analógy

Oblasť techniky

Vynález sa týka oxazolo, tiazolo a selenazolo[4,5-c]chinolín-, tetrahydrochinolín-4-amínov a ich hetero analógov, tiež sa týka medziproduktov, ktoré boli použité na ich prípravu. Vynález sa ďalej týka farmaceutických kompozícií obsahujúcich vyššie uvedené zlúčeniny, tak ako aj použitia týchto zlúčenín ako imunomodulátorov a na vyvolanie biosyntézy cytokínu, vyvolanie biosyntézy interferónu- α a/alebo na vyvolanie biosyntézy faktoru- α nekrotizujúceho nádory.

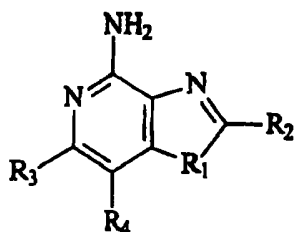
Doterajší stav techniky

Prvý spoľahlivý odkaz na 1H-imidazo[4,5-c]chinolínový kruhový systém je možné nájsť v Backman a kol., J.Org.Chem. 15, 1278 – 1284 (1950), kde sa opisuje syntéza 1-(6-metoxy-8-chinoliny)-2-metyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolínu, ktorý sa použil ako antimalarické agens. Následne je v tejto publikácii uvedená syntéza rôznych substituovaných 1H-imidazo[4,5-c]chinolínov. Napríklad v Jain a kol., J. Med. Chem. 11, pp. 87 – 92 (1968) sa opisuje syntéza 1-[2-(4-piperidyl)etyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolínu ako možného antikonvulzíva a kardiovaskulárneho agens. Tiež Baranov a kol., Chem. Abs. 85, 94362 (1976) a Berenyi a kol., J. Heterocyclic Chem. 18, 1537 – 1540 (1981) uvádzajú určité 2-oxoimidazo[4,5-c]chinolíny.

Vyššie uvedené 1H-imidazo[4,5-c]chinolín-4-amíny a ich 1- a 2-substituované deriváty našli svoje uplatnenie ako antivírusové agens, bronchodilatačné agens a imunomodulátory a sú opísané v U.S. patente č. 4,689,338; 4,698,348; 4,929,624; 5,037, 986; 5,266,675; 5,268,376; 5,346,905; 5,389,640; 5,605,899; 5,352,784; 5,446,153 a 5,482,936. Shen a kol., U.S. patent č. 4,038,396 a 4,131,677 opisujú určité oxazolo- a tiazolopyridíny, ktoré majú protizápalové, analgetické a antipyretické vlastnosti.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález poskytuje zlúčeniny vzorca I



(I)

kde

substituent R₁ je vybraný zo skupiny obsahujúcej kyslík, síru a selén;

substituent R₂ je vybraný zo skupiny obsahujúcej

- vodík
- alkyl
- alkyl-OH
- halogénalkyl
- alkenyl
- alkyl-X-alkyl
- alkyl-X-alkenyl
- alkenyl-X-alkyl
- alkyl-N(R₅)₂
- alkyl-N₃
- alkyl-O-C(O)-N(R₅)₂
- heterocyklyl
- alkyl-X-heterocyklyl

-alkenyl-X-heterocyklyl

-aryl

-alkyl-X-aryl

-alkenyl-X-aryl

-heteroaryl

-alkyl-X-heteroaryl a

-alkenyl-X-heteroaryl;

substituenty R_3 a R_4 sú každé nezávisle:

-vodík

-X-alkyl

-halogén

-halogénalkyl

- $N(R_5)_2$

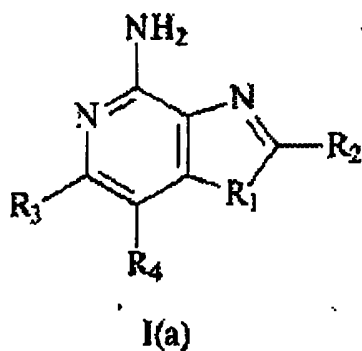
alebo keď sú spojené, R_3 a R_4 vytvárajú kondenzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový alebo heterocyklický kruh;

substituent X je vybraný zo skupiny obsahujúcej -O-, -S-, - NR_5 -, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- a väzbu a

každé R_5 je nezávisle H alebo C_{1-8} alkyl;

s podmienkou, že ak R_1 je síra, R_3 nie je $-NH_2$; alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

V druhom rade, predkladaný vynález poskytuje farmaceutické kompozície obsahujúce terapeutické účinné množstvo zlúčeniny vzorca I(a) a farmaceuticky prijateľné pomocné látky:



kde:

substituent R_1 je vybraný zo skupiny obsahujúcej kyslík, síru a selén;

substituent R_2 je vybraný zo skupiny obsahujúcej

- vodík
- alkyl
- alkyl-OH
- halogénalkyl
- alkenyl
- alkyl-X-alkyl
- alkyl-X-alkenyl
- alkenyl-X-alkyl
- alkenyl-X-alkenyl
- alkyl- $N(R_5)_2$
- alkyl- N_3
- alkyl-O-C(O)- $N(R_5)_2$
- heterocyklyl
- alkyl-X-heterocyklyl
- alkenyl-X-heterocyklyl
- aryl
- alkyl-X-aryl

-alkenyl-X-aryl

-heteroaryl

-alkyl-X-heteroaryl

-alkenyl-X-heteroaryl

substituenty R_3 a R_4 sú každé nezávislé:

-vodík

-X-alkyl

-halogéne

-halogénalkyl

- $N(R_5)_2$

alebo keď sa spoja, R_3 a R_4 vytvárajú kondenzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový alebo heterocyklický kruh;

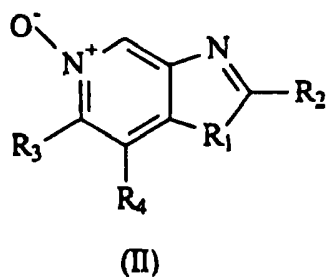
substituent X je vybraný zo skupiny obsahujúcej -O-, -S-, $-NR_5$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)$ - a väzbu a

každé R_5 je nezávislé H alebo C_{1-8} alkyl;

alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

Zlúčeniny vzorca I(a) sú použiteľné na indukovanie biosyntézy určitých cytokínov u živočíchov vrátane ľudí. Cytokíny, ktoré môžu byť indukované zlúčeninami vynálezu zahrnujú, ale neobmedzujú sa len na ne, interferóny najmä interferón- α a faktor- α nekrotizujúci nádory. Vynález taktiež poskytuje spôsob vyvolania biosyntézy cytokínu u živočíchov podaním účinného množstva kompozície obsahujúcej zlúčeninu vzorca I(a) živočíchovi. Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu použiť na vyvolanie biosyntézy cytokínu vďaka svojej stabilite a preto sú použiteľné na liečbu rôznych stavov zahrnujúcich vírusové a neoplastické ochorenia. Vynález ďalej poskytuje spôsob liečby týchto stavov u subjektov a to podaním terapeuticky účinného množstva obsahujúceho zlúčeninu vzorca I(a).

V ďalšom rade predkladaný vynález poskytuje medziproduktové zlúčeniny vzorca II.



kde

substituent R_1 je vybraný zo skupiny obsahujúcej kyslík, síru a selén;

substituent R_2 je vybraný zo skupiny obsahujúcej

- vodík
- alkyl
- alkyl-OH
- halogénalkyl
- alkenyl
- alkyl-X-alkyl
- alkyl-X-alkenyl
- alkenyl-X-alkyl
- alkenyl-X-alkenyl
- alkyl-N(R_5)₂
- alkyl-N₃
- alkyl-O-C(O)-N-(R_5)₂
- heterocyklyl
- alkyl-X-heterocyklyl
- alkenyl-X-heterocyklyl
- aryl
- alkyl-X-aryl
- alkenyl-X-aryl

- heteroaryl
- alkyl-X-heteroaryl
- alkenyl-X-heteroaryl
- SO₂CH₃ a

-CH₂-O-C(O)-CH₃

substituenty R₃ a R₄ sú každé nezávisle:

- vodík
- X-alkyl
- halogén
- N(R₅)₂

alebo keď sa spoja, R₃ a R₄ vytvárajú kondenzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový alebo heterocyklický kruh;

substituent X je vybraný zo skupiny obsahujúcej -O-, -S-, -NR₅-, -C(O)-, -C(O)O-, a väzbu; a

každý substituent R₅ je nezávisle H alebo C₁₋₈alkyl.

Podrobný opis vynálezu

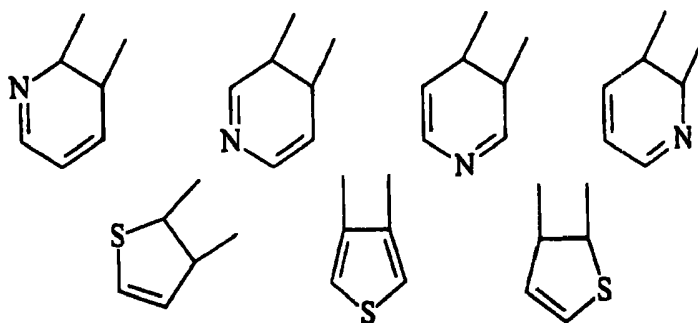
Vynález zahŕňa zlúčeniny vzorca I, farmaceutické kompozície obsahujúce zlúčeniny vzorca I(a) a terapeutické spôsoby použitia zlúčenín vzorca I(a) tak ako aj medziproduktové zlúčeniny vzorca II, ktoré sú použité na prípravu zlúčenín vzorca I a I(a).

Termíny „alkyl“ a „alkenyl“ ako sú používané v tomto texte znamenajú nerozvetvenú alebo rozvetvenú uhľovodíkovú skupinu, alebo cyklickú skupinu (tj. cykloalkyl a cykloalkenyl), ktoré obsahujú od 1 do 20, výhodne od 1 do 10 výhodnejšie od 1 do 8 uhlíkových atómov, pokiaľ nie je inak špecifikované. Typické alkylové skupiny, ako napríklad, metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, *sek*-butyl, *terc*-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl a podobne. Príkladné cyklické skupiny zahŕňujú cyklopropyl, cyklopentyl,

cyklohexyl, cyklohexenyl a adamantyl. Predpona „alk“, ak je používaná, napríklad pre „alkoxy“ a podobne, tiež má rovnaký význam.

Termín „aryl“ zodpovedá aromatickému kruhu alebo kruhovému systému. Arylová skupina je prednostne šesť členný kruh, taký ako fenyl alebo aromatický polycyklický kruhový systém, taký ako naftyl. Najvýhodnejšia aryllová skupina je fenyl, ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentami, ako sú definované nižšie. Príklady iných vhodných aryllových skupín zahŕňujú bifenyl, fluórenyl a indenyl.

Termín „heteroaryl“ zodpovedá aromatickému kruhu alebo kruhovému systému, ktorý obsahuje jeden alebo viac heteroatómov, pričom heteroatómy sú vybrané z dusíka, kyslíka a síry. Vhodné heteroarylové skupiny zahŕňujú furyl, tienyl, pyridyl, chinoliny, tetrazolyl, imidazo, atď. V prípade keď R_3 a R_4 sú spojené dohromady a vytvárajú päť alebo šesť členný heteroaromatický kruh, heteroatóm je dusík, kyslík alebo síra a kruh môže obsahovať jeden alebo viac takýchto atómov. Výhodne, heteroatóm je dusík alebo síra. Výhodné heteroaromatické kruhy tvorené R_3 a R_4 sú znázornené nasledujúcimi vzorcami, kde dve línie naznačujú kde sú kondenzované.



Termíny „heterocyklický“ a „heterocyklyl“ zodpovedajú nearomatickým kruhom alebo kruhovým systémom, ktoré obsahujú jeden alebo viac heteroatómov (napríklad O, S, N). Príkladné heterocyklické skupiny zahŕňujú pyrrolidiny, tetrahydrofurany, morfoliny, piperidino, piperazino, tiazolidiny, imidazolidiny a podobne.

Všetky vyššie uvedené kruhy a kruhové systémy môžu byť nesubstituované alebo substituované jedným alebo viacerými substituentami

vybranými zo skupiny obsahujúcej alkyl, alkoxy, alkyltio, hydroxy, halogén, halogénalkyl, polyhalogénalkyl, perhalogénalkyl (napríklad trifluórmetyl), trifluóralkoxy (napríklad trifluórmetoxy), nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, heterocykloalkyl, nitril a alkoxykarbonyl. Preferované substituenty sú C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogén, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxy, C_{1-4} alkoxymetyl a trifluórmetyl.

Termín „halogén“ predstavuje halogénový atóm taký ako, napríklad, fluór, chlór, bróm alebo jód.

Vynález vrátane zlúčenín je opísaný v tomto texte v akýchkoľvek farmaceuticky prijateľných formách, vrátane izomérov takých ako diastereoméry a enantioméry, soli, solváty, polymorfné formy a podobne.

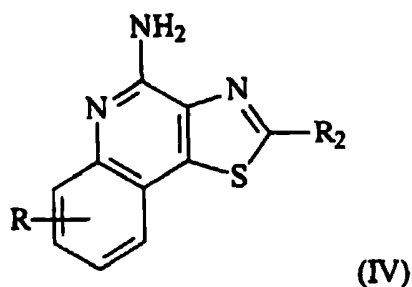
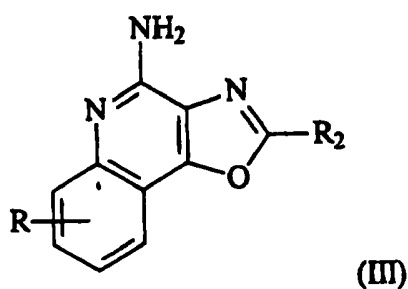
Ako bolo uvedené vyššie, zlúčeniny vzorca I a I(a) sú spôsobilé vytvárať „farmaceuticky prijateľné soli(sol)“ Farmaceutický prijateľná adičná soľ zlúčeniny vzorca I a I(a) zahŕňa soli odvodené od netoxických anorganických kyselín takých ako kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina fluorovodíková, kyselina fosforitá a podobne. Takisto zahŕňa soli odvodené od netoxických organických kyselín takých ako mono alifatické kyseliny, dikarboxylové kyseliny, alkánové kyseliny substituované fenylom, hydroxy alkánové kyseliny, alkándiové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfónové kyseliny atď. Medzi takéto soli teda patria sulfáty, pyrosulfáty, bisulfáty, sulfity, bisulfity, nitráty, fosfáty, monohydrogenfosfáty, dihydrogenfosfáty, metafosfáty, pyrofosfáty, chloridy, bromidy, jodidy, acetáty, trifluóracetáty, propionát, kaprylát, izobutyryát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, mandelát, benzoát, chlorobenzoát, metylbenzoát, hydroxynaftoát, xinafoát, dinitrobenzoát, ftalát, benzénsulfonát, toluénsulfonát, fenylacetát, citrát, laktát, maleát, tartrát, metánsulfonát a podobne. Tiež sú zahrnuté soli aminokyselín takých ako arginát a podobne, glukonát, galakturonát (pozri napríklad Berge SM a kol., „Pharmaceutical Salts“, J. Pharm. Sci. 1977; 66 : 1).

Kyslé adičné soli zlúčenín sú pripravené kontaktovaním voľnej bázy s dostatočným množstvom požadovanej kyseliny. Takto sa pripraví soľ konvenčným spôsobom. Voľná báza sa môže regenerovať pri styku soli s bázou a dôjde k izolovaniu voľnej bázy konvenčným spôsobom.

Preferované zlúčeniny vzorca I a I(a) sú tie, v ktorých R_1 je kyslík alebo síra. Preferované R_2 substituenty zahŕňajú alkyl a alkoxyalkyl, uprednostňovaný je C_{1-4} alkyl.

Takisto je uprednostňované, ak R_3 a R_4 spoločne vytvárajú kondenzovaný benzénový alebo pyridínový kruh, ktorý môže byť substituovaný alebo nesubstituovaný.

Najvýhodnejšie zlúčeniny sú zlúčeniny vzorca III alebo IV



pričom R_2 je definované vyššie a R je vodík, alkyl, alkoxy, alkyltio, hydroxy, halogén, halogénalkyl, polyhalogénalkyl, perhalogénalkyl (napr. trifluórmetyl), trifluóralkoxy (napr. trifluórmetoxy), nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, heterocykloalkyl, nitril a alkoxykarbonyl.

Príkladné zlúčeniny vynálezu zahŕňujú:

2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín;
tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín;
2-etyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín;
2-propyltiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
2-pentyltiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
2-butyltiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
2-(1-metyletyl)tiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
2-(2-fenyl-1-etenyl)tiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
2-(2-fenyl-1-etyl)tiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
2-(4-aminotiazolo[4,5-c]chonolin-2-yl)-1,1-dimetyletyl karbamát;
2-(etoxymetyl)tiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
2-(metoxymetyl)tiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
2-(2-metylpropyl)tiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
2-benzyltiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
8-metyl-2-propyltiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
(4-aminotiazolo[4,5-c]chonolin-2-yl)metanol;
2-metyloxazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
2-etyloxazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
2-butyloxazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
2-propyltiazolo[4,5-c]chonolín-4,8-diamín;
2-propyloxazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
8-bromo-2-propyltiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
7-metyl-2-propyltiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
2-butyl-7-metyloxazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;
7-metyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;

7-fluoro-2-propyloxazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;

7-fluoro-2-propyltiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;

2-propyl-7-(trifluorometyl)tiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;

2-(4-morfolino)tiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;

2-(1-pyrolidino)tiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;

2-butyltiazolo[4,5-c]naftyridín-4-amín;

2-propyltiazolo[4,5-c]naftyridín-4-amín;

7-chloro-2-propyltiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;

7-metoxo-2-propyltiazolo[4,5-c]chonolín-4-amín;

a ich farmaceuticky prijateľné soli, najmä soli kyseliny chlorovodíkovej.

Príprava zlúčenín

Zlúčeniny vynálezu môžu byť pripravené podľa reakčnej schémy I, pričom R_1 , R_2 , R_3 a R_4 sú definované vyššie.

V kroku (1) reakčnej schémy I, zlúčenina vzorca V reaguje s karboxylovou kyselinou alebo jej ekvivalentom pričom vzniká zlúčenina vzorca IV. Vhodné ekvivalenty karboxylovej kyseliny zahŕňajú anhydridy, chloridy, ortoestery a 1,1-dialkoxyalkanoáty. Karboxylová kyselina alebo jej ekvivalent je vybraný tak aby poskytol požadovaný R_2 substituent v zlúčenine vzorca VI. Napríklad, trietyl ortoformát poskytne zlúčeninu vzorca VI, kde R_2 je vodík a anhydrid kyseliny octovej poskytne zlúčeninu vzorca VI, kde R_2 je metyl. Reakcia môže prebiehať bez prítomnosti rozpúšťadla len v prítomnosti kyseliny takej ako polyfosforečná kyseliny alebo výhodne v prítomnosti karboxylovej kyseliny vzorca $R_2C(O)OH$. Reakcia prebieha pri dostatočnom zahrievaní, pri ktorom sa odstráni akýkoľvek alkohol alebo voda, ktoré sa tvoria ako vedľajší produkt reakcie. Zlúčeniny vzorca V sú známe alebo sa môžu pripraviť použitím konvenčných metód (pozri napríklad Bachman a kol., Journal of the American Chemical Society, 69, pp 365 – 371 (1947); Ambrogi a

kol., Synthesis, pp. 656 – 658 (1992); Adler a kol., Journal of Chemical Society, pp. 1794 – 1797 (1960); Süss a kol., Justus Liebigs Annalen der Chemie, 583, pp. 150 – 160 (1953); Süss a kol., Justus Liebigs Annalen der Chemie, 593, pp. 91 – 126 (1955).

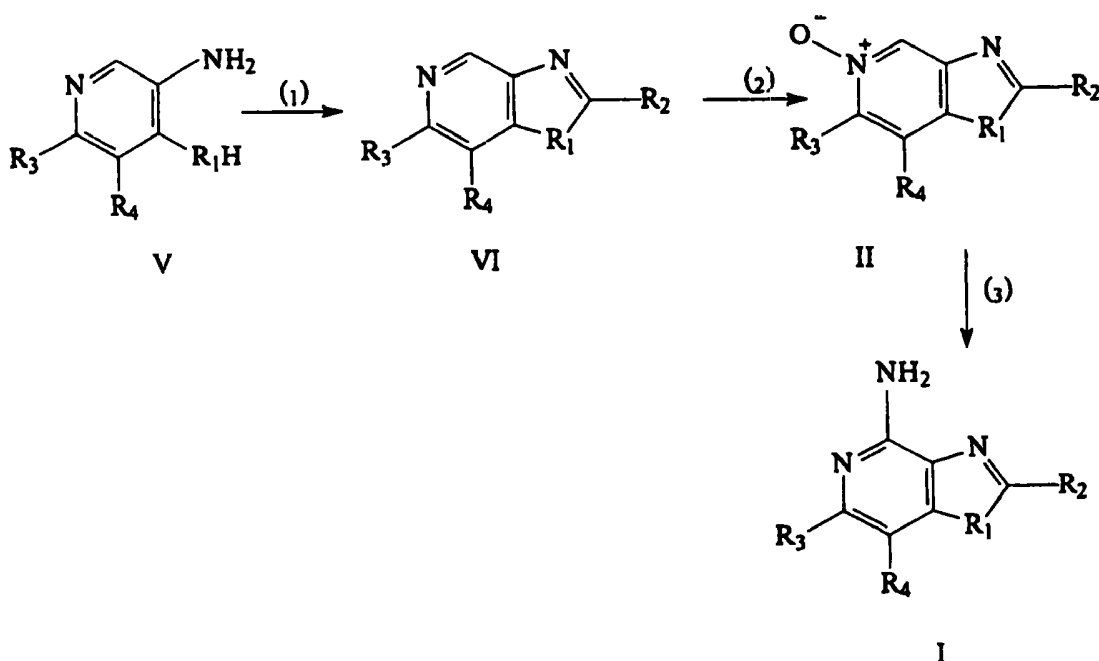
.. V kroku (2) reakčnej schémy I zlúčenina vzorca VI sa oxiduje za vzniku N-oxidu vzorca II. Oxidácia prebieha s použitím konvenčných oxidačných činidiel, ktoré sú vhodné na vytvorenie N-oxidov. Preferované reakčné podmienky zahŕňajú reakčný roztok zlúčeniny vzorca VI v chloroforme s kyselinou 3-chloroperoxybenzoovou pri podmienkach prostredia. Alternatívne, oxidácia môže prebiehať použitím kyseliny peroctovej vo vhodnom rozpúšťadle takom ako etyl alebo metylacetát.

V kroku (3) reakčnej schémy I N-oxid vzorca II sa aminuje za vzniku zlúčeniny vzorca I. Krok (3) zahŕňa (i) reakciu zlúčeniny vzorca II s acylačným činidlom a potom (ii) reakciu produktu s aminačným činidlom. Časť (i) kroku (3) zahŕňa reakciu N-oxidu vzorca II s acylačným činidlom. Medzi vhodné acylačné činidlá patria alkyl- alebo arylsulfonyl chloridy (napr. benzénsulfonyl chlorid, metánsulfonyl chlorid, p-toluénsulfonyl chlorid). Arylsulfonyl chloridy sú uprednostňované. Para-toluénsulfonyl chlorid je najvýhodnejší. Časť (ii) kroku (3) zahŕňa reakciu produktu časti (i) s nadbytkom aminačného činidla. Medzi vhodné aminačné činidlá patrí amoniak (napr. vo forme hydroxidu amónneho) a amóniové soli (napr. amónium karbonát, amónium bikarbonát, amónium fosfát). Uprednostňovaný je hydroxid amónny. Reakcia výhodne prebieha za rozpustenia alebo suspenzie N-oxidu vzorca II v inertnom rozpúšťadle takom ako dichlórmetán alebo chloroform, za pridania aminačného činidla do roztoku alebo suspenzie a potom za pomalého pridania acylačného činidla. Produkt alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ sa môže izolovať použitím konvenčných metód.

Alternatívne, krok (3) sa môže uskutočňovať (i) reakciou N-oxidu vzorca II s izokyanátom a potom (ii) hydrolýzou výsledného produktu. Časť (i) zahŕňa reakciu N-oxidu s izokyanátom, pričom izokyanátová skupina je viazaná na karbonylovú skupinu. Preferované izokyanáty zahŕňajú trichloroacetyl izokyanát a aroyl izokyanáty také ako benzoyl izokyanát. Reakcia izokyanátu

s N-oxidom je uskutočňovaná za v podstate bezvodých podmienok pridaním izokyanátu ku roztoku N-oxidu v inertnom rozpúšťadle takom ako dichlórmetán. Časť (ii) zahŕňa hydrolýzu produktu z časti (i). Hydrolýza prebieha konvenčnými postupmi takými ako zahrievanie v prítomnosti vody alebo nižšieho alkanolu, prípadne v prítomnosti katalyzátora takého ako alkoxid alkalického kovu alebo amoniak.

Reakčná schéma I



Zlúčeniny vynálezu, v ktorých R₁ je kyslík alebo sira R₃ a R₄ spoločne tvoria prípadne substituovaný aromatický kruh, môžu byť pripravené podľa reakčnej schémy II, pričom R a R₂ sú definované vyššie.

V kroku (1) reakčnej schémy II 3-aminochinolin-4-ol alebo 3-aminochinolin-4-tiol vzorca VII reaguje s karboxylovou kyselinou alebo s jej ekvivalentom za vzniku oxazolo- alebo tiazolo[4,5-c]chinolínu vzorca VIII. Medzi vhodné ekvivalenty karboxylovej kyseliny patria anhydridy, chloridy, ortoestery a 1,1-dialkoxyalkanoáty. Karboxylová kyselina alebo ekvivalent je vybraný tak, poskytol požadovaný substituent R₂ v zlúčenine vzorca VIII. Napríklad tietyl ortoformát bude poskytovať zlúčeninu vzorca VIII, kde

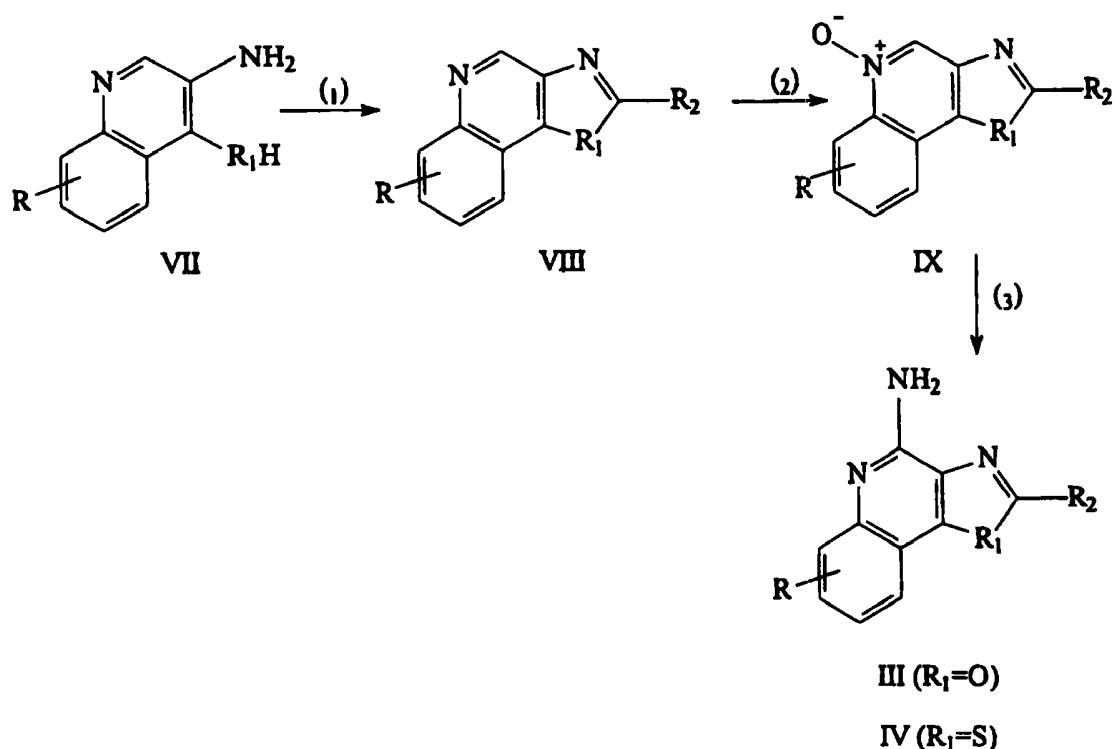
substituent R_2 je vodík anhydrid kyseliny octovej bude poskytovať zlúčeninu vzorca VIII, kde substituent R_2 je metyl. Reakcia môže prebiehať bez rozpúšťadla, v prítomnosti kyseliny takej ako kyselina polyfosforečná alebo výhodnejšie v prítomnosti karboxylovej kyseliny vzorca $R_2C(O)OH$. Reakcia prebieha za dostatočného zahrievania na odstránenie alkoholu a vody, ktoré sa tvoria ako vedľajší produkt reakcie. 3-Aminochinolin-4-oly a 3-aminochinolin-4-tioly vzorca VII sú známe alebo sa môžu pripraviť použitím známych postupov.

V kroku (2) reakčnej schémy II oxazolo- alebo tiazolo[4,5-c]chinolín vzorca VIII je oxidovaný za vzniku oxazolo- alebo tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu vzorca IX, ktorý je podtriedou vzorca II. Oxidácia prebieha s použitím konvenčných oxidačných činidiel, ktoré sú vhodné na vytvorenie N-oxidov. Preferované reakčné podmienky zahŕňajú reakciu roztoku zlúčeniny vzorca VIII v chloroforme s 3-chlórperoxybenzoovou kyselinou za podmienok prostredia. Alternatívne oxidácia môže prebiehať s použitím kyseliny peroctovej vo vhodnom rozpúšťadle takom ako etyl alebo metylacetát.

V kroku (3) reakčnej schémy II N-oxid vzorca IX je aminovaný za vzniku oxazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu vzorca III alebo tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu vzorca IV obidva sú podtriedou vzorca I. Krok (3) zahŕňa (i) reakciu zlúčeniny vzorca IX s acylačným činidlom a potom (ii) reakciu produktu s aminačným činidlom. Časť (i) kroku (3) zahŕňa reakciu N-oxidu vzorca IX s acylačným činidlom. Vhodné acylačné činidlá zahŕňajú alkyl- alebo arylsulfonyl chloridy (napr. benzénsulfonyl chlorid, metánsulfonyl chlorid, p-toluénsulfonyl chlorid). Arylsulfonyl chloridy sú výhodnejšie. Najvýhodnejší je para-toluénsulfonyl chlorid. Časť (ii) kroku (3) zahŕňa reakciu produktu časti (i) s nadbytkom aminačného činidla. Vhodné aminačné činidlá zahŕňajú amoniak (napr. vo forme hydroxidu amónneho) a soli amoniaku (napr. amónium karbonát, amónium bikarbonát, amónium fosfát). Výhodný je hydroxid amónny. Reakcia je výhodne uskutočňovaná za rozpustenia alebo suspenzácie N-oxidu vzorca IX v inertnom rozpúšťadle takom ako dichlórmetán alebo chloroform, za pridania aminačného činidla do roztoku alebo suspenzie a potom za pomalého pridania acylačného činidla. Produkt alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ sa môže izolovať použitím konvenčných postupov.

Alternatívne, krok (3) sa môže uskutočňovať (i) reakciou N-oxidu vzorca IX s izokyanátom a potom (ii) hydrolýzou výsledného produktu. Časť (i) zahŕňa reakciu N-oxidu s izokyanátom, pričom izokyanátová skupina je viazaná na karbonylovú skupinu. Medzi výhodné izokyanáty patria trichloroacetyl izokyanát a aroyl izokyanáty také ako benzoyl izokyanát. Reakcia izokyanátu s N-oxidom je realizovaná za v podstate bezvodých podmienok pridaním izokyanátu ku roztoku N-oxidu v inertnom rozpúšťadle takom ako dichlórmetán. Časť (ii) zahŕňa hydrolýzu produktu z časti (i). Hydrolýza prebieha konvenčnými postupmi takými ako zahrievanie v prítomnosti vody alebo nižšieho alkanolu prípadne v prítomnosti katalyzátora takého ako nižší alkoxid alkalického kovu alebo amoniak.

Reakčná schéma II



Zlúčeniny vynálezu, v ktorých R_1 je síra sa môžu pripraviť podľa reakčnej schémy III, pričom R_2 , R_3 a R_4 sú definované vyššie.

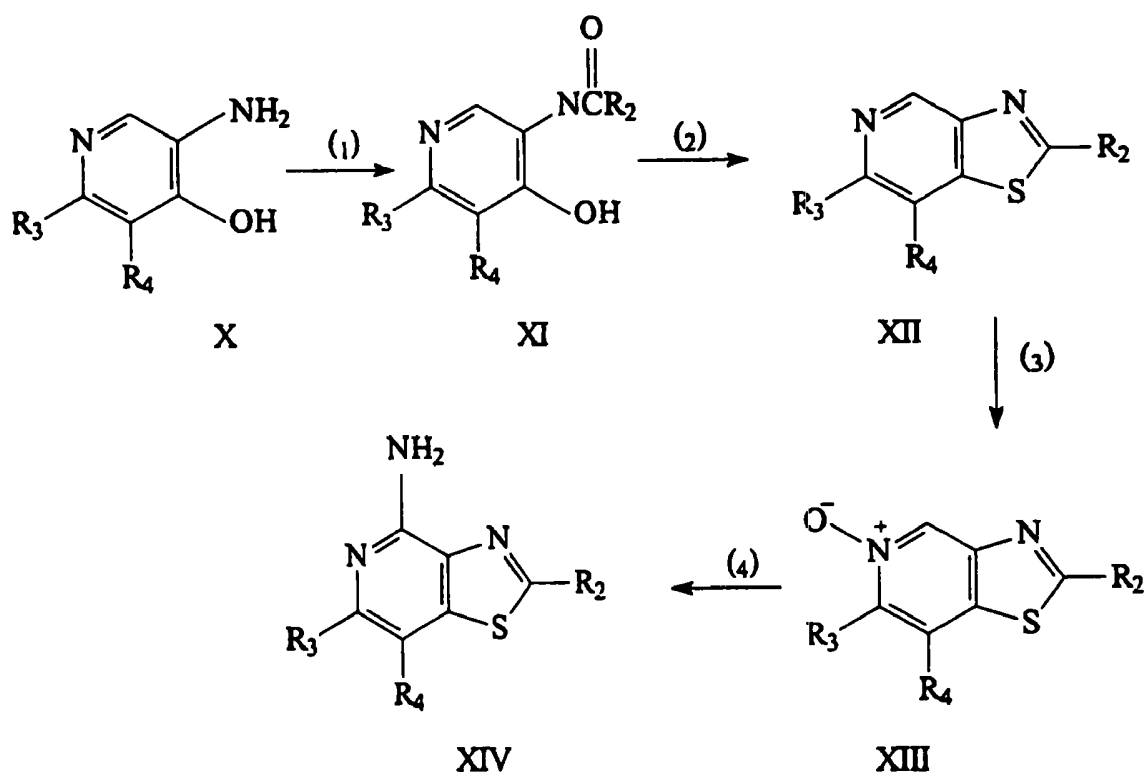
V kroku (1) reakčnej schémy III zlúčenina vzorca X reaguje s acyl halogenidom vzorca $R_2C(O)Z$, kde R_2 je definované vyššie a Z je chloro alebo bromo za vzniku amidu vzorca XI. Reakcia prebieha za pridania acyl

halogenidu v kontrolovanom móde (napríklad po kvapkách) do roztoku alebo suspenzie zlúčeniny vzorca X vo vhodnom rozpúšťadle takom ako pyridín alebo dichlórmetán v prítomnosti terciárneho amínu.

V kroku (2) reakčnej schémy III amid vzorca XI reaguje s pentasulfidom fosforitým za vzniku zlúčeniny vzorca XII. Reakcia môže prebiehať za pridania pentasulfid fosforitého do roztoku alebo suspenzie zlúčeniny vzorca XI vo vhodnom rozpúšťadle takého ako pyridín a za zahrievania výslednej zmesi.

Kroky (3) a (4) reakčnej schémy III sa môžu uskutočňovať tým istým spôsobom ako kroky (2) a (3) reakčnej schémy I, respektíve môže vznikať N-oxid vzorca XIII, ktorý je podtriedou vzorca II a zlúčenina vzorca XIV, ktorá je podtriedou vzorca I.

Reakčná schéma III



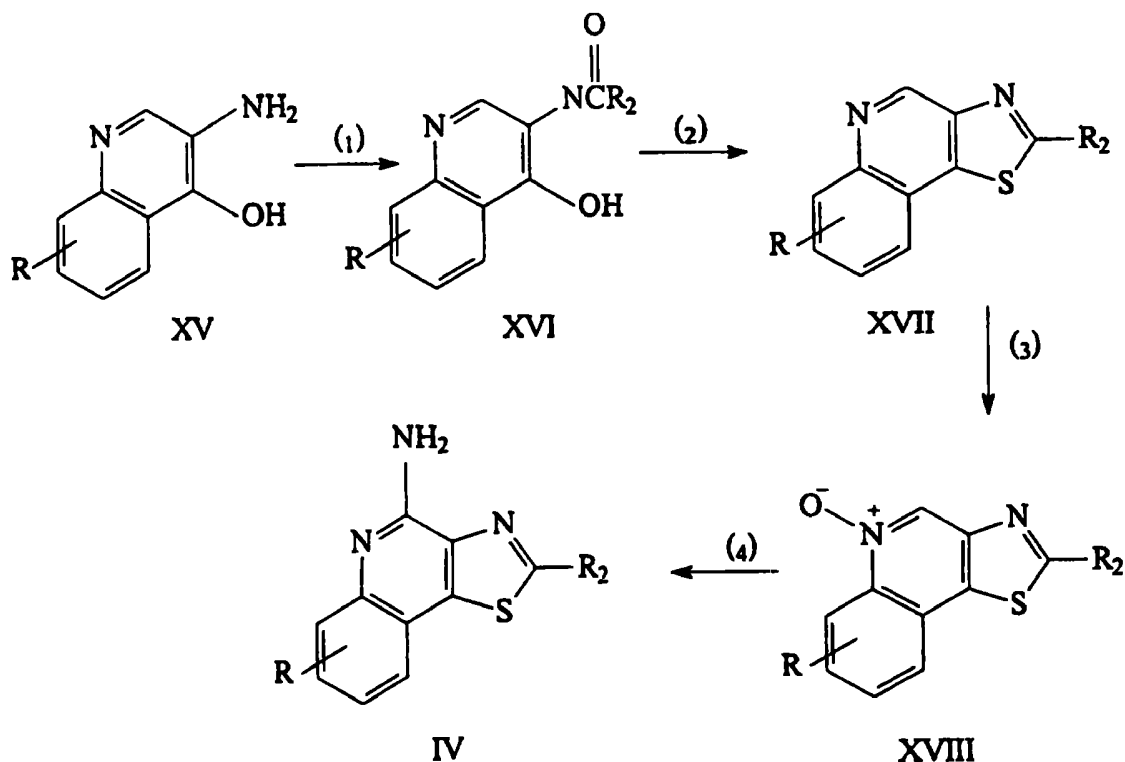
Zlúčeniny vynálezu, v ktorých R_1 je síra a R_3 a R_4 spoločne vytvárajú prípadne substituovaný aromatický kruh sa môžu pripraviť podľa schémy IV, pričom R a R_2 sú definované vyššie

V kroku (1) reakčnej schémy IV 3-aminochinolin-4-ol vzorca XV reaguje s acyl halogenidom vzorca $R_2C(O)Z$, kde R_2 je definované vyššie a Z je chloro alebo bromo za vzniku N-(4-hydroxychinolin-3-yl)amidu vzorca XVI. Reakcia prebieha počas pridania acyl halogenidu kontrolovaným módom (napr. po kvapkách) do roztoku alebo suspenzie zlúčeniny vzorca XV vo vhodnom rozpúšťadle takom ako dichlórmetán v prítomnosti terciárneho amínu.

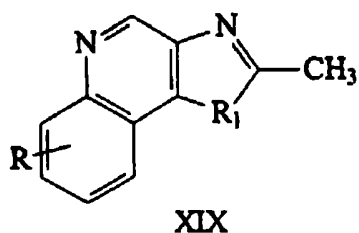
V kroku (2) reakčnej schémy IV N-(4-hydroxychinolin-3-yl)amid vzorca XVI reaguje s pentasulfidom fosforitým za vzniku tiazolo[4,5-c]chinolínu vzorca XVII. Reakcia prebieha za pridania pentasulfidu fosforitého do roztoku alebo suspenzie zlúčeniny vzorca XVI vo vhodnom rozpúšťadle takom ako pyridín a za zahrievania výslednej zmesi.

Kroky (3) a (4) reakčnej schémy IV sa uskutočňujú tým istým spôsobom ako kroky (2) a (3) reakčnej schémy II, pričom vzniká tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid vzorca XVIII, ktorý je podtriedou vzorca II a tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín vzorca IV, ktorý je podtriedou vzorca I.

Reakčná schéma IV



Substituenty v druhej polohe sa môžu zaviesť reakciou zlúčeniny vzorca XIX



v ktorej R_1 je kyslík alebo síra a R je definované vyššie. Reakcia prebieha s činidlom vnášajúcim lítium (lítiačné činidlo) takým ako diizopropylamid lítny alebo n-butyllítium v polárnom aprotickom rozpúšťadle za vzniku zlúčeniny lítiovej na 2-metyl skupinu. Lítiovaná zlúčenina môže potom reagovať s vhodným reagentom obsahujúcim skupinu, ktorá je vhodná na nahradenie lítiovej 2-metyl skupiny. Príklady vhodných reagentov zahŕňajú halogenidy také ako metyl jodid alebo chlórmetylmetyléter, aldehydy také ako benzaldehyd

a ketóny také ako acetón. Zlúčeniny sa potom môžu oxidovať a aminovať použitím metódy opísanej vyššie na prípravu zlúčenín vzorcov III alebo IV.

Zlúčeniny vzorca I sa môžu pripraviť priamo z iných zlúčenín vzorca I. Napríklad, nitrácia 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu poskytuje 8-nitro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín a redukcia nitro zlúčeniny poskytuje 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4,8-diamín.

Farmaceutické kompozície a biologická aktivita

Farmaceutické kompozície vynálezu obsahujú terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca I(a) spoločne s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Termín „terapeuticky účinné množstvo“ znamená množstvo zlúčeniny dostatočné na vyvolanie požadovaného terapeutického účinku, takého ako biosyntéza cytokínu, antitumorová aktivita a/alebo antivírusová aktivita. Aj keď presné množstvo účinnej zlúčeniny použité vo farmaceutickej kompozícii vynálezu bude rôzne v závislosti na faktoroch známych odborníkom v odbore, pričom medzi tieto faktory patrí fyzikálna a chemická povaha zlúčenín ako aj povaha nosiča, takisto ako aj dávkovanie a podmienky liečby očakáva sa, že kompozície vynálezu budú obsahovať dostatočne účinnú zložku na poskytnutie dávky od asi 100 mg/kg do asi 50 mg/kg, výhodné okolo 10 µg/kg do asi 5 mg/kg zlúčeniny na subjekt. Použiť sa môžu konvenčné formy dávky také ako tablety, pastilky, parenterálne formulácie, sirupy, krémy, masti, aerosólové formulácie, transdermálne náplasti, transmukozálne náplasti a podobne. Formy dávky budú závisieť na charakteristikách zlúčeniny určenej na podanie. Napríklad určité zlúčeniny vzorca I(a), špeciálne tie, v ktorých R₁ je síra sú náchylné k nízkej orálnej biodostupnosti a sú rýchlo metabolizované pri vstupe do krvného riečiska. Vďaka týmto vlastnostiam sú tieto zlúčeniny vhodné najmä pri liečbe stavov, kde je nevyhnutné lokálne podanie zlúčeniny, ktorá modifikuje imunitnú odpoveď. Medzi takéto stavy patrí astma, bazálny karcinóm, cervikálna intraepitelová neoplázia a podobne.

Zlúčeniny vynálezu by mohli spôsobovať vyvolanie produkcie určitých cytokínov v experimentoch realizovaných podľa testovacej metódy uvedenej nižšie. Tieto výsledky naznačujú, že zlúčeniny sú užitočné ako modifikátory

imunitnej odpovede a teda môžu modulovať imunitnú odpoveď rôznymi spôsobmi, čo je dobrým predpokladom na využitie pri liečbe rôznych chorobných stavov.

Cytokíny, ktoré sú vyvolané podaním zlúčenín podľa vynálezu všeobecne zahŕňujú interferón- α (IFN- α) a/alebo faktor- α tumorovej nekrózy (TNF- α) a takisto tiež interleukíny (IL). Cytokíny, ktorých biosyntéza môže byť vyvolaná zlúčeninami vynálezu zahŕňujú IFN- α , TNF- α , IL-1, 6, 10 a 12 a rôzne iné cytokíny. Cytokíny inhibujú produkciu vírusov a rast nádorových buniek a teda zlúčeniny, ktoré ich indukujú sú použiteľné pri liečbe tumorov a vírusových ochorení. Okrem schopnosti vyvolať produkciu cytokínov, zlúčeniny vynálezu ovplyvňujú vrodennú imunitnú odpoveď. Napríklad môže dôjsť k stimulácii vrodeneho prerušovača bunkovej aktivity, čo takisto môže byť spôsobené cytokínovou indukciou. Zlúčeniny môžu aktivovať makrofágy, ktoré hneď stimulujú sekréciu kyseliny dusičnej a produkciu doplnkových cytokínov. Ďalej, zlúčeniny môžu spôsobovať proliferáciu a diferenciáciu B-lymfocytov a môžu byť užitočné pri dozrievaní dendritických buniek.

Zlúčeniny vynálezu taktiež vplývajú na získanú imunitnú odpoveď. Napríklad, aj keď sa neuvažuje o priamom účinku na T bunky alebo o priamej indukcii T bunkových cytokínov, produkcia T buniek typu 1 (Th1) cytokínu IFN- γ je vyvolaná nepriamo a produkcia T buniek typu 2 (Th2) cytokínov IL-4, IL-5 a IL-13 je inhibovaná po podaní zlúčenín. Táto aktivita znamená, že zlúčeniny sú užitočné v liečbe ochorení, pričom je požadovaná regulácia Th1 odpovede a/alebo nižšia regulácia Th2 odpovede. Z ohľadom na schopnosť zlúčenín vzorca Ia inhibovať Th2 imunitnú odpoveď, očakáva sa, že zlúčeniny by bolo možné použiť na liečbu atopie, napríklad atopickej dermatitídy, astmy, alergie, alergickej rinitídy, systematickej erytematózy, ako aj na očkovacie látky na zvýšenie bunkovej sprostredkovanej imunity, ďalej na liečbu opakujúcich hubových ochorení a chlamydii.

Modifikačný účinok zlúčenín na imunitnú odpoveď umožňuje ich použitie na liečbu širokého spektra ochorení.

Modifikačný účinok na imunitnú odpoveď umožňuje využiť zlúčeniny na liečbu širokého spektra ochorení. Zlúčeniny sa najmä používajú pri liečbe

vírusových ochorení a nádorov a to hlavne vďaka ich schopnosti indukovať cytokíny také ako IFN- α a/alebo TNF- α . Táto imunomodulačná aktivita naznačuje, že zlúčeniny vynálezu je možné použiť na liečbu ochorení takých ako, ale nie je to limitované, vírusové ochorenia ako napríklad genitálne bradavice, bežné bradavice, plantárne bradavice, hepatitída B, hepatitída C, herpes simplex typu I a typu II, kontagiózne moluskum, HIV, CMV, VZV, cervikálna intraepitelová neoplazia, ľudský papilomavírus, spojená neoplázia; hubovité ochorenia, ako napríklad kandida, aspergillus, kryptokokálna meningitída, neoplastické ochorenia ako napríklad bazálny bunkový karcinóm, vlasová bunková leukémia, Kaposiho sarkóm, renálny bunkový karcinóm, skvamózny bunkový karcinóm, myelogénna leukémia, mnohonásobný myelóm, melanóm, „non-Hodgkinov“ lymfóm, kutánný T-bunkový lymfóm a iné nádory; parazitické ochorenia ako napríklad pneumocystis carinii, kryptosporidóza, histoplazmóza, toxoplazmóza, trypanozómová infekcia, leišmanióza; bakteriálne infekcie ako napríklad tuberkulóza, mykobaktérium avium. Pomocou zlúčenín vynálezu môžu byť liečené ďalšie stavy alebo ochorenia ako napríklad ekzém, eozinofília, trombocypénia, lepróza, skleróza multiplex, Ommenov syndróm, reumatoidná artritída, systemový lupus erytematózis, diskoidný lupus, Bowenovo ochorenie, Bowenoid papulózis a taktiež môže byť stimulovaná alebo zvýšená hojivosť rán vrátane chronických rán.

Vynález ďalej poskytuje spôsob vyvolania biosyntézy cytokínu u živočíchov, ktorý zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny vzorca Ia živočíchovi. Množstvo zlúčeniny účinnej na vyvolanie biosyntézy cytokínu je množstvo dostatočné na zabezpečenie jedného alebo viacerých typov buniek ako sú monocyty, makrofágy, dendritické bunky a B-bunky na produkciu množstva jedného alebo viacerých cytokínov takých ako IFN- α , TNF- α , IL-1, 6, 10 a 12, ktorá je zvýšená nad základnú hladinu týchto cytokínov. Presné množstvo bude kolísať vzhľadom na faktory známe v doterajšom stave techniky ale očakáva sa dávka asi od 100 mg/kg do asi 50 mg/kg, výhodné od asi 10 μ g/kg do asi 5 mg/kg. Vynález tiež poskytuje spôsob liečenia vírusovej infekcie u živočíchov podaním účinného množstva zlúčeniny vzorca Ia živočíchovi. Účinné množstvo na liečbu alebo inhibíciu vírusovej infekcie je množstvo, ktoré spôsobí zníženie jedného alebo viacerých prejavov vírusovej

infekcie, takej ako vírusové lézie, vírusové zaťaženie, rýchlosť produkcie vírusov a úmrtnosť v porovnaní s neliečenými kontrolnými živočíchmi. Presné množstvo bude kolísať v súlade so známymi faktormi v doterajšom stave techniky, ale očakáva sa dávka od asi 100 mg/kg do asi 50 mg/kg, výhodné od asi 10 µg/kg do asi 5 mg/kg.

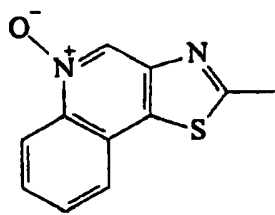
Zlúčeniny vynálezu sa môžu podať subjektu ako jediné terapeutické agens alebo môže tvoriť časť terapeutической dávkovacej schémy v kombinácii s jedným alebo viacerými agens. Príklady vhodných agens, ktoré sa môžu použiť v kombinácii so zlúčeninami vynálezu modifikujúcimi imunitnú odpoveď zahŕňujú, ale nie je to limitované, analgetiká, antibakteriálne, protihubovité, protizápalové agens, protinádorové agens, protivírusové agens, bronchodilatans, narkotiká a steroidy.

Vynález je vysvetlený prostredníctvom nasledujúcich príkladov. Tieto príklady by sa nemali považovať za limitujúce akýmkoľvek spôsobom.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

2-Metyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid



Časť A

Suspenzia 3-aminochinolín-4-tiol (asi 12 g) v zmesi anhydridu kyseliny octovej (150 ml) a kyseliny octovej (300 ml) sa cez noc zahrieva pod refluxom. Reakčná zmes sa filtrovala na odstránenie jemnej pevnej látky. Filtrát sa odparoval za vákua. Zvyšok sa zriedil s etanolom a potom refluxoval počas 30 minút. Roztok sa koncentroval za vákua a zvyšok sa zriedil s vodou.

Vodný zvyšok sa bazifikoval hydroxidom sodným a potom sa extrahoval dietyléterom. Éterové extrakty sa spojili, vysušili cez síran horečnatý a filtrovali sa. Filtrát sa odparil za vzniku 12,8 g surového produktu. Vzorka (800 mg) sa rekryštalizovala z hexánu za vzniku 2-metyltiazolo[4,5-c]chinolínu ako žltých ihličiek, t.t. 95,9 – 97,5 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{11}H_8N_2S$: 65,97 %C, 4,03 %H, 13,99 %N; nájdené: 65,96 %C, 4,16 %H, 14,08 %N.

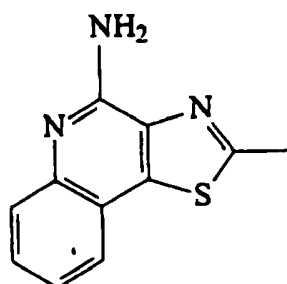
Časť B

2-Metyltiazolo[4,5-c]chinolín (5,0 g, 25 mmol), 3-chloroperoxybenzoová kyselina (9,5 g 50-60%) a dichlórmetán (150 ml) sa spojili a miešali pri teplote okolia počas 3 hodín. Reakčný roztok sa zriedil dichlórmetánom (300 ml) a potom sa extrahoval vodným roztokom uhličitanu sodného, aby sa odstránili kyseliny. Organická vrstva sa premyla vodou, zriedila etylacetátom, aby sa odstránil zákal, vysušila cez síran horečnatý a potom sa koncentrovala za vákua za vzniku 4,5 g surového produktu. Malá časť sa rekryštalizovala z metanolu za vzniku žltých ihličiek 2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid hydrátu, t.t. 150 – 160 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{11}H_{18}N_2OS + 0,75 H_2O$: 57,50 %C, 4,17 %H, 12,19 %N; nájdené: 57,58 %C, 4,10 %H, 11,93 %N.

Príklad 2

2-Metyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



2-Metyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid (1,5 g, 6,9 mmol) sa pridal ku zmesi dichlórmetíanu (10 ml) a hydroxidu amónneho (25 ml). Roztok tosyl chloridu (2,0 g, 10,4 mmol) v dichlórmetíane (10 ml) sa pridal za miešania do reakčnej zmesi. Reakcia sa refluxovala s ďalším dichlórmetíanom a hydroxid amónny sa pridával až dovtedy kým chromatografia na vrstve neukázala, že reakcia prebehla úplne. Dichlórmetán sa oddestiloval zo zmesi a žltý produkt sa prefiltraval z vodného zvyšku. Pevná látka sa premyla vodou a potom sa vysušila za vzniku 1,2 g surového produktu. Pevná látka sa rozpustila v zriedenej kyseline chlorovodíkovej. Roztok sa ošetril aktívnym uhlím a potom sa prefiltraval. Filtrát sa bazifikoval zriedeným hydroxidom amónnym. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, premyl vodou, vysušil a potom rekryštalizoval z metanol/dichlórmetíanu za vzniku 0,46 g 2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako bieleho prášku, t.t. 184 – 187 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{11}H_9N_3S$: 61,37 %C, 4,21 %H, 19,52 %N; nájdené: 61,32 %C, 4,52 %H, 19,68 %N.

Príklad 3

2-Metyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

Alternatívna syntéza

Trichlóracetyl izokyanát (2,0 ml, 16,8 mmol) sa pridal ku suspenzii 2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (3,03 g, 14,0 mmol) v dichlórmetíane (150 ml). Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote počas 50 minút. Dichlórmetán sa koncentroval pod vákuom za vzniku surového N-(2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-yl)trichlóracetamidu. Amid sa rozpustil v metanole a potom sa pridal metoxid sodný (1 ml 25% metoxidu sodného v metanole). Reakcia sa zahrievala pod refluxom počas 40 minút a potom sa metanol odparil pod vákuom. Výsledná hnedá pevná látka sa premyla vodou a vysušila za vzniku 2,85 g surového produktu. Tento materiál sa spracoval s aktívnym uhlím a potom sa rekryštalizoval z etylacetátu za vzniku 2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako pevnej látky, t.t. 184 – 186 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{11}H_9N_3S$: 61,37 %C, 4,21 %H, 19,52%N; nájdené: 61,48 %C, 4,17 %H, 19,60 %N.

Príklad 4

2-Metyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín hydrochlorid

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,2 ml 12,1 M) sa pridala do roztoku 2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu (0,5 g) v metanole (15 ml). Pridal sa izopropanol (15 ml) a potom sa reakčná zmes zahrievala pod refluxom, aby sa odstránila hlavná zložka metanol. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, premyl izopropanolom a vysušil za vzniku 2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín hydrochloridu ako pevnej látky, t.t. 323 – 325 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{11}H_9N_3S \cdot HCl$: 52,48 %C, 4,00 %N, 16,69 %N; nájdené: 52,46 %C, 4,08 %H, 16,52 %N.

Príklad 5

Tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín hydrochlorid hydrát

Časť A

3-Aminochinolín-2-tiol (asi 18,5 g) sa pridala ku trietyl ortoformátu (26,0 ml). Reakčná zmes sa zahrievala v parnom kúpeli počas 20 minút. Pridala sa kyselina mravčia (400 ml) a reakčná zmes sa zahrievala cez noc pod refluxom. Určitý objem kyseliny mravčej sa odparil za vákua. Zvyšok sa spojil s etanolom a zahrievan pod refluxom počas 30 minút. Etanol sa odparil pod vákuom. Zvyšok sa suspendoval vo vode a potom sa bazifikoval pridaním hydroxidu sodného. Vytvoril sa precipitát. Pevná látka sa extrahovala niekoľkými podielmi dichlórmetánu. Extrakty sa spojili, vysušili cez síran horečnatý a potom sa koncentrovali za vzniku žltej pevnej látky, ktorá sa rekryštalizovala z hexánov za vzniku 13,1 g tiazolo[4,5-c]chinolínu ako žltej kryštalickej pevnej látky, t.t. 104 – 106 °C.

Časť B

Peroctová kyselina (21 ml 32% kyseliny octovej, 100 mmol) sa pridala do suspenzie tiazolo[4,5-c]chinolínu (12,5 g, 67 mmol) v metylacetáte (300 ml). Reakčná zmes sa cez noc zahrievala a potom sa ochladila na teplotu okolia. Precipitát sa izoloval filtráciou a potom suspendoval vo vode (100 ml). Vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) sa pridal ku suspenzii a zmes sa miešala jednu hodinu. Pevný tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid sa izoloval filtráciou, premyl vodou a vysušil.

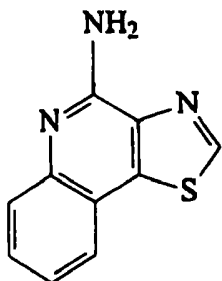
Časť C

Trichlóracetát izokyanát (0,72 ml, 6,0 mmol) sa pridal ku suspenzii tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (1,10 g, 5,4 mmol) v dichlórmetáne (100 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia počas 45 minút a potom sa odparil dichlórmetán za vákua za vzniku surového N-(tiazolo[4,5-c]chinolín-4-yl)trichlóracetamidu. Amid sa spojil s 2M amoniakom v metanole a miešal sa pri teplote okolia počas 2 hodín. Metanol sa odparil pod vákuom. Zvyšok sa suspendoval vo vode, spojil s uhličitanom sodným a potom sa miešal počas 10 minút. Hnedá pevná látka sa zachytávala, premyla sa vodou a vysušila. Pevná látka sa suspendovala vo vode, pridala sa kyselina chlorovodíková (100 ml 6N) a zmes sa zahrievala na parnom kúpeli. Zmes sa filtrovala; potom sa filtrát nechal pomaly chladiť na teplotu okolia. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou a potom vysušil za vzniku 0,75 g hnedých ihličiek. Materiál sa rozpustil vo vode (100 ml) a zahrieval. Pridalo sa aktívne uhlie a zmes sa zahrievala za miešania počas 5 minút. Zmes sa filtrovala cez vrstvu filtrovacej látky značky celite®. Filtrát sa zahrieval na parnom kúpeli, aby sa odstránila väčšina vody a potom sa ochladil na teplotu okolia. Precipitát sa izoloval filtráciou a vysušil za vzniku 0,30 g tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín hydrochloridu hydrátu ako bielej kryštalickej pevnej látky, t.t. 284 – 285 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{10}H_7N_3S \cdot HCl$. H_2O : 46,97 %C, 3,94 %H, 16,43 %N; nájdené: 46,96 %C, 3,99 %H, 16,34 %N.

Príklad 6

Tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Časť A

Tiazolo[4,5-c]chinolín-2-tiol (8,7 g, 0,04 mol) sa suspendoval v roztoku hydroxidu sodného (1,4 g, 0,04 mol) vo vode. Do suspenzie sa pridávalo niekoľko kvapiek 50% hydroxidu sodného až do kým sa pevná látka nerozpustila. Peroxid vodíka (13,5 ml 30%, 0,08 mol) sa pridal po kvapkách počas časového úseku dlhého 30 minút pričom teplota reakčnej zmesi sa udržiavala na 25 – 35 °C pomocou ľadového kúpeľa. Kúpeľ sa odstránil a reakčná zmes sa miešala počas 15 minút. Do reakčnej zmesi sa pridala kyselina sírová (2,5 g 95,98%) po kvapkách. Po 30 minútach sa reakcia bazifikovala na pH 9 – 9,5 50% hydroxidom sodným. Reakčná zmes sa okyslila (pH 2,5) kyselinou chlorovodíkovou a tuhá látka sa precipitovala. Zmes sa potom zahrievala v parnom kúpeli počas 15 minút a precipitát sa rozpustil. Roztok sa ochladil na teplotu okolia a vznikol precipitát. Zmes sa bazifikovala (pH 9) 50% hydroxidom sodným. Výsledný olejovitý produkt sa extrahoval etylacetátom. Extrakty sa spojili, premyli vodou a vysušili cez síran horečnatý a potom koncentrovali pod vákuom za vzniku 3,3 g tiazolo[4,5-c]chinolínu ako svetlohnedej látky, t.t. 104,4 – 105 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{10}H_6N_2S$: 64,19 %C, 3,25 %N, 15,04 %N; nájdené: 64,15 %C, 3,26 %H, 14,9 %N.

Časť B

Do roztoku tiazolo[4,5-c]chinolínu (2,8 g) v metylacetáte sa pridala peroctová kyselina (4,7 ml 32%). Po niekoľkých minútach vznikol precipitát.

Reakčná zmes sa zahrieva pod refluxom a potom sa zriedila v ďalších 10 ml metylacetátu. Väčšina precipitátu sa rozpustila. Po jednej hodine sa pridali 3,1 ml kyseliny peroctovej. Reakčná zmes sa cez noc zahrieva a potom sa nechala ochladiť na teplotu okolia. Metylacetát a kyselina octová sa azeotropovali heptánom. Výsledný olejový produkt sa suspendoval vo vode. Zmes sa bazifikovala nasýteným hydrogenuhličitanom sodným a potom sa extrahoval etylacetátom. Etylacetátové extrakty sa spojili, premyli vodou, vysušili cez síran horečnatý a potom sa koncentrovali pod vákuom za vzniku 0,6 g tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako oranžovej pevnej látky, t.t. 178,4 °C (rozklad).

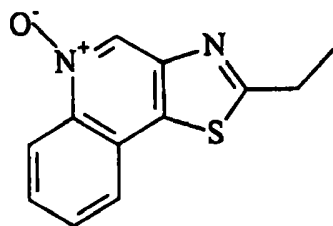
Časť C

Roztok tosyl chloridu (0,3 g) vo vode a po kvapkách pridal do ochladenej suspenzie (5 °C) tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (0,3 g) v zmesi hydroxidu amónneho (5 ml) a dichlórmetánu (50 ml). Teplota sa udržiavala na 4 – 6 °C počas adície. Po adícii sa reakčná zmes miešala pri teplote okolia počas 4 hodín. Analýza pomocou tenkovrstvovej chromatografie poukázala na prítomnosť východiskového materiálu. Reakčná zmes sa ochladila a pridal sa 1 ekvivalent tosyl chloridu. Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia počas 20 hodín. Dichlórmetán sa odparil pod vákuom. Zvyšok sa rozmiešal v malom množstve vody. Zmes sa filtrovala. Izolovaná pevná látka sa premyla vodou, vysušila a potom rekryštalizovala z izopropanolu za vzniku 0,2 g tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako oranžového prášku, t.t. 172,4 °C (rozklad.).

Analýza: Vypočítané pre $C_{10}H_7N_3S$: 59,68 %C, 3,50 %H, 20,88 %N; Nájdené: 59,82 %C, 3,20 %H, 19,50 %N.

Príklad 7

2-Etyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid



Časť A

2-Metyltiazolo[4,5-c]chinolín (1,0 g, 10,0 mmol) sa pod dusíkovou atmosférou premiestnil do suchej banky. Pridal sa bezvodý tetrahydrofurán (50 ml) a reakčná zmes sa ochladila na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ v suchom ľadovom kúpeli. Po kvapkách sa pridal lítium diizopropylamid (6,7 ml 1,5 M v hexáne, 10,0 mmol). O 30 minút neskôr sa pridal metyljodid (0,95 ml, 15,0 mmol). Po 40 minútach sa reakčná zmes zohriala na teplotu okolia. Reakčná zmes sa kvenčovala vodou a potom extrahovala dietyléterom (250 ml). Extrakt sa premyl vodou (3 X 100 ml), vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom za vzniku 2,8 g hnedého oleja. Tento materiál sa čistil použitím vysoko účinnej kvapalinovej chromatografie, ako elučné činidlo sa použila zmes hexánu ku etylacetátu v pomere 3 : 1, za vzniku 1,47 g 2-etyltiazolo[4,5-c]chinolínu ako žltého oleja.

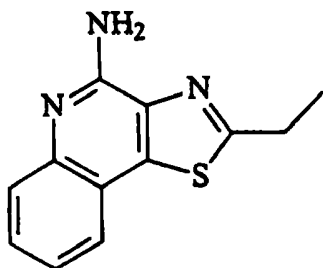
Časť B

3-chloroperoxybenzoová kyselina (0,44 g) sa pridala ku roztoku 2-etyltiazolo[4,5-c]chinolínu (0,53 g) v chloroforme (20 ml). Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote počas 2 hodín a potom sa zriedila dichlórmetánom (20 ml), premyla sa hydrogenuhličitanom sodným a vodou (3 x 100 ml), vysušila cez síran horečnatý a potom koncentrovala pod vákuom. Výsledná žltá látka sa rekryštalizovala z etylacetátu za vzniku 0,32 g 2-etyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako pevnej látky, t.t. $128\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Analýza: Vypočítané pre $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$: 62,59 %C, 4,38 %N, 12,16 %N; nájdené: 62,59 %C, 4,27 %H, 12,12 %N.

Príklad 8

2-Etyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Časť A

Trichlóracetyl izokyanát (0,51 ml, 4,3 mmol) sa pridal do suspenzie 2-etyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (0,90 g, 3,9 mmol) v dichlórmétáne (60 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia počas 30 minút a potom sa koncentrovala pod vákuom na poskytnutie 1,80 g N-(2-etyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-yl)trichloroacetamidu ako žltej pevnej látky.

Časť B

N-(2-etyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-yl)trichlóracetamid (0,40 g) sa suspendoval v roztoku amoniaku v metanole (20 ml 2 M) a potom sa miešal pri teplote okolia počas 30 minút. Reakčná zmes sa koncentrovala pod vákuom. Zvyšok sa premyl vodou a potom sa vysušil za vzniku 0,19 g surového produktu, ktorý sa rekryštalizoval z etylacetátu/hexánu za vzniku 2-etyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako svetlohnedých ihličiek, t.t. 170 – 172 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{12}H_{11}N_3S$: 62,85 %C, 4,83 %H, 18,32 %N; Nájsené: 62,58 %C, 4,78 %H, 18,08 %N.

Príklad 9

2-Etyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

Alternatívna syntéza

Časť A

Propionyl anhydrid (20 ml) sa pridal do suspenzie 3-amino-chinolín-4-tiol (15 g) v kyseline propiónovej (100 ml). Reakčná zmes sa zahrievala cez noc pod refluxom a potom sa filtrovala na odstránenie precipitátu. Filtrát sa koncentroval za vákua. Zvyšok sa vložil do dichlórmetánu (200 ml), premyl hydrogenuhlčitanom sodným a vodou, vysušil sa cez síran horečnatý. Roztok sa filtroval cez vrstvu silikagélu ako elučné činidlo sa použila zmes etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 1 a potom etylacetát. Filtrát sa odparil za vzniku 2,6 g 2-etyltiazolo[4,5-c]chinolínu ako žltého oleja.

Časť B

Kyselina peroctová (7,4 ml 32%) sa pridala ku roztoku 2-etyltiazolo[4,5-c]chinolínu (5g) v etylacetáte (100 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okoli počas 2 dní. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, premyl hexánom a vysušil za vzniku 3,4 g 2-etyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu

Časť C

Trichloroacetyl izokyanát (6,5 ml, 54 mmol) sa pridal do suspenzie 2-etyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (9,0 g, 39,1 mmol) v dichlórmetáne (500 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia počas 2 hodín a potom koncentrovala pod vákuom za vzniku surového N-(2-etyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-yl)trichloroacetamidu. Tento materiál sa pridal ku roztoku amoniaku v metanole (500 ml 2M) a miešal sa pri teplote okolia počas 2 hodín. Reakčná zmes sa koncentrovala za vákua. Zvyšok sa preniesol do dichlórmetánu, premyl sa hydrogenuhlčitanom sodným (2 x 150 ml) a potom vodou (3 x 150 ml), vysušil sa cez síran horečnatý a potom sa koncentroval za vákua. Zvyšok sa rekryštalizoval z 1,2-dichlóretánu za vzniku svetlohnedých ihličiek. Tento materiál sa suspendoval vo vode; pridal sa jeden ekvivalent koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa zahrievala do rozpustenia pevnej látky. Roztok sa spracoval s aktívnym uhlím a potom filtroval. Filtrát sa ochladil a potom sa bazifikoval uhličitanom sodným. Výsledný precipitát sa izoloval

filtráciou, premyl vodou a potom rekryštalizoval z 1,2-dichlóretánu za vzniku 2-etyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako žltých ihličiek, t.t. 169 – 171 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{12}H_{11}N_3S$: 62,85 %C, 4,83 %H, 18,32 %N; nájdené: 62,79 %C, 4,86 %H, 18,22 %N.

Príklad 10

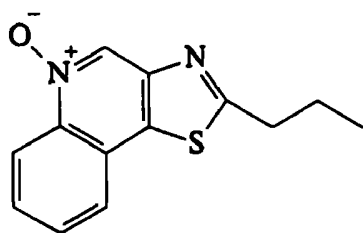
2-Etyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín hydrochlorid

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (18,5 mmol) sa pridala do roztoku 2-etyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu (4,25 g) v horúcom izopropanole. Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom na redukovanie objemu a na odstránenie vody. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu okolia. Precipitát sa izoloval filtráciou a potom sa vysušil za vzniku 2-etyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín hydrochloridu ako pevnej látky, t.t. 268 – 270 °C.

Analýza: Vypočítane pre $C_{12}H_{11}N_3S \cdot HCl$: 54,23 %C, 4,55 %H, 15,81 %N; nájdené: 54,25 %C, 4,63 %H, 15,71 % N.

Príklad 11

2-Propyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid



Časť A

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 7 časť A, 2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín (2,50 g, 12,5 mmol) reagoval najprv s lítium diizopropylamidom a potom s etyl jodidom za vzniku 0,28 g 2-propyltiazolo[4,5-c]chinolínu ako žltej kryštalickej pevnej látky, t.t. 54 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{12}N_2S$: 68,39 %C, 5,30 %H, 12,27 %N; nájdené: 68,41 %C, 5,19 %H, 12,31 %N.

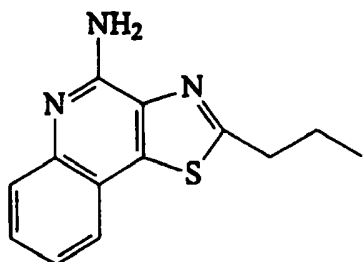
Časť B

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 7 časť B, 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín (1,05 g, 4,6 mmol) sa oxidoval s 3-chloroperoxybenzoovou kyselinou za vzniku 0,65 g 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako žltej pevnej látky, t.t. 123 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{12}N_2OS$: 63,91 %C, 4,95 %H, 11,47 %N; nájdené: 63,53 %C, 4,88 %H, 11,44 %N.

Príklad 12

2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Použitím všeobecnej metódy z príkladu 8, 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid (0,63 g) reagoval s trichlóracetyl izokyanátom a výsledný amidový medziprodukt sa hydrolyzoval použitím roztoku amoniaku v metanole za vzniku 0,22 g 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako bielej kryštalickej pevnej látky, t.t. 140 – 142 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{13}N_3S$: 64,17 %C, 5,38 %H, 17,27 %N; nájdené: 64,31 %C, 5,39 %H, 17,13 %N.

Príklad 13

2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

Alternatívna syntéza

Časť A

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 9 časť A, suspenzia 3-amino-chinolín-4-tiol (15 g) v butánovej kyseline reaguje s anhydridom kyseliny butánovej za vzniku 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolínu ako žltého oleja.

Časť B

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 9 časť B, 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín (46 g) sa oxidoval kyselinou peroctovou za vzniku 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako žltej kryštalickej pevnej látky.

Časť C

Hydroxid amónny (50 ml) sa pridal do roztoku 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (20 g) v chloroforme (500 ml). Reakčná zmes sa ochladila v ľadovom kúpeli a potom sa roztok tosyl chloridu (16 g) v chloroforme pridal po kvapkách. Reakčná zmes sa refluxovala počas 2 hodín a potom sa zriedila s ďalším chloroformom a vodou. Vrstvy sa oddelili. Organická vrstva sa premyla vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysušila sa cez síran horečnatý a potom sa koncentrovala za vákua. Zvyšok sa rekryštalizoval z 1,2-dichlóretánu za vzniku 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako svetlohnedej pevnej látky, t.t. 140 – 142 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{13}N_3S$: 64,17 %C, 5,38 %H, 17,27 %N; nájdené: 64,10 %C, 5,47 %H, 17,29 %N.

Príklad 14

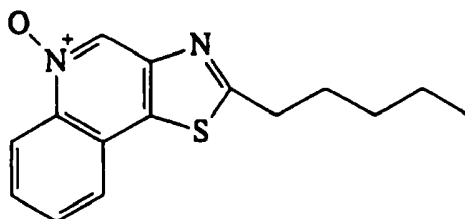
2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín hydrochlorid

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 10, 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín (1,75 g) reaguje s 1 ekvivalentom koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej za vzniku 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín hydrochloridu ako bielej kryštalickej pevnej látky, t.t. 234 – 237 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{13}N_3S \cdot HCl$: 55,81 %C, 5,04 %H, 15,02 %N;
 nájdené: 55,86 %C, 5,02 %H, 14,99 %N.

Príklad 15

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



Časť A

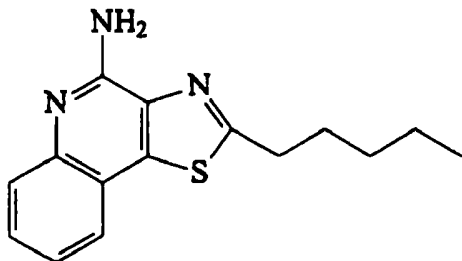
Použitím všeobecnej metódy z príkladu 7 časť A, 2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín (2,0 g, 10 mmol) reagoval najprv s lítium diizopropylamidom (5,5 ml 2M v benzéne) a potom s 1-jódbutánom (1,8 ml) za vzniku 1,1 g 2-pentylthiazolo[4,5-c]chinolínu ako žltej pevnej látky, t.t. 62 – 64 °C.

Časť B

Kyselina peroctová (1,50 ml 32% v kyseline octovej) sa pridala do suspenzie 2-pentylthiazolo[4,5-c]chinolínu (1,25 g) v metylacetáte (50 ml). Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom počas 6 hodín. Reakčná zmes sa nechala ochladiť na teplotu okolia a potom sa zriedila s dichlórmetánom a premyla najprv hydrogenuhlíčitanom sodným a potom vodou. Organická vrstva sa vysušila cez síran horečnatý a potom sa koncentrovala pod vákuom za vzniku 1,20 g svetlo žltej pevnej látky. Tento materiál sa rekryštalizoval z etylacetátu za vzniku 0,90 g 2-pentylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako bielej kryštalickej pevnej látky, t.t. 142 – 144 °C. Analýza: Vypočítané pre $C_{15}H_{16}N_2OS$: 66,14 %C, 5,92 %H, 10,19 %N; nájdené: 65,63 %C, 5,83 %H, 10,28 %N.

Príklad 16

2-pentyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

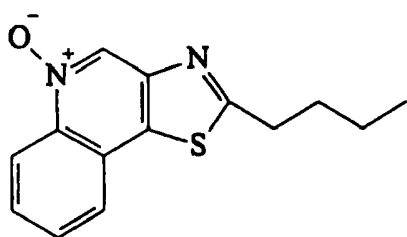


Trichlóracetyl izokyanát (0,51 ml) sa pridal do roztoku 2-pentyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (0,78 g) v dichlórmetáne (50 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia počas 75 minút a potom sa koncentrovala pod vákuom za vzniku surového N-(2-pentyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-yl)trichlóracetamidu. Amid sa spojil s roztokom amoniaku v metanole (40 ml 2M). Dichlórmetán sa pridal, aby previedol celý materiál do roztoku. Chromatografia na tenkej vrstve naznačili okamih keď reakcia prebehla úplne a vtedy sa zmes koncentrovala pod vákuom. Zvyšok sa miešal s dichlórmetánom a hydrogenuhličitanom sodným. Organická vrstva sa oddelila, premyla hydrogenuhličitanom sodným a potom vodou, vysušila cez síran horečnatý a potom sa koncentrovala pod vákuom za vzniku bielej pevnej látky. Tento materiál sa rekryštalizoval z etylacetátu za vzniku 2-pentyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako bielej kryštalickej pevnej látky, t.t. 119 – 121 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{15}H_{17}N_3S$: 66,39 %C, 6,31 %H, 15,48 %N; nájdené: 66,21 %C, 6,35 %H, 15,39 %N.

Príklad 17

2-Butyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid



Časť A

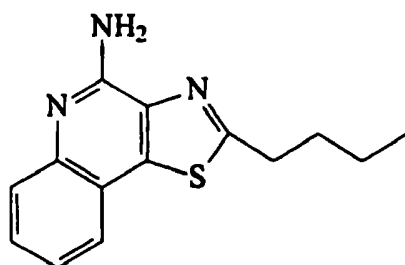
Použitím všeobecnej metódy z príkladu 7 časť A, 2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín (2,50 g, 12,5 mmol) reagoval najprv s lítium diizopropylamidom (7,0 ml 2M v benzéne) a potom s 1-jódpropánom (3,0 g) za vzniku 1,19 g 2-butyltiazolo[4,5-c]chinolínu ako žltého oleja.

Časť B

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 15 časť B, 2-butyltiazolo[4,5-c]chinolín (1,33 g) sa oxidoval kyselinou peroctovou za vzniku 0,5 g 2-butyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako pevnej látky, t.t. 133 – 135 °C.

Príklad 18

2-Butyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

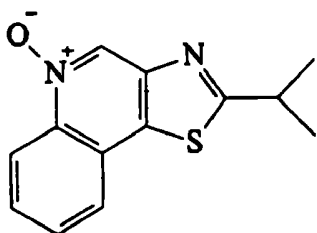


Použitím všeobecnej metódy z príkladu 16, 2-butyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid (0,50 g) sa konvertoval na amid a potom hydrolyzoval za vzniku 0,25 g 2-butyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako žltej kryštalickej pevnej látky, t.t. 149 – 151 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{14}H_{15}N_3S$: 65,34 %C, 5,87 %H, 16,33 %N; nájdené: 64,88 %C, 5,84 %H, 16,03 %N.

Príklad 19

2-(1-metyletyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid



Časť A

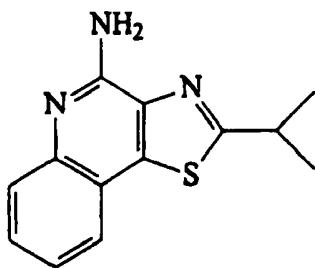
Použitím všeobecnej metódy z príkladu 7 časť A, 2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín (1,50 g, 7,5 mmol) reagoval najprv s lítium diizopropylamidom (15,0 ml 2M v benzéne) a potom s metyl jodidom (2,4 ml) za vzniku 0,97 g 2-(1-metyletyl)thiazolo[4,5-c]chinolínu ako žltého oleja.

Časť B

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 15 časť B, 2-(1-metyletyl)thiazolo[4,5-c]chinolín (0,95 g) sa oxidoval kyselinou peroctovou za vzniku 0,84 g 2-(1-metyletyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako žltej pevnej látky, t.t. 161 – 162 °C.

Príklad 20

2-(1-metyletyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

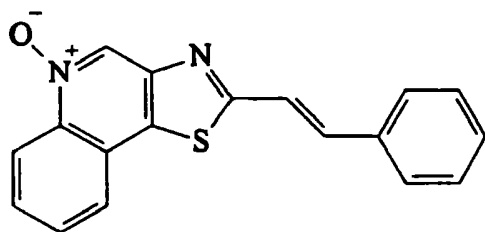


Použitím všeobecnej metódy z príkladu 16, 2-(1-metyletyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid (0,84 g) sa konvertuje na amid a potom hydrolyzuje za vzniku 0,16 g 2-(1-metyletyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako žltých ihličiek, t.t. 163 – 165 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{13}N_3S$: 64,17 %C, 5,38 %H, 17,27 %N; nájdené: 63,49 %C, 5,36 %H, 17,09 %N.

Príklad 21

2-(2-fenyl-1-etenyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid



Časť A

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 7 časť A, 2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín (5,0 g 25 mmol) reaguje najprv s lítium diizopropylamidom (15,0 ml 2M v benzéne) a potom s benzyldehydom (3,8 ml) za vzniku 5,3 g 1-fenyl-2-thiazolo[4,5-c]chinolín-2-yl-1-etanolu ako pevnej látky, t.t. 147 – 148 °C.

Časť B

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková sa po kvapkách pridávala do suspenzie 1-fenyl-2-thiazolo[4,5-c]chinolín-2-yl-1-etanolu (2,16 g) vo vode (40 ml) až do kým sa všetka tuhá látka nerozpustila. Reakčná zmes sa počas

pridávania zahrievala v parnom kúpeli. Zahrievanie pokračovalo až do kým chromatografia na tenkej vrstve nenaznačila, že všetky východiskové materiály sú zreagované. Reakčná zmes sa nechala ochladiť na teplotu okolia a vytvoril sa precipitát. Reakčná zmes sa neutralizovala uhličitanom sodným. Za miešania sa pridával dichlórmetán až do kým všetok precipitát prešiel do roztoku. Vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala dichlórmetánom. Organické vrstvy sa spojili, premyli vodou, vysušili cez síran horečnatý a potom koncentrovali pod vákuom za vzniku 2,2 g zelenej pevnej látky. Tento materiál rekryštalizoval z etylacetátu za vzniku 1,55 g 2-(2-fenyl-1-etenyl)thiazolo[4,5-c]chinolínu ako zelenej kryštalickej pevnej látky.

Analýza: Vypočítané pre: $C_{18}H_{12}N_2S$: 74,97 %C, 4,19 %H, 9,71 %N; nájdené: 74,89 %C, 4,17 %H, 9,72 %N.

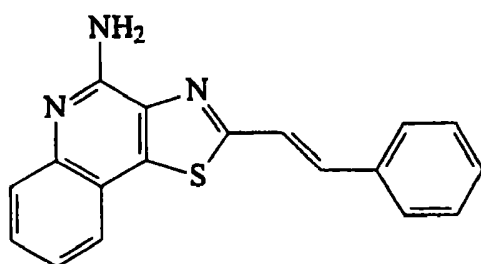
Časť C

Kyselina peroctová (1,32 ml 32% v kyseline octovej) sa pridala do suspenzie 2-(2-fenyl-1-etenyl)thiazolo[4,5-c]chinolínu (1,20 g) v metylacetáte (50 ml). Vytvoril sa precipitát. Etanol sa pridával do reakčnej zmesi až do kým sa všetok precipitát nerozpustil. Reakčná zmes sa cez noc zahrievala pod refluxom a potom sa ochladila na teplotu okolia. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, vysušil a potom rekryštalizoval z metanol/dichlórmetánu za vzniku 2-(2-fenyl-1-etenyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako žltej pevnej látky, t.t. 268 – 270 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{18}H_{12}N_2OS$: 71,03 %C, 3,97 %H, 9,20 %N; nájdené: 69,94 %C, 3,87 %H, 9,05 %N.

Príklad 22

2-(2-fenyl-1-etenyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

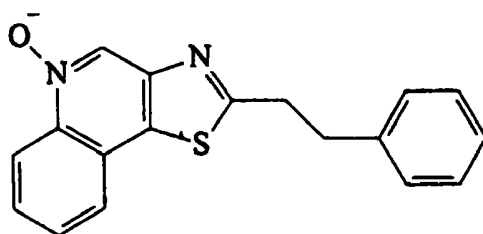


Použitím všeobecnej metódy z príkladu 16, 2-(2-fenyl-1-etenyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid (0,67 g) sa konvertoval na trichlóracetamid a potom sa hydrolyzoval za vzniku 0,43 g 2-(2-fenyl-1-etenyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako žltej kryštalickej pevnej látky, t.t. 239 – 241 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{18}H_{13}N_3S$: 71,26 %C, 4,32 %H, 13,85 %N; nájdené: 70,73 %C, 4,15 %H, 13,68 %N.

Príklad 23

2-(2-Fenyl-1-etyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid



Časť A

Malé množstvo katalyzátora (5% paládium na aktívnom uhlí) sa pridalo do suspenzie 2-(2-fenyl-1-etenyl)thiazolo[4,5-c]chinolínu (1,16 g, príklad 21 časť B) v kyseline octovej (200 ml). Zmes sa redukovala v Parrovej aparátúre pod tlakom 50 psi (3,5 kg/cm²) atmosféry vodíka počas jedného dňa. Reakčná zmes sa filtrovala, aby sa odstránil katalyzátor. Filtrat sa koncentroval pod vákuom. Zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne, premyl hydogenuhlíčitanom sodným potom vodou, vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom za vzniku 0,88 g 2-(2-fenyl-1-etyl)thiazolo[4,5-c]chinolínu ako olejovitej pevnej látky.

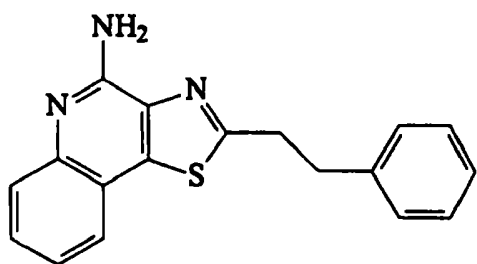
Časť B

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 15 časť B, 2-fenyletyltiazolo[4,5-c]chinolín (0,90 g) sa oxidoval kyselinou peroctovou za vzniku 0,63 g 2-(2-fenyl-1-etyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako oranžovej kryštalickej pevnej látky, t.t. 165 – 169 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{18}H_{14}N_2OS$: 70,56 %C, 4,60 %H, 9,14 %N; nájdené: 69,59 %C, 4,50 %H, 9,04 %N.

Príklad 24

2-(2-fenyl-1-etyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

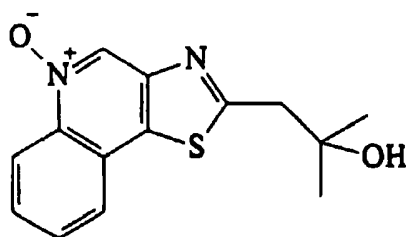


Použitím všeobecnej metódy z príkladu 16, 2-(2-fenyl-1-etyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid (0,63 g) sa konvertoval na trichlóracetamid a potom sa hydrolyzoval za vzniku 0,21 g 2-(2-fenyl-1-etyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako žltej kryštalickej pevnej látky, t.t. 158 – 159 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{18}H_{15}N_3S$: 70,79 %C, 4,95 %H, 13,75 %N; nájdené: 70,29 %C, 4,90 %H, 13,66 %N.

Príklad 25

2-Metyl-1-(tiazolo[4,5-c]chinolín-2-yl)-2-propanol-5N-oxid



Časť A

Pod atmosférou argónu sa bezvodý tetrahydrofurán (150 ml) pridal do vysušenej banky obsahujúcej 2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín (8,40 g). Reakčná zmes sa ochladila na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ v suchom ľadovom kúpeli. Po kvapkách sa pridal lítium diizopropylamid (23 ml 2,0 M v benzéne). Po asi 50 minútach sa pridal acetón (5 ml) a reakčná zmes sa nechala zahriať na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po niekoľkých hodinách sa reakcia kvenčovala vodou, zriedila s chloroformom a potom premyla vodou. Organická vrstva sa vysušila cez síran horečnatý a potom sa koncentrovala pod vákuom. Zvyšok sa suspendoval vo vode (200 ml) a zmes sa zahriala. Kyselina chlorovodíková (6N) sa pomaly pridávala až do kým sa nerozpustila pevná látka. Pridalo sa aktívne uhlie a zmes sa zahrievala za miešania asi 5 minút. Zmes sa filtrovala, aby sa odstránilo aktívne uhlie. Filtrát sa neutralizoval uhličitanom sodným a potom sa extrahovala chloroformom. Chloroformový extrakt sa premyl niekoľko krát vodou, vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom za vzniku 8,0 g svetlo hnedej pevnej látky. Tento materiál sa rekryštalizoval z dichlórmetán/hexánov za vzniku 5,0 g 2-metyl-1-(thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-2-propanolu ako žltej kryštalickej pevnej látky, t.t. $155 - 157\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Analýza: Vypočítané pre $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$: 65,08 %C, 5,46 %H, 10,84 %N; nájdené: 64,97 %C, 5,33 %H, 10,90 %N.

Časť B

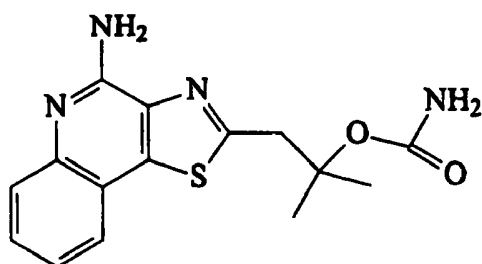
Kyselina peroctová (4,8 ml 32 % v kyseline octovej) sa pridala do suspenzie 2-metyl-1-(thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-2-propanolu (3,0 g) v metylacetáte (200 ml). Reakčná zmes sa zahrievala cez noc pod refluxom, ochladila sa na izbovú teplotu a potom sa koncentrovala pod vákuom. Zvyšok

sa rozpustil v dichlórmetáne a potom sa spojil s hydrogenuhlíčanom sodným a prudko miešal. Výsledný precipitát bol izolovaný filtráciou a potom sa rozpustil v metanol/dichlórmetáne. Tento roztok sa koncentroval pod vakuom. Zvyšok sa spojil s dichlórmetánom a potom sa prefiltroval, aby sa odstránil nerozpustený materiál. Filtrát sa koncentroval pod vakuom za vzniku 2,6 g požadovaného N-oxidu. Malá časť (0,2 g) sa rekryštalizovala z metanol/vody za vzniku 2-metyl-1-(tiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-2-propanol-5N-oxidu ako pevnej látky, t.t. 187 – 189 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{14}H_{14}N_2O_2S \cdot 1/3H_2O$: 59,98 %C, 5,27 %H, 9,99 %N; nájdené: 60,09 %C, 5,03 %H, 10,00 %N.

Príklad 26

2-(4-Aminotiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-1,1-dimetyletyl karbamát

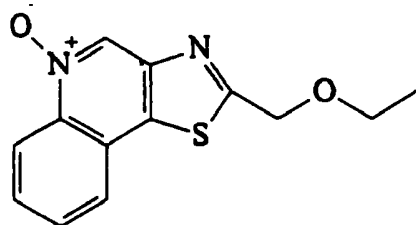


Trichlóracetyl izokyanát (3,2 ml) sa pridal do roztoku 2-metyl-1-(tiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-2-propanol-5N-oxidu (2,4 g) v dichlórmetáne (250 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote prostredia počas 1 hodiny a potom sa koncentrovala pod vakuom. Zvyšok sa miešal s roztokom amoniaku v metanole (150 ml 2M) počas 2 hodín. Metanol sa odstránil pod vakuom. Zvyšok sa suspendoval v zmesi dichlórmetánu a etylacetátu potom sa premyl hydrogenuhlíčanom sodným. Nerozpustený materiál sa izoloval filtráciou, premyl vodou, dichlórmetánom a potom sa rekryštalizoval z metanol/dichlórmetánu za vzniku 1,6 g 2-(4-aminotiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-1,1-dimetyletyl karbamátu ako pevnej látky, t.t. 222 – 223 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{15}H_{16}N_4O_2S$: 56,94 %C, 5,09 %H, 17,70 %N; nájdené: 56,71 %C, 5,08 %H, 17,52 %N.

Príklad 27

2-(Etoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid



Časť A

Etoxyacetyl chlorid (6 ml, 53,8 mmol) sa pridal do suspenzie 3-aminochinolín-4-tiolu (4,6 g, 26,1 mmol) v etoxyoctovej kyseline (50 ml). Reakčná zmes sa cez noc zahrievala pri 60 °C. Reakčná zmes sa koncentrovala pod vákuom na odstránenie časti kyseliny etoxyoctovej. Zvyšok sa spojil s vodou (100 ml) a vytvoril sa precipitát. Zmes sa bazifikoval 50% hydroxidom sodným. Precipitát sa izoloval filtráciou, premyl vodou a vysušil sa, pričom vznikol 2-(etoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolín ako jemná zelená pevná látka.

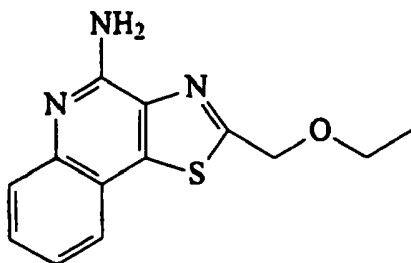
Časť B

Kyselina peroctová (1,0 ml 32% v kyseline octovej) sa pridala do roztoku 2-(etoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolínu (1,0 g) v etanole. Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia počas jedného týždňa. Reakčná zmes sa koncentrovala pod vákuom a potom sa vytvorila azeotropná zmes s heptánom na odstránenie kyseliny octovej. Zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne, premyl sa hydrogenuhličitanom sodným, vodou, vysušil sa cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom. Zvyšok sa rekryštalizoval z izopropanolu za vzniku 2-(etoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako žltá kryštalická pevná látka, t.t. 138 – 140 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{12}N_2O_2S$: 59,98 %C, 4,65 %H, 10,76 %N; nájdené: 59,85 %C, 4,66 %H, 10,71 %N.

Príklad 28

2-(Etoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

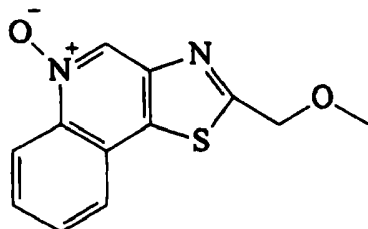


Trichlóracetyl izokyanát (0,7 ml) sa pridal do roztoku 2-(etoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (1,0 g) v dichlórmétáne (50 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia počas 2 hodín a potom sa koncentrovala pod vákuom za vzniku N-(2-(etoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-yl)trichlóracetamidu. Amid sa preniesol do metanolu a potom sa spojil s 1 ekvivalentom metoxidu sodného. Reakčná zmes sa miešala pri teplote prostredia počas 30 minút a potom sa koncentrovala pod vákuom. Reakcia bežala druhý krát s použitím 2 g N-oxidu. Produkty sa spojili a rekryštalizovali z izopropanolu za vzniku 2,25 g 2-(etoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako svetlo žltých ihličiek, t.t. 149 – 151 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{13}N_3OS$: 60,21 %C, 5,05 %H, 16,20 %N; nájdené: 59,86 %C, 4,97 %H, 16,16 %N.

Príklad 29

2-(Metoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid



Časť A

Metoxyacetyl chlorid (1,8 ml) sa pridal ku zmesi 3-aminochinolín-4-tiolu (2,8 g) v kyseline metoxyoctovej (15 ml). Reakcia sa zahrievala pri asi 140 °C počas 1 hodiny a nechala sa ochladiť na teplotu prostredia. Reakčná zmes sa zriedila s malým množstvom vody, bazifikovala sa 10% hydroxidom sodným a potom sa extrahovala dichlórmetánom (300 ml). Extrakt sa premyl hydrogenuhličitanom sodným, vodou, vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom za vzniku surového produktu ako tmavého oleja. Olej sa rozpustil v dichlórmetáne a potom sa preniesol na vrstvu silikagélu. Silikagél sa eluoval zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 1 : 1. Eluent sa koncentroval pod vákuom za vzniku 2,3 g 2-(metoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolínu ako oranžovej pevnej látky.

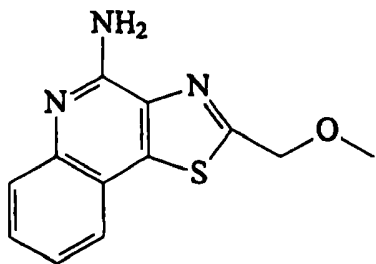
Časť B

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 27 časť B, 2-(metoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolín (1,7 g) sa oxidoval za vzniku 1,8 g 2-(metoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako žltých ihličiek, t.t. 151 – 153 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{12}H_{10}N_2OS$: 58,52 %C, 4,09 %H, 11,37 %N; nájdené: 57,95 %C, 3,98 %H, 11,3 %N.

Príklad 30

2-(Metoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

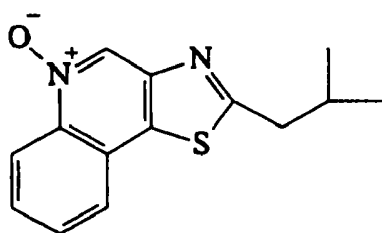


Použitím všeobecnej metódy z príkladu 28, 2-(metoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid (1,3 g) reagoval za vzniku trichlóracetamidu a potom sa hydrolyzoval za vzniku 2-(metoxymetyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako svetlo žltých ihličiek, t.t. 183 – 185 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{12}H_{11}N_3OS$: 58,76 %C, 4,52 %H, 17,13 %N; nájdené: 58,69 %C, 4,34 %H, 17,14 %N.

Príklad 31

2-(2-Metylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid



Časť A

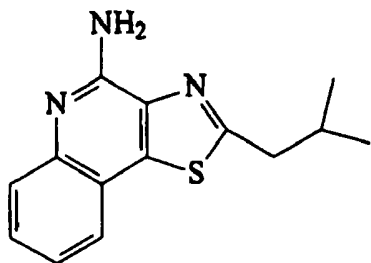
3-Aminochinolín-4-tiol (4,6 g) sa pridal ku kyseline polyfosforečnej (80 g). Pridala sa kyselina izovalérová (3,5 ml) a reakčná zmes sa zahrievala pri 140 °C počas 2 hodín. Reakčná zmes sa vložila do zmesi ľadu a vody (300 ml). Zmes sa filtrovala cez vrstvu filtra značky Celite®, aby sa odstránil určitý nerozpustný materiál. Filtrát sa bazifikoval 50% hydroxidom sodným, kým sa chladil ľadom a potom sa extrahoval chloroformom. Extrakt sa premyl vodou, vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom za vzniku oleja. Olej sa rozpustil v dichlórmetáne a potom sa preniesol na vrstvu silikagélu a eluoval zmesou etylacetátu a hexánov v pomere 1 : 1. Eluent sa koncentroval pod vákuom za vzniku 2-(2-metylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolínu.

Časť B

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 27 časť B, 2-(2-metylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolín (5,2 g) sa oxidoval za vzniku 2,5 g 2-(2-metylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako žltej pevnej látky.

Príklad 32

2-(2-Metylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

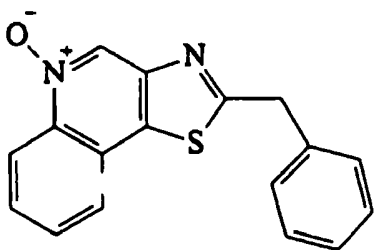


Použitím všeobecnej metódy z príkladu 28, 2-(2-metylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid (2,5 g) reagoval za vzniku trichlóracetamidu a potom sa hydrolyzoval za vzniku 2-(2-metylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako svetlo žltých doštičiek, t.t. 123 – 125 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{14}H_{15}N_3S$: 65,34 %C, 5,87 %H, 16,33 %N; nájdené: 64,87 %C, 5,79 %H, 16,18 %N.

Príklad 33

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



Časť A

Tionyl chlorid (1,5 g) sa pridal po kvapkách do vychladeného roztoku kyseliny fenylacetickej (2 g) v dichlórmétáne (10 ml). Táto zmes sa nechala miešať pri teplote okolia za vzniku roztoku obsahujúceho fenylacetyl chlorid. Trietyl amín (4,3 ml) sa pridal do suspenzie 3-aminochinolín-4-olu v dichlórmétáne (10 ml) a výsledná zmes sa ochladila v ľadovom kúpeli. Roztok fenylacetyl chloridu sa pridal po kvapkách do chladenej zmesi. Reakčná

zmes sa miešala cez noc pri teplote okolia. Výsledný hrubý olejový precipitát sa zriedil vodou (10 ml) a potom sa rýchlo miešal počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa prefiltrovala. Tenkovrstvová chromatografia potvrdila, že obidve izolované pevné látky a filtrát obsahoval požadovaný produkt. Filtrát sa zriedil dichlórmetánom a vodou. Dichlórmetánová vrstva sa separovala, vysušila cez síran horečnatý a potom sa koncentrovala pod vákuom. Zvyšok sa spojil s predtým izolovanou pevnou látkou a rekryštalizoval sa zo zmesi izopropanolu a vody v pomere 80 ku 20 za vzniku 1,3 g N-(4-hydroxychinolin-3-yl)fenylacetamidu ako ihličiek, t.t. 253 – 255 °C.

Analýza: Vypočítané pre: $C_{17}H_{14}N_2O_2$: 73,37 %C, 5,07 %H, 10,07 %N; nájdené: 73,16 %C, 5,03 %H, 10,07 %N.

Časť B

Pentasulfid fosforitý (1,6 g) sa pridal do suspenzie N-(4-hydroxychinolin-3-yl)fenylacetamidu (1,0 g) v pyridíne. Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom až do kým neprebehla reakcia úplne. Reakčná zmes sa koncentrovala pod vákuom a vytvorila sa azeotropná zmes s vodou na odstránenie nadbytočného pyridínu. Zvyšok sa spojil s vodou, neutralizoval sa uhličitanom sodným a potom sa extrahoval dichlórmetánom. Extrakt sa premyl vodou, vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom za vzniku 2-benzylthiazolo[4,5-c]chinolínu ako pevnej látky.

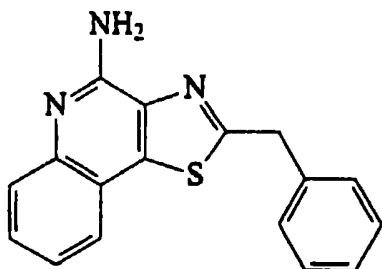
Časť C

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 27 časť B, 2-benzylthiazolo[4,5-c]chinolín (3,3 g) sa oxidovala za vzniku 2,1 g 2-benzylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako žltej pevnej látky, t.t. 185 – 186 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{17}H_{12}N_2OS$: 69,84 %C, 4,14 %H, 9,58 %N; nájdené: 69,51 %C, 4,06 %H, 9,55 %N.

Príklad 34

2-Benzylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín hydrochlorid

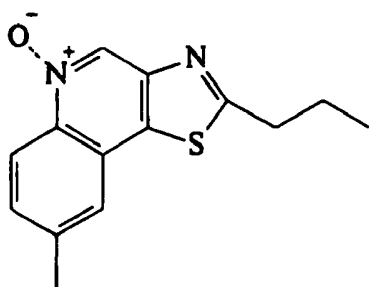


Trichloroacetyl izokyanát (1,2 ml, 10,3 mmol) sa pridal do roztoku 2-benzylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (2,0 g, 6,8 mmol) v dichlórmetáne (100 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia počas 2 hodín a potom sa koncentrovala za vzniku surového N-(2-benzylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-yl)trichlóracetamidu. Amid sa rozpustil v metanole. Pridal sa metoxid sodný (1 ekvivalent). Reakčná zmes sa zahrievala na parnom kúpeli počas 30 minút a potom sa nechala vychlaďť na izbovú teplotu. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou a potom sa suspendoval v zmesi metanolu a izopropanolu. Pridala sa kyselina chlorovodíková (1 ekvivalent) a spočiatku sa všetky pevné látky rozpustili. Vykryštalizovala biela pevná látka. Tento materiál sa izoloval filtráciou, premyl izopropanolom a potom sa vysušil za vzniku 1,5 g 2-benzylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín hydrochloridu, t.t. 152 – 155 °C.

Analýza: Vypočítané pre: $C_{17}H_{13}N_3S \cdot HCl$: 62,28 %C, 4,30 %H, 12,82 %N; nájdené: 62,05 %C, 4,23 %H, 12,82 %N.

Príklad 35

8-Metyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid



Časť A

Katalyzátor (0,10 g 10% platina na uhlí) sa pridal do roztoku 6-metyl-3-nitrochinolin-4-olu (1 g) v etanole (25 ml) a hydroxidu amónneho (0,5 ml). Zmes sa redukovala v Parrovej aparátúre pri teplote prostredia za vodíkovej atmosféry. Reakčná zmes sa filtrovala na odstránenie katalyzátora a potom sa koncentrovala pod vakuom. Zvyšok sa spojil s vodou a zahrieval. Kyselina chlorovodíková sa pridávala po kvapkách až do kým sa všetka tuhá látka nerozpustila. Do roztoku sa pridal aktivovaný uhlík. Zmes sa prefiltrovala. Do filtrátu sa pridala kyselina chlorovodíková (2 ml 12 N). Táto rekryštalizácia prebehla tri krát a poskytla 0,50 g 3-amino-6-metylchinolin-4-ol hydrochlorid, t.t. $>310^{\circ}\text{C}$.

Analýza: Vypočítané pre $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$: 57,02 %C, 5,26 %H, 13,30 %N; nájdené: 56,92 %C, 5,16 %H, 13,24 %C.

Časť B

Trietylamín (11,46 ml) sa pridal do suspenzie 3-amino-6-metylchinolin-4-ol hydrochloridu (400 ml). Pridal sa butyryl chlorid (4,46 ml). Reakčná zmes sa zahrievala na parnom kúpeli počas 30 minút. Roztok sa zriedil hydrogenuhličitanom sodným a potom sa filtroval. Filtrát sa premyl hydrogenuhličitanom a potom sa koncentroval pod vakuom. Zvyšok rekryštalizoval z izopropanolu za vzniku 3-butyramido-6-metylchinolin-4-ol hemihydrátu ako pevnej látky, t.t. $274 - 277^{\circ}\text{C}$.

Analýza: Vypočítané pre $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: 66,39 %C, 6,76 %H, 11,06 %N; nájdené: 66,56 %C, 6,46 %H, 11,03 %N.

Časť C

Pentasulfid fosforitý (12,9 g) sa pridal do zmesi 3-butyramido-6-metylchinolin-4-ol hemihydrátu (7,12 g) v pyridíne. Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom počas 90 minút, spojila sa so zmesou ľadu a uhličitanu sodného a potom sa extrahovala dichlórmetánom. Extrakt sa koncentroval pod vákuom. Zvyšok sa zriedil toluénom a potom sa koncentroval pod vákuom za vzniku surovej tuhej látky. Tento materiál sa čistil použitím chromatografie a ako elučné činidlo sa použil dichlórmetán v etylacetáte, pričom vznikol 8-metyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín ako žltá pevná látka.

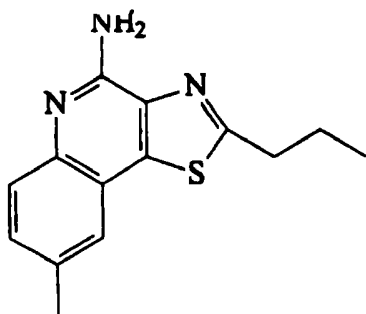
Časť D

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 7 časť b sa oxidoval 8-metyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín (4,0 g) kyselinou 3-chlórperoxybenzoovou za vzniku 4,19 g surového produktu, ktorý rekryštalizoval z izopropanolu za vzniku 2,0 g 8-metyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako pevnej látky, t.t. 143 – 145 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{14}H_{14}N_2OS$: 65,09 %C, 5,46 %H, 10,84 %N; nájdené: 64,86 %C, 5,40 %H, 10,88 %N.

Príklad 36

8-Metyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

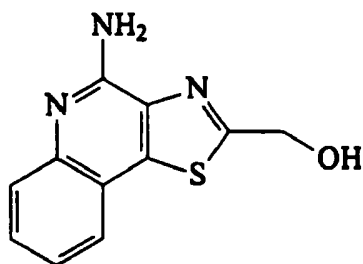


Použitím všeobecnej metódy z príkladu 28, 8-metyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid konvertoval na N-(8-metyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-yl)trichlóracetamid a potom hydrolyzoval za vzniku 1,32 g 8-metyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako kryštalickej tuhej látky, t.t. 147 – 149 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{14}H_{15}N_3S$: 63,54 %C, 5,87 %H, 16,33 %N; nájdené: 64,97 %C, 5,76 %H, 16,25 %N.

Príklad 37

(4-Aminothiazolo[4,5-c]chinolín-2-yl)-metanol



Časť A

Trietylamin (7,3 ml) sa pridal do suspenzie 3-aminochinolín-4-olu (5 g) v dichlórmétáne (50 ml). Zmes sa ochladila na ľadovom kúpeli a potom sa po kvapkách pridal acetoxyacetyl chlorid (3 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote prostredia počas 2 hodín. Výsledný hrubý precipitát sa zriedil vodou (10 ml) a prudko sa miešal 20 minút a potom sa izoloval filtráciou. Tenkovrstvová chromatografia potvrdila, že aj tuhá látka aj filtrát obsahujú žiadaný produkt. Filtrát sa koncentroval pod vákuom. Zvyšok sa zmiešal s vodou a potom sa prefiltroval. Spojené pevné látky rekryštalizovali zo zmesi izopropanol a voda v pomere 80 ku 20 za vzniku N-(4-hydroxychinolín-3-yl)acetoxyacetamidu, t.t. 224 – 225 °C.

Časť B

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 33 časť B, N-(4-hydroxychinolin-3-yl)acetoxyacetamid (5,3 g) reagoval s pentasulfid fosforitým za vzniku 2,9 g tiazolo[4,5-c]chinolin-2-ylmetylacetátu ako tuhej látky.

Časť C

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 27 časť B, tiazolo[4,5-c]chinolin-2-ylmetylacetát (2,8 g) sa oxidoval s kyselinou peroctovou za vzniku tiazolo[4,5-c]chinolin-2-ylmetylacetát-5N-oxidu ako svetlohnedej kryštalickej tuhej látky.

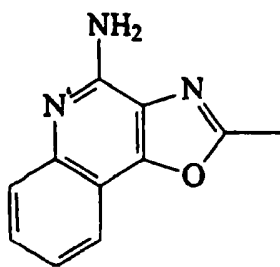
Časť D

Trichlóracetyl izokyanát (0,65 ml) sa pridal do roztoku tiazolo[4,5-c]chinolin-2-ylmetylacetát-5N-oxidu (1,0 g) v dichlórmetáne (50 ml). Reakcia sa miešala pri teplote okolia dve hodiny a potom sa koncentrovala pod vákuom. Zvyšok sa rozpustil v metanole. Pridal sa metoxid sodný (1 ekvivalent) a reakčná zmes sa miešala cez noc pri teplote okolia. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou a vysušil za vzniku 0,68 g (4-aminotiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)metanolu ako bielej tuhej látky, t.t. 247 – 249 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{11}H_9N_3OS$: 57,13 %C, 3,92 %H, 18,17 %N; nájdené: 56,85 %C, 3,96 %H, 17,83 %N.

Príklad 38

2-Metyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Časť A

3-Aminochinolin-4-ol (6 g) sa refluxoval anhydridom kyseliny octovej (8 ekvivalentov) až do kým analýza pomocou tenkovrstvovej chromatografie nepotvrdila, že reakcia prebehla úplne. Reakčná zmes sa ochladila, zriedila ľadom a vodou, bazifikovala s 10% hydroxidom sodným a potom sa extrahovala dichlórmetánom. Extrakt sa premyl vodou a soľankou, vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom. Zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélom ako elučné činidlo sa použila zmes metanolu a etylacetátu na poskytnutie 5,1 g 2-metyloxazolo[4,5-c]chinolínu.

Časť B

Zmes 2-metyloxazolo[4,5-c]chinolínu (5,0 g), kyselina peroctová (5 ekv.) a etanol sa miešali pri teplote okolia. Po dvoch hodinách sa pridalo viac kyseliny peroctovej (2 ekv.) a miešanie pokračovalo ďalšie tri hodiny. Reakčná zmes sa koncentrovala pod vákuom. Zvyšok vytvoril azeotropnú zmes s heptánom za vzniku 4,2 g 2-metyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu.

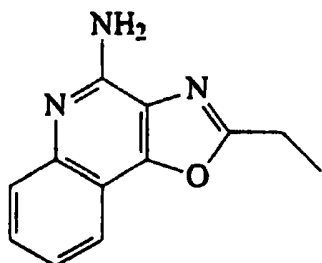
Časť C

Trichlóracetyl izokyanát (3,6 ml) sa pomaly pridal do studenej zmesi 2-metyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (4,0 g) a dichlórmetánu. Reakčná zmes sa miešala niekoľkých hodín a koncentrovala sa pod vákuom za vzniku surového N-(2-metyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichlóracetamidu. Tento materiál sa spojil a roztokom amoniaku v metanole (2M) a miešal sa 1 hodinu. Reakčná zmes sa koncentrovala pod vákuom, zriedila vodou a potom extrahovala dichlórmetánom. Extrakt sa premyl vodou a soľankou, vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom. Zvyšok sa čistil chromatografiou na kolóne naplnenej silikagélom a ako elučné činidlo sa použila zmes etylacetátu a hexánu za vzniku 1,2 g 2-metyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako tuhej látky, t.t. 195 – 197 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{11}H_9N_3O$: 66,32 %C, 4,55 %H, 21,09 %N; nájdené: 65,96 %C, 4,44 %H, 20,68 %N.

Príklad 39

2-Etyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Časť A

3-Aminochinolin-4-ol hydrochlorid (6 g) sa refluxoval s anhydridom kyseliny propánovej (8 ekv.) až do kým analýza tenkovrstvovou chromatografiou nepotvrdila, že reakcia neprebehla úplne. Reakčná zmes sa ochladila, zriedila s ľadom a vodou, bazifikovala 10% hydroxidom sodným a potom sa extrahovala dichlórmetánom. Extrakt sa premyl vodou a soľankou, vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom. Zvyšok sa čistil chromatografiou (silikagél eluovaný zmesou metanolu a etylacetátu) za vzniku 4,0 g 2-etyloxazolo[4,5-c]chinolínu.

Časť B

2-Etyloxazolo[4,5-c]chinolín (3,5 g), peroctová kyselina (4,5 ml 32% v kyseline octovej) a metylacetát (40 ml) sa spojili a zahrievali pri 50 °C niekoľko hodín. Reakčná zmes sa koncentrovala pod vákuom. Zvyšok sa rozmiešal s hexánom a potom sa filtroval za vzniku 2,5 g 2-etyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako tuhej látky.

Časť C

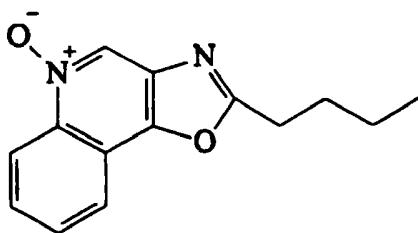
Trichloroacetyl izokyanát (2 ml) sa pomaly pridal do studenej zmesi 2-etyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (2,5 g) a dichlórmetánu. Reakčná zmes sa miešala niekoľko hodín a potom sa koncentrovala pod vákuom za vzniku surového N-(2-etyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichlóracetamidu. Tento

materiál sa spojil s roztokom amoniaku v metanole (2M) a miešal sa jednu hodinu. Reakčná zmes sa koncentrovala pod vákuom, zriedila vodou a potom sa extrahovala dichlórmetánom. Extrakt sa premyl vodou a soľankou, vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom. Zvyšok sa čistil chromatografiou (silikagél eluovaný zmesou etylacetátu a hexánu) za vzniku 2-etyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako tuhej látky, t.t. 175 – 178 °C.

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

Príklad 40

2-Butyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid



Časť A

3-Aminochinolin-4-ol hydrochlorid (1,97 g, 10,0 mmol), trietylamín (1,01 g, 10,1 mmol) a anhydrid kyseliny valérovej (9,3 g, 50,0 mmol) sa spojili a potom sa zahrievali pod refluxom 18 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu okolia a potom sa preliala cez ľad. Hodnota pH zmesi sa upravila na pH 12 pomocou 10% hydroxidu sodného. Zmes sa miešala až do kým sa všetok ľad neroztopil a potom sa extrahovala dietyléterom. Éterové extrakty sa spojili, vysušili cez síran horečnatý a potom sa koncentrovali pod vákuom za vzniku svetlohnedej tuhej látky. Tento materiál sa čistil rýchlou chromatografiou s elučným činidlom zmes etylacetátu a dichlórmetánu v pomere 3 ku 2 za vzniku 1,45 g 2-butyloxazolo[4,5-c]chinolínu.

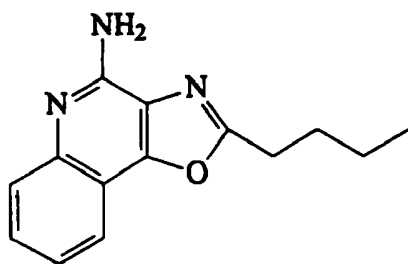
Časť B

Kyselina peroctová (1,6 g, 6,8 mmol 32% kyseliny octovej) sa pridala za miešania do roztoku 2-butyloxazolo[4,5-c]chinolínu (1,4 g, 6,2 mmol) v etanole (50 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia tri dni a potom sa kvenčovala nasýteným roztokom uhličitanu draselného. Vrstvy sa separovali. Organická vrstva sa koncentrovala pod vákuom za vzniku svetlohnedej tuhej látky. Tento materiál sa rozmiešal s dietyléterom a potom sa filtroval za vzniku 0,6 g 2-butyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu, t.t. 120 – 121 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{14}H_{14}N_2O_2$: 69,41 %C, 5,82 %H, 11,56 %N; nájdené: 69,22 %C, 5,76 %H, 11,59 %N.

Príklad 41

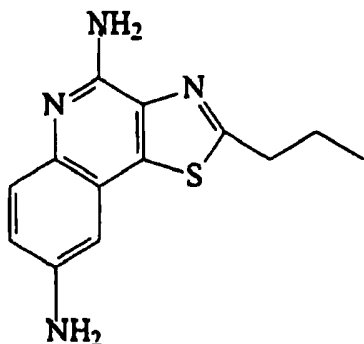
2-Butyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Pod atmosférou dusíka, trichloracetyl izokyanát (0,6 g, 3,40 mmol) sa pridal za miešania do roztoku 2-butyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (0,55 g, 2,27 mmol) v bezvodom dichlórmetáne (20 ml). Reakčná zmes sa udržiavala pri teplote okolia dve hodiny a potom sa koncentrovala pod vákuom za vzniku surového N-(2-butyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-yl)trichloracetamidu ako oleja. Olej sa preniesol do metanolu (25 ml). Do roztoku sa pridal metoxid sodný (0,49 g 25%, 2,27 mmol). Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom dve hodiny a potom sa koncentrovala pod vákuom. Zvyšok sa preniesol do etylacetátu a premyl sa vodou. Vrstva etylacetátu sa koncentrovala pod vákuom za vzniku oranžovej pevnej látky. Tento materiál sa čistil dva krát použitím rýchlej chromatografie ako elučné činidlo sa použil najprv etylacetát a potom 30% dichlórmetán v etylacetáte za vzniku 0,15 g $C_{14}H_{15}N_3O$: 69,69 %C, 6,27 %H, 17,41 %N; nájdené: 69,23 %C, 6,06 %H, 17,07 %N.

Príklad 42

2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4,8-diamín



Časť A

Dusičnan draselný (0,46 g, 4,52 mmol) sa pridal do roztoku 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu (1 g, 4,11 mmol, príklad 12) v kyseline sírovej (10 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia počas 30 minút, potom sa preliala do ľadu a neutralizovala (pH = 7) hydroxidom amónnym (150 ml) a potom extrahovala dichlórmetánom. Extrakt sa premyl hydrogenuhličitanom sodným, vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom za vzniku 1 g žltej pevnej látky. Tento materiál rekryštalizoval z izopropanol/vody za vzniku 0,84 g 8-nitro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolínu ako žltej tuhej látky, t.t. 228 – 230 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{12}H_{12}N_4O_2S$: 54,15 %C, 4,20 %H, 19,43 %N; nájdené: 54,22 %C, 4,05 %H, 19,04 %N.

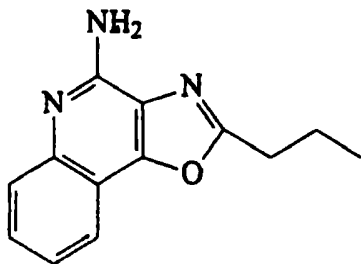
Časť B

Katalyzátor (0,13 g paládia na uhlí) sa pridal do roztoku 8-nitro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolínu (1,31 g) v etanole. Zmes sa redukovala v Parrovej aparatúre pod atmosférou vodíka. Reakčná zmes sa filtrovala, aby sa odstránil katalyzátor a filtračný koláč sa premyl ďalším etanolom. Filtrát sa koncentroval pod vákuom pri 50 °C a potom sa vysušil pod dusíkom za vzniku 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4,8-diamínu ako žltej kryštalickej tuhej látky, t.t. 190 – 192 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{14}N_4S$: 60,44 %C, 5,46 %H, 21,69 %N; nájdené: 60,11 %C, 5,45 %H, 21,96 %N.

Příklad 43

2-Propyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Časť A

Zmes 3-aminochinolín-4-ol hydrochloridu (1,97 g, 10,0 mmol), anhydridu kyseliny butánovej (3,15 g, 20 mmol) a pyridínu (25 ml) sa cez noc zahrievala pod refluxom. Reakčná zmes sa ochladila a potom sa vložila do ľadu. Zmes sa bazifikovala (pH 11) 1N hydroxidom sodným a potom sa extrahovala dietyléterom (3 x 100 ml). Precipitát sa odstránil filtráciou. Éterové extrakty sa spojili, vysušili cez síran horečnatý a potom sa koncentrovali za vzniku 1,1 g 2-propyloxazolo[4,5-c]chinolínu ako bielej pevnej látky.

Časť B

Kyselina 3-chloroperoxybenzoová (1,0 ekv. 60%) sa pridala miešaním do roztoku 2-propyloxazolo[4,5-c]chinolínu (1,0 g, 4,7 mmol) v chloroforme (30 ml). Reakčná zmes sa miešala cez noc pri teplote okolia a potom reakcia ukončila nasýteným roztokom uhličitanu draselného. Vrstvy sa oddelili. Vodná vrstva sa extrahovala dichlórmetánom. Organické vrstvy sa spojili a koncentrovali. Výsledný surový produkt sa čistil rýchlou chromatografiou vymýval sa zmesou etylacetátu a dichlórmetánu v pomere 8 ku 2 za vzniku 1,0 g 2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako svetlohnedej tuhej látky.

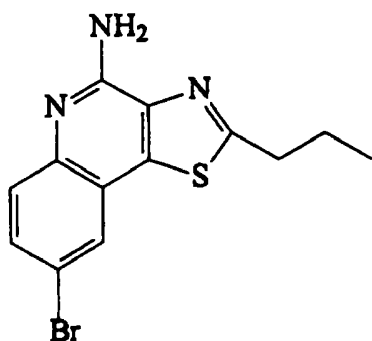
Časť C

Trichloroacetyl izokyanát (0,9 g, 5,25 mmol) sa pridal za miešania do roztoku 2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (0,8 g, 3,5 mmol) v dichlórmetáne (30 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia počas 2,5 hodín a potom sa koncentrovala pod vákuom za vzniku surového N-(2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-yl)trichlóracetamidu. Amid sa rozpustil v metanole (50 ml) a potom sa spojil s metoxidom sodným (1,0 ekv. 25% v metanole) a zahrievan pod refluxom počas 2 hodín. Reakčná zmes sa koncentrovala pod vákuom. Zvyšok sa preniesol do dietyléteru a vody. Éterová vrstva sa separovala a koncentrovala za vzniku svetlohnedej tuhej látky. Tento materiál sa čistil rýchlou chromatografiou na kolónach (najprv sa vymýval zmesou etylacetátu a dichlórmetánu v pomere 8 ku 2 a potom zmesou etylacetátu a dichlórmetánu) za vzniku 0,1 g 2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako žltého prášku, t.t. 159,0 – 160,0 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{13}N_3O$: 68,71 %C, 5,77 %H, 18,49 %N; nájdené: 68,03 %C, 5,77 %H, 18,14 %N.

Príklad 44

8-Bromo-2-propyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



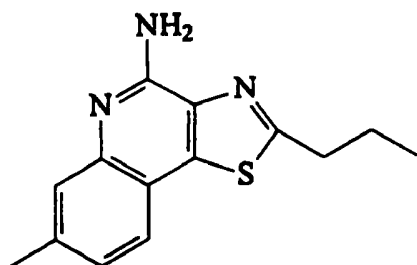
2-Propyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín (1,0 g, 0,41 mmol) sa spojil s kyselinou octovou (15 ml) a zahrievan sa na 60 °C. Po kvapkách sa pridal bróm (0,10 ml, 1,94 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri 60 °C počas 18 hodín. Reakčná zmes

sa zriedila vodou a výsledný precipitát sa izoloval filtráciou za vzniku 0,25 g 8-bromo-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako žltej tuhej látky, t.t. 177 – 180 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{12}BrN_3S$: 48,46 %C, 3,75 %H, 13,04 %N; nájdené 47,98 %C, 3,95 %H, 12,70 %N.

Príklad 45

7-Metyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Časť A

Dietyl etoxymetylmalonát (37,8 ml, 187 mmol) a *m*-toluidín (20,0 ml, 187 mmol) sa spojili a zahrievali pri teplote 100 °C tri hodiny. Reakčná zmes sa ochladila na izbovú teplotu a nechala sa tuhnúť. Pridal sa „Dowtherm A“ (350 ml) a reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom 30 minút. Reakčná zmes sa ochladila na izbovú teplotu. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, prepláchol acetónom a vysušil za vzniku etyl-4-hydroxy-7-metyl-3-chinolínkarboxylátu ako svetlohnedého prášku.

Časť B

Etyl 4-hydroxy-7-metyl-3-chinolínkarboxylát (32 g, 138 mmol) sa suspendoval v hydroxide sodnom (500 ml 10 % vodný roztok) a potom sa zahrieval pod refluxom 30 minút. Reakčná zmes sa ochladila na izbovú teplotu a potom sa okyslila koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, dobre prepláchol vodou a potom sa vysušil

v peci za vzniku 4-hydroxy-7-metyl-3-chinolínkarboxylovej kyseliny (28 g). Časť (2 g) sa rekryštalizovala dva krát z N,N-dimetylformamidu za vzniku bielej tuhej látky, t.t. 264 – 265 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{11}H_9NO_3$: 65,02 %C, 4,46 %H, 6,89 %N; nájdené: 65,22 %C, 4,42 %H, 6,88 %N.

Časť C

4-Hydroxy-7-metyl-3-chinolínkarboxylová kyselina (32 g) sa preniesla do banky s okrúhlym dnom a potom sa zahrievala v kúpeli s Woodovým kovom pri 310 °C niekoľko minút až do kým sa všetka tuhá látka neroztavila na svetlohnedú viskóznú tekutinu a neukončilo sa bublanie. Reakčná zmes sa ochladila na izbovú teplotu. Surová tuhá látka rekryštalizovala zo zmesi etylacetátu a etanolu za vzniku 9,8 g 7-metyl-4-chinolinolu. Počas rekryštalizácie sa časť tuhej látky nerozpustila. Táto nerozpustená látka sa izolovala filtráciou a potom rekryštalizácia poskytla 1,1 g 7-metyl-4-chinolinolu ako svetložlté pláty, t.t. 233 – 235 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{10}H_9NO$: 75,45 %C, 5,70 %H, 8,80 %N; nájdené: 75,23 %C, 5,54 %H, 8,76 %N.

Časť D

Kyselina dusičná sa pomaly pridala do horúceho roztoku 7-metyl-4-chinolinolu (10,5 g) v kyseline propionovej (125 ml). Reakčná zmes sa miešala asi 1,5 hodiny a potom sa ochladila na izbovú teplotu. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, dobre premyl etanolom a vodou a potom sa vysušil za vzniku 6,9 g 7-metyl-3-nitro-4-chinolinolu ako svetlo žltej tuhej látky.

Časť E

7-Metyl-3-nitro-4-chinolinol (11,8 g, 58 mmol), metanol (asi 300 ml), hydroxid amónny (50 ml), paládium na uhlí (1 g 10%) sa spojili. Zmes sa premiestnila do Parrovej aparatury pri tlaku 35 – 40 psi (2,4 – 2,8 kg/cm²)

vodíka na jednu hodinu. Reakčná zmes sa filtrovala cez vrstvu Celite® a filtračný koláč sa dobre prepláchol metanolom. Filtrát sa spracoval s aktívnym uhlím a potom sa koncentroval pod vákuom za vzniku svetlo zelenej tuhej látky. Tento materiál sa trituroval acetonitrilom za vzniku 8,5 g 3-amino-7-metyl-4-chinolinolu.

Časť F

Pod dusíkovou atmosférou sa pridal trietylamin (0,71 ml, 5,1 mmol) do suspenzie 3-amino-7-metyl-4-chinolinolu (800 mg, 4,6 mmol) v dichlórmetáne (30 ml). Pridal sa butyryl chlorid (0,53 ml, 5,1 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia dve hodiny. Analýza tenkovrstvovou chromatografiou (silikagél vymyvajúci sa zmesou dichlórmetánu a metanolu v pomere 9 ku 1) potvrdila východiskový materiál. Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom a potom sa nechcene nechala vysušiť 30 minút. Pridala sa väčšina rozpúšťadla a reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom ďalšiu hodinu, po ktorej tenkovrstvová chromatografia potvrdila neprítomnosť východiskového materiálu. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou a potom sa prepláchol dichlórmetánom a vodou za vzniku 650 mg N-(4-hydroxy-7-metylchinolin-4-yl)butyramidu ako svetlo ružovej tuhej látky.

Časť G

Za dusíkovej atmosféry sa pridal pentasulfid fosforitý (1,15 g, 2,6 mmol) do zmesi N-(4-hydroxy-7-metylchinolin-4-yl)butyramidu (630 mg, 2,6 mmol) v pyridíne (20 ml). Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom. Reakčná zmes náhle zmenila farbu na svetlo žltú a všetka tuhá látka prešla do roztoku. Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom asi dve hodiny a potom sa ochladila na teplotu okolia. Reakčná zmes sa extrahovala vodou, vodným roztok hydrogenuhličitanu sodného a dichlórmetánu. Organická vrstva sa spracovala nasýteným síranom mednatým, vysušila sa síranom horečnatým a potom sa koncentrovala pod vákuom za vzniku oleja. Olej sa vysušil za vysokého vákuu za vzniku 410 mg 7-metyl-2-propyltiazo[4,5-c]chinolínu ako oranžovej tuhej látky.

Časť H

3-Chlórperoxybenzoová kyselina (2,4 g 57-86 %) sa pridala do zmesi 7-metyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolínu (2 g) a chloroformu (100 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia dve hodiny. Analýza na tekovrstvovou chromatografiou potvrdila neprítomnosť východiskového materiálu ale potvrdila dva produkty. Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia ďalšiu hodinu a potom sa extrahovala dichlórmetánom a vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva sa vysušila cez síran horečnatý a potom sa koncentrovala pod vakuom za vzniku žltó-oranžového oleja. Olej sa vysušil pod vysokým vakuom za vzniku 2,1 g 7-metyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako tuhej látky.

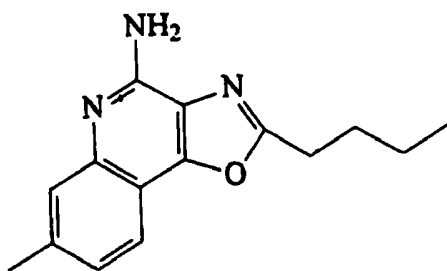
Časť I

Pod dusíkovou atmosférou sa pridal trichlóracetyl izokyanát (1,4 ml, 12,1 mmol) do zmesi 7-metyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (2,1 g, 8,1 mmol) a dichlórmetánu (100 ml). Výsledný tmavo hnedý roztok sa miešal pri teplote okolia dve hodiny. Reakčná zmes sa koncentrovala pod vakuom za vzniku N-(7-metyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-yl)trichlóracetamidu ako oleja. Olej sa spojil metanolom a metoxidom sodným (1,9 ml 25% v metanole, 8,1 mmol) a potom sa miešal pri teplote okolia jednu hodinu. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou a potom sa rekryštalizoval dva krát z izopropanolu za vzniku 500 mg 7-metyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako žltého prášku, t.t. 186 – 187 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{14}H_{15}N_3S$: 65,34 %C, 5,87 %H, 16,33 %N; nájdené: 64,95 %C, 5,77 %H, 16,08 %N.

Príklad 46

2-Butyl-7-metyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Časť A

Pod atmosférou dusíka sa pod refluxom zahrievala zmes 3-amino-7-metyl-4-chinolinolu (5 g, 28,7 mmol) a anhydridu kyseliny valérovej (28 ml, 143,5 mmol) asi 20 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu okolia, potom sa bazifikovala 10% hydroxidom sodným a miešala ďalšiu hodinu pri teplote okolia. Reakčná zmes sa extrahovala dichlórmetánom. Extrakt sa vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom za vzniku tmavohnedej kvapaliny. Kvapalina sa čistila chromatografiou na kolóne (silikagél vymývaný zmesou etylacetátu a dichlórmetánu v pomere 3 ku 2) za vzniku 4,7 g tmavo hnedej polotuhej látky. Časť asi (700 mg) sa prečistila chromatografiou na stĺpci (silikagél vymývaný zmesou dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 ku 5) za vzniku 2-butyl-7-metyloxazolo[4,5-c]chinolínu, t.t. 52 – 55 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{15}H_{16}N_2O$: 74,97 %C, 6,71 %H, 11,66 %N; nájdené: 74,80 %C, 6,73 %H, 11,53 %N.

Časť B

Kyselina 3-chloroperoxybenzoová (4,6 g 57 – 86 %) sa pridala do roztoku 2-butyl-7-metyloxazolo[4,5-c]chinolínu (3,9 g, 16,2 mmol) v chloroforme (100 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia štyri hodiny. Reakčná zmes sa premyla vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysušila cez síran horečnatý a potom sa koncentrovala za vákua, čo poskytlo 4,2 g 2-butyl-7-metyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid ako tmavo hnedo-oranžový olej.

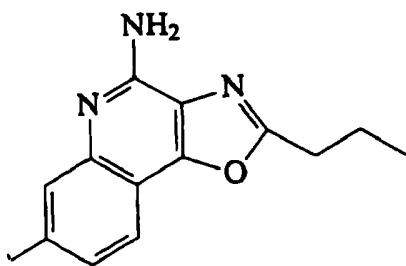
Časť C

Pod dusíkovou atmosférou sa trichlóracetyl izokyanát (2,9 ml, 24 mmol) pridal do zmesi 2-butyl-7-metyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (4,2 g, 16 mmol) a dichlórmetánu (100 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia tri hodiny a potom sa koncentrovala pod vákuom. Výsledný zvyšok sa preniesol do metanolu a potom sa spojil s metoxidom sodným (3,7 ml 25 % v metanole, 16 mmol). Reakčná zmes sa miešala cez noc pri teplote okolia. Metanol sa odparil a výsledný zvyšok sa čistil chromatografiou na kolóne (silikagél vymývaný zmesou dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 ku 5), čo poskytlo hnedú tuhú látku. Táto tuhá látka rekryštalizovala z acetonitrilu za vzniku 550 mg 2-butyl-7-metyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu vo forme jemných ihličiek, t.t. 187 – 188 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{15}H_{17}N_3O + 0,1 H_2O$: 70,07 %C, 6,74 %H, 16,34 %N; nájdené: 70,07 %C, 6,49 %H, 16,58 %N.

Príklad 47

7-Metyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Časť A

Pod dusíkovou atmosférou sa zahrieval cez noc pod refluxom zmes 3-amino-7-metyl-4-chinolinolu (3,4 g, 20 mmol) a anhydridu kyseliny butánovej (16 ml). Reakčná zmes sa ochladila pri teplote okolia a potom sa preliala cez

Ľad. Hodnota pH zmesi sa upravila na pH 12 pomocou 10% hydroxidu sodného a potom sa extrahovala dichlórmetánom. Extrakt sa vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom. Zvyšok ešte obsahoval anhydrid takže sa spojil s 10% hydroxidom sodným a miešal jednu hodinu pri teplote okolia. Zmes sa extrahovala dichlórmetánom. Extrakt sa vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom, čo poskytlo hnedý olej. Olej sa čistil chromatografiou (silikagél vymývaný zmesou etylacetátu a dichlórmetánu v pomere 3 ku 2), čo poskytlo 3,1 g 7-metyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolínu ako svetlo hnedého oleja, ktorý tuhol počas státia, t.t. 65 – 68 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{14}H_{14}N_2O$: 74,31 %C, 6,24 %H, 12,38 %N; nájdené: 73,69 %C, 6,07 %H, 12,15 %N.

Časť B

Kyselina 3-chlórperoxybenzoová (3,8 g 57 – 86 %) sa pridala do roztoku 7-metyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolínu (3 g) v chloroforme (100 ml). Reakčná zmes sa cez noc miešala pri teplote okolia. Reakčná zmes sa premyla dva krát hydrogenuhlčitanom sodným, vysušila sa cez síran horečnatý a potom sa koncentrovala pod vákuom, čo poskytlo 3,1 g 7-metyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako svetlo oranžovej tuhej látky.

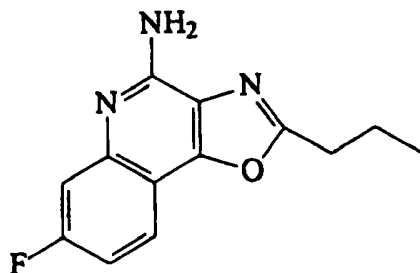
Časť C

Pod dusíkovou atmosférou sa trichlóracetyl izokyanát (2,3 ml, 19,2 mmol) pridal do roztoku 7-metyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (3,1 g, 12,8 mmol) v dichlórmetáne (100 ml). Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote tri hodiny a potom sa odstránilo rozpúšťadlo pod vákuom. Do výsledného oranžového zvyšku sa pridal metanol (100 ml) a potom metoxid sodný (2,9 ml 25% v metanole, 12,8 mmol). Reakčná zmes sa cez noc miešala pri teplote okolia. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou a potom sa rekryštalizoval z izopropanolu za vzniku 450 mg 7-metyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako bielej tuhej látky, t.t. 188 – 189 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{14}H_{15}N_3O + 0,2 H_2O$: 68,66 %C, 6,34 %H, 17,16 %N; nájdené: 68,44 %C, 6,11 %H, 17,42 %N.

Príklad 48

7-Fluoro-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Časť A

Pod dusíkovou atmosférou 3-fluóranilín (50,0 g, 0,45 mol) a dietyl etoxymetylmalonát (91 ml, 0,45 mol) sa spojili a zahrievali pri 100 °C tri hodiny. Reakcia sa ochladila na izbovú teplotu a potom tuhla. Pridal sa „Dowtherm A“ (200 ml) a reakčná zmes sa zahrievala pri 240 °C štyri hodiny. Reakčná zmes sa ochladila na izbovú teplotu. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, premyl hexánom a potom sa vysušil vo vákuovej peci za vzniku 71,5 g etyl 7-fluoro-4-hydroxy-3-chinolínkarboxylátu.

Časť B

Suspenzia etyl 7-fluoro-4-hydroxy-3-chinolínkarboxylátu (65 g, 0,28 mol) v 10% hydroxide sodnom (250 ml) sa zahrievala pod refluxom tri hodiny počas ktorých sa získal roztok. Reakčná zmes sa ochladila na izbovú teplotu a potom sa filtrovala cez filtračný papier pomocou odsávačky. Filter sa okyslil koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Zachytil sa výsledný precipitát, ktorý sa premyl vodou a potom sa vysušil za vzniku 53,5 g 7-fluoro-4-hydroxy-3-chinolínkarboxylovej kyseliny ako bielej tuhej látky.

Časť C

Kyselina 7-fluoro-4-hydroxy-3-chinolínkarboxylová (25 g) sa preniesla do banky s okrúhlym dnom a zahrieva sa na teplotu 330 – 350 °C, aby sa začal uvoľňovať oxid uhličitý a aby sa materiál začal taviť. Po dvoch minútach sa pridalo ďalších 25 g 7-fluór-4-hydroxy-3-chinolínkarboxylovej kyseliny. Zahrievanie pokračovalo ďalších 4 až 6 minút až do kým sa už neuvolňoval žiaden oxid uhličitý. Roztok sa ochladil na izbovú teplotu. Výsledná tuhá látka sa izolovala filtráciou za vzniku 35,6 g 7-fluoro-4-chinolinolu ako ružovej tuhej látky.

Časť D

Kyselina dusičná (20 ml 70%) sa pridala do horúceho (125 °C) roztoku 7-fluoro-4-chinolinolu (35 g, 214 mmol) v kyseline propionovej (200 ml). Reakčná zmes sa miešala pri 125 °C 1,5 hodiny a potom sa ochladila na teplotu okolia. Výsledný žltý precipitát sa izoloval filtráciou, prepláchol sa vodou a potom etanolom a rekryštalizoval z N,N-dimetylformamidu/vody za vzniku 18 g 7-fluoro-3-nitro-4-chinolinolu.

Časť E

Zmes obsahujúca 7-fluoro-3-nitro-4-chinolinol (17 g, 81,7 mmol), hydroxid amónny (80 ml), metanol (200 ml) a paládium na uhlí (1 g 10% sa vložil do Parrovej aparatury pod atmosférou vodíka asi 31 psi (2,1 kg/cm²) na jednu hodinu. Reakčná zmes sa filtrovala až do kým sa neodstránil katalyzátor. Filtrát sa spracoval aktívnym uhlím a potom sa koncentroval pod vákuom, čo poskytlo svetlo hnedú tuhú látku, ktorá prechádzala do tmavo hnedej počas sušenia. Tuhá látka sa rozpustila v metanole, potom sa pridala kyselina chlorovodíková v dietyléteri. Ihneď sa začal vytvárať šedý precipitát. Suspenzia sa miešala pri teplote okolia niekoľko hodín. Precipitát sa izoloval filtráciou a prepláchol sa éterom za vzniku 6,6 g 3-amino-7-fluoro-4-chinolinol hydrochloridu.

Časť F

Pod dusíkovou atmosférou, 3-amino-7-fluoro-4-chinolinol hydrochlorid (3,4 g, 19,1 mmol), trietylamín (2,9 ml, 21,3 mmol) a anhydrid kyseliny butánovej (15,6 ml, 95,5 mmol) sa spojili a zahrievali pod refluxom asi 18 hodín. Reakčná zmes sa vliala do ľadu a bazifikovala sa na asi pH 12 10% hydroxidom sodným. Výsledná suspenzia sa miešala až do kým sa všetok ľad neroztopil a potom sa extrahovala dichlórmetánom. Extrakt sa vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval za vákua, čo poskytlo olej. Olej sa čistil chromatografiou na kolóne (silikagél vymývaný najprv dichlórmetánom a potom zmesou dichlórmetánu a metanolu v pomere 9 ku 1), čo poskytlo 2,6 g 7-fluoro-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolínu vo forme svetlo hnedej tuhej látky.

Časť G

7-Fluoro-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín (2,6 g, 11,3 mmol), kyselina 3-chloroperoxybenzoová (3,3 g 57 – 86 %) a chloroform (90 ml) sa spojili a miešali pri teplote okolia tri hodiny. Analýza tenkovrstvovou chromatografiou (silikagél vymývaný zmesou dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 ku 5) potvrdila východiskový materiál. Pridalo sa ďalších 0,5 ekv. 3-chloroperoxybenzoovej kyseliny a reakcia sa miešala pri teplote okolia ďalšie dve hodiny až do okamihu, keď tenkovrstvová chromatografia nepotvrdila neprítomnosť východiskového materiálu. Reakčná zmes sa zriedila dichlórmetánom a potom sa premyla dva krát hydrogenuhlíčanom sodným. Organická vrstva sa vysušila cez síran horečnatý a potom sa koncentrovala pod vákuom za vzniku 2,8 g 7-fluoro-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu vo forme žltó-oranžovej olejovitej tuhej látky.

Časť H

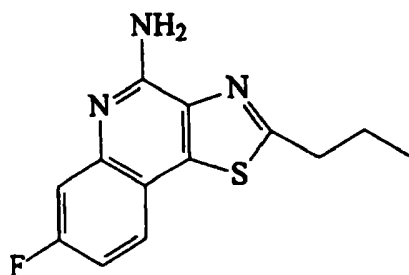
Pod dusíkovou atmosférou, trichloroacetyl izokyanát (2,0 ml, 17,0 mmol) sa pridal do roztoku 7-fluoro-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (2,8 g, 11,3 mmol) v dichlórmetáne (50 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia tri hodiny a potom sa dichlórmetán odstránil pod vákuom. Zvyšok sa rozpustil v metanole a potom sa spojil s metoxidom sodným (2,4 ml 25 % v metanole, 11,3 mmol). Reakčná zmes sa miešala cez noc pri teplote okolia a

potom sa filtrovala, aby sa odstránilo malé množstvo tuhého materiálu. Filtrát sa koncentroval pod vákuom. Zvyšok sa rozpustil v dichlórmétáne, vysušil cez síran horečnatý a potom sa koncentroval pod vákuom za vzniku hnedého oleja. Olej sa čistil chromatografiou na kolóne (silikagél vymývaný zmesou dichlórmétánu a metanolu v pomere 95 ku 5) za vzniku svetlo hnedej lepkavej tuhej látky. Tento materiál rekryštalizoval z acetonitrilu, čo poskytlo 200 mg 7-fluoro-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín vo forme hrdzavo zafarbeného prášku, t.t. 184 – 187 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{12}FN_3O$: 63,67 %C, 4,93 %H, 17,13 %N; nájdené: 63,43 %C, 4,57 %H, 16,74 %N.

Príklad 49

7-Fluoro-2-propyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Časť A

Pod dusíkovou atmosférou, trietylamín (6,4 ml, 46,2 mmol) sa pridal do suspenzie 3-amino-7-fluoro-4-chinolinol hydrochloridu (3 g, 14,0 mmol) v tetrahydrofuráne (50 ml). Butyryl chlorid (1,6 ml, 15,4 mmol) sa po kvapkách pridal pri teplote okolia. Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia štyri hodiny. Pridal sa vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia jednu hodinu. Výsledná dvojfázová zmes sa filtrovala na odstránenie tuhej látky. Tuhá látka sa prepláchla dietyléterom za vzniku slabo ružového prášku. Tetrahydrofuránová vrstva sa koncentrovala pod vákuom za vzniku tmavo ružovej tuhej látky. Tuhá látka sa triturovala éterom a vysušila sa v sušiarni. Tuhé látky sa spojili za vzniku 3,0 g N-(7-fluoro-4-

hydroxychinolin-3-yl)butánamidu. 300 mg podiel sa rekryštalizoval z etylacetát/etanolu za vzniku svetlošedej tuhej látky, t.t. 306 – 308 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{13}FN_2O_2$: 62,90 %C, 5,28 %H, 11,28 %N; nájdené: 62,95 %C, 5,34 %H, 11,14 %N.

Časť B

Pod dusíkovou atmosférou, pentasulfid fosforitý (4,7 g, 10,5 mmol) sa pridal do zmesi N-(7-fluoro-4-hydroxychinolin-3-yl)butánamidu (2,6 g, 10,5 mmol) a pyridínu (80 ml). Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom dve hodiny a potom sa ochladila na izbovú teplotu. Reakčná zmes sa extrahovala zmesou hydrogenuhličitanu sodného a dichlórmetánu. Organická vrstva sa separovala, premyla dva krát vodou, vysušila cez síran horečnatý a koncentrovala pod vákuom za vzniku tuhej látky hrdzavej farby. Tento materiál sa rekryštalizoval z metanolu za vzniku 1,8 g 7-fluoro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolínu vo forme farebných ihličiek.

Časť C

Kyselina 3-chloroperoxybenzoová (2,1 g 57 – 86 %) sa pridala do roztoku 7-fluoro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolínu (1,8 g, 7,3 mmol) v chloroforme (50 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia. Analýza tenkovrstvovou chromatografiou (silikagél vymývaný zmesou dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 ku 5) potvrdila prítomnosť východiskového materiálu preto sa pridalo 0,5 ekv. kyseliny 3-chloroperoxybenzoovej. Reakčná zmes sa miešala cez noc pri teplote okolia. Reakčná zmes sa premyla dva krát hydrogenuhličitanom sodným, vysušila cez síran horečnatý a potom sa koncentrovala pod vákuom za vzniku 1,8 g 7-fluoro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako svetlo oranžovej tuhej látky.

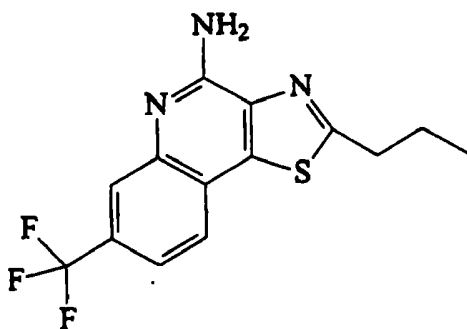
Časť D

Pod dusíkovou atmosférou, trichlóracetyl izokyanát (1,2 ml, 10,4 mmol) sa pridal do zmesi 7-fluoro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (1,8 g, 6,9 mmol) a dichlórmetánu (50 ml). Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote dve hodiny a potom sa koncentrovala pod vákuom za vzniku N-(7-fluoro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-yl)trichloroacetamidu vo forme oranžového oleja. Olej sa rozpustil v metanole a potom sa spojil s metoxidom sodným (1,5 ml 25 % v metanole). Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote tri hodiny. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou a potom sa rekryštalizoval najprv z acetonitrilu a potom z metanolu za vzniku 1,1 g 7-fluoro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu vo forme svetlohnedého prášku, t.t. 192,5 – 193,5 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{12}FN_3S$: 59,75 %C, 4,63 %H, 16,08 %N; nájdené: 59,66 %C, 5,69 %H, 16,12 %N.

Príklad 50

2-Propyl-7-(trifluorometyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Časť A

Pod dusíkovou atmosférou, zmes 3-(trifluorometyl)anilínu (40 ml, 0,32 mmol) a dietyl etoxymetylmalonátu sa zahrievala pri 100 °C tri hodiny. Reakčná zmes sa ochladila na izbovú teplotu, pri ktorej roztok tuhol, čo poskytlo 102 g dietyl 2-{[3-(trifluorometyl)anilino]metylén}malonátu vo forme béžovej tuhej látky.

Časť B

Pod dusíkovou atmosférou, zmes 2-{{3-(trifluórmetyl)anilino}metylén}malonátu (80 g, 0,24 mol) a látky A sa zahrievala na 240 °C a potom sa miešala tri hodiny. Reakčná zmes sa ochladila na izbovú teplotu a potom sa miešala 16 hodín. Tuhé látky sa izolovali filtráciou potom sa premyli hexánom za vzniku 47,5 g etyl 4-hydroxy-7-(trifluorometyl)-3-chinolínkarboxylátu ako šedobielej tuhej látky.

Časť C

Zmes etyl 4-hydroxy-7-(trifluorometyl)-3-chinolínkarboxylátu (43,4 g, 0,521 mol) a 10% hydroxidu sodného (150 ml) sa zahrievala pod refluxom. Väčšina esteru sa nerozpustila preto sa pridal metanol (150 ml) v priebehu jednej hodiny na uľahčenie rozpúšťania. Po dvoj hodinovom refluxovaní sa získal roztok. Roztok sa refluxoval ďalšie dve hodiny a potom sa cez noc ochladil na izbovú teplotu. Metanol sa odstránil za zníženého tlaku a výsledný vodný roztok sa okyslil koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, premyl vodou a potom sa vysušil vo vákuovej sušiarňi pri 120 °C počas 24 hodín, čo poskytlo 38,5 g 4-hydroxy-7-(trifluorometyl)-3-chinolínkarboxylovú kyselinu ako bielu tuhú látku.

Časť D

Dno okrúhlejšej banky bolo naplnené 4-hydroxy-7-(trifluorometyl)-3-chinolínkarboxylovou kyselinou (34,1 g, 0,132 mol) a potom sa banka zahrievala na kúpeli s Woodovým kovom päť minút, počas ktorých sa uvoľnil oxid uhličitý a kyselina sa zmenila formu z tuhej látky na kvapalinu. Po 5 minútach sa už neuvolňoval plyn, takže banka sa vybrala s kúpeľa a obsah sa nechal vychladnúť na izbovú teplotu. Výsledná pevná látka sa izolovala filtráciou, čo poskytlo 27,75 g 7-(trifluorometyl)-4-chinolinolu.

Časť E

Zmes 7-(trifluorometyl)-4-chinolinolu (22,7 g, 0,106 mol) a kyseliny propionovej (106 ml) sa zahrievala na 120 °C. Kyselina dusičná (10 ml) sa

pridalo po kvapkách a zahrievanie pokračovalo ďalšie dve hodiny. Reakčná zmes sa ochladila na izbovú teplotu. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou a potom sa premyl vodou a dietyléterom za vzniku 13,3 g 3-nitro-7-(trifluorometyl)-4-chinolinolu vo forme šedobielej tuhej látky.

Časť F

Parrova nádoba sa naplnila metanolom (40 ml), hydroxidom amónnym (10 ml), 3-nitro-7-(trifluorometyl)-4-chinolinolom (12,8 g, 49,6 mmol) a paládiom na uhlí (1,0 g 10%). Zmes sa preniesla do Parrovej aparatury pod vodíkovou atmosférou pri 40 psi (2,8 Kg/cm²) na štyri hodiny. Zmes sa filtrovala a katalyzátor sa premyl metanolom a dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa koncentrovali pod vákuom za vzniku zelenej tuhej látky. Tuhá látka sa rozpustila v metanole a potom sa zlúčila s 1N kyselinou chlorovodíkovou v bezvodom dietylétere (150 ml). Skoro hneď sa začali vytvárať precipitáty. Reakčná zmes sa miešala 16 hodín. Precipitát sa izoloval filtráciou, premyl sa dietyl éterom a potom sa vysušil vo vákuovej sušiarňi pri 80 °C, čo poskytlo 9,3 g 3-amino-7-(trifluorometyl)-4-chinolinol hydrochloridu ako šedo bielej tuhej látky.

Časť G

Butyryl chlorid (1,5 ml, 14,5 mmol) sa pridalo po kvapkách do zmesi 3-amino-7-(trifluorometyl)-4-chinolinol hydrochloridu (3,5 g, 13,2 mmol), trietylaminu (6,1 ml, 43,6 mmol) a bezvodého tetrahydrofuránu (30 ml). Reakčná zmes sa miešala 16 hodín. Pridalo sa malé množstvo hydrogenuhličitanu sodného a reakčná zmes sa miešala pol hodiny. Tetrahydrofurán sa odstránil pod vákuom. Výsledná tuhá látka sa miešala s dietyléterom, izolovala sa filtráciou, premyla sa vodou a dietyléterom a potom sa vysušila vo vákuovej sušiarňi pri 80 °C cez noc za vzniku 3,3 g N-[4-hydroxy-7-(trifluorometyl)chinolin-3-yl]butánamidu vo forme tuhej látky krémovej farby.

Časť H

Zmes N-[4-hydroxy-7-(trifluorometyl)chinolin-3-yl]butánamidu (3,0 g, 10,05 mmol), pentasulfidu fosforitého (4,5 g, 10,05 mmol) a pyridínu (30 ml) sa zahrievala pod refluxom šesť hodín. Roztok sa ochladil na izbovú teplotu a potom sa zriedil dichlórmetánom a vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva sa separoval, premyla vodou a soľankou, vysušila cez síran horečnatý a potom sa koncentrovala za vákua, čo poskytlo žltú tuhú látku. Tento materiál sa trituroval hexánom a potom sa izoloval za vzniku 1,7 g 2-propyl-7-(trifluorometyl)thiazolo[4,5-c]chinolínu vo forme svetlohnedej tuhej látky. Hexánový filtrát sa koncentroval, aby vzniklo 0,6 g ďalšieho produktu vo forme žltej tuhej látky.

Časť I

Kyselina 3-chloroperoxybenzoová (1,93 g, 6,88 mol) sa pridala do zmesi 2-propyl-7-(trifluorometyl)thiazolo[4,5-c]chinolínu (2,0 g, 6,75 mmol) v chloroforme (30 ml). Výsledný roztok sa miešal 24 hodín. Reakčná zmes sa zriedila vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a potom sa extrahovala dichlórmetánom. Organická vrstva sa oddelila, vysušila cez síran horečnatý a potom sa koncentrovala pod vákuom za vzniku 1,98 g 2-propyl-7-(trifluorometyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako žltej tuhej látky.

Časť J

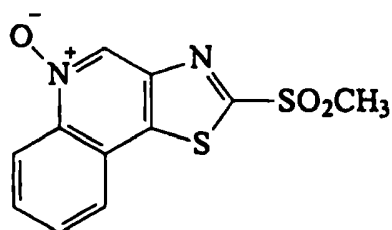
Pod dusíkovou atmosférou, trichloroacetyl izokyanát (0,75 ml, 6,24 mmol) sa pridal do zmesi 2-propyl-7-(trifluorometyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (1,3 g, 4,16 mmol) a bezvodého dichlórmetánu (20 ml). Výsledný roztok sa miešal pri izbovej teplote 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Výsledný zvyšok sa rozpustil v metanole (40 ml) potom sa zlúčil s metoxidom sodným (1,43 ml 25% v metanole, 6,24 mmol). Výsledný roztok sa miešal pri teplote okolia 16 hodín, počas ktorých sa vytvoril precipitát. Precipitát sa izoloval filtráciou, premyl malým množstvom metanolu a potom sa sušil 16 hodín vo vákuovej sušiarňi pri 80 °C za vzniku 0,96 g 2-propyl-7-

(trifluorometyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako bielej tuhej látky, t.t. 215 – 216 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{14}H_{12}F_3N_3S$: 54,01 %C, 3,89 %H, 13,50 %N; nájdené: 53,82 %C, 3,66 %H, 13,37 %N.

Príklad 51

2-(Metylsulfonyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid



Časť A

N^4 -(2-metylpropyl)chinolín-3,4-diamín (5,4 g, 25 mmol) sa spojil so sulfidom uhličitým (9 ml, 150 mmol) a etanolom (55 ml) a potom sa zahrieval pod refluxom na parnom kúpeli dve hodiny. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, premyl etanolom a potom vysušil na vzduchu, čo poskytlo 4,4 g surového produktu. Časť (1 g) sa rozpustila v horúcom zriedenom hydroxide sodnom a potom sa opätovne vyzrážala kyselinou octovou. Precipitát sa izoloval filtráciou za horúca, premyl sa hexánom a potom sa vysušil na vzduchu, čo poskytlo thiazolo[4,5-c]chinolín-2-tiol vo forme tuhej látky, t.t. 282 – 284 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{10}H_6N_2S_2$: 55,02 %C, 2,77 %H, 12,83 %N; nájdené: 54,96 %C, 2,69 %H, 12,74 %N.

Časť B

Metoxid sodný (15,8 ml 25% v metanole, 69 mmol) a metyljodid (3,9 ml, 63 mmol) sa pridali do roztoku thiazolo[4,5-c]chinolín-2-tiol (13,65 g, 63 mmol)

v metanole (160 ml). Reakčná zmes sa zahrievala na parnom kúpeli jednu hodinu. Rozpúšťadlo sa odstránilo pod vákuom. Výsledná svetlo zelenožltá tuhá látka sa zmiešala s vodou, izolovala filtráciou a premyla vodou za vzniku 9,8 g surového produktu. Časť (1 g) sa rekryštalizovala z metanolu za vzniku 2-(metyltio)tiazolo[4,5-c]chinolínu vo forme tuhej látky, t.t. 116 – 119 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{11}H_8N_2S_2$: 56,87 %C, 3,47 %H, 12,06 %N; nájdené: 57,09 %C, 3,57 %H, 12,04 %N.

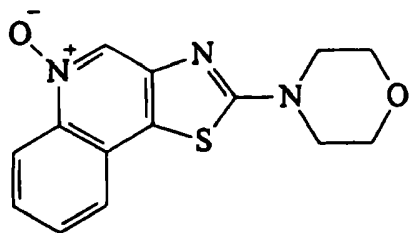
Časť C

Kyselina peroctová (27,8 ml 32%, 132 mmol) sa pridala do zmesi 2-(metyltio)tiazolo[4,5-c]chinolínu (7,7 g, 33 mol) a kyseliny octovej (100 ml). Reakčná zmes sa zahrievala pri asi 60 °C počas 4 hodín a potom cez noc pri izbovej teplote. Výsledný žltý precipitát sa izoloval filtráciou, čo poskytlo 5,6 g surového produktu. Filtrát sa koncentroval za vákua a potom zvyšok sa zriedil s toluénom (100 ml). Toluén sa odstránil za vákua, čo poskytlo ďalšie štyri gramy surového produktu. Podiel (1 g) sa rekryštalizoval z N,N-dimetylformamidu za vzniku 2-(metylsulfonyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako žltej tuhej látky, t.t. 245 – 247 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{11}H_8N_2O_3S_2$: 47,13 %C, 2,88 %H, 9,99 %N; nájdené: 47,08 %C, 3,08 %H, 10,14 %N.

Priklad 52

2-(4-morfolino)tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid

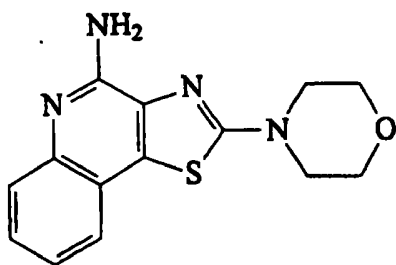


2-(Metylsulfonyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid (2,5 g, 8,9 mmol) a morfolín (~50 ml) sa spojili a potom zahrievali na parnom kúpeli 9 hodín. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou za vzniku 0,9 g surového produktu ako žltej tuhej látky. Filtrát sa ochladil v ľadovom kúpeli. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, čo poskytlo 0,8 g surového produktu ako žltej tuhej látky. Dve množstvá sa spojili a potom podiel (0,5 g) sa rekryštalizoval z metanolu za vzniku 2-(4-morfolino)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu vo forme tuhej látky, t.t. 241 – 242 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{14}H_{13}N_3O_2S$: 58,52 %C, 4,56 %H, 14,62 %N; nájdené: 58,24 %C, 4,38 %H, 14,43 %N.

Príklad 53

2-(4-morfolino)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

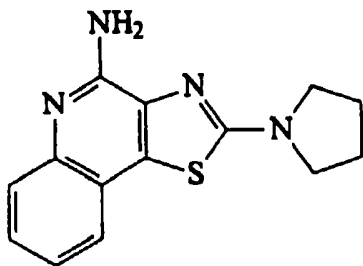


Hydroxid amónny (18 ml) sa pridal do zmesi 2-(4-morfolino)thiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (1,2 g, 4,2 mmol) a dichlórmetánu (24 ml). Zmes sa ochladila a potom sa pomaly pridal tosyl chlorid (0,88 g, 4,6 mmol) v dichlórmetáne (10 ml). Reakčná zmes sa zahriala na izbovú teplotu a potom sa cez noc miešala. Organická fáza sa separovala, premyla vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysušila cez síran horečnatý a potom koncentrovala pod vákuom za vzniku surového produktu vo forme žltej tuhej látky. Tento materiál sa čistil chromatografiou na kolóne a potom sa rozpustil v kyseline chlorovodíkovej a opätovne sa vyzrážal hydroxidom sodným. Precipitát sa izoloval filtráciou a potom sa rekryštalizoval dva krát z metanolu za vzniku 0,26 g 2-(4-morfolino)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu vo forme tuhej látky, t.t. 225 – 227 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{14}H_{14}N_4OS$: 58,72 %C, 4,93 %H, 19,57 %N; nájdené: 58,47 %C, 4,63 %H, 19,23 %N.

Priklad 54

2-(1-pyrolidino)tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Časť A

2-(Metylsulfonyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid (2,5 g, 8,9 mmol) a pyrolidín (~70 ml) sa zlúčili a potom refluxovali na parnom kúpeli tri dni. Výsledný žltý precipitát sa izoloval filtráciou za vzniku 0,4 g 2-(1-pyrolidino)tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu. Filtrát sa ochladil v ľadovom kúpeli. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou za vzniku 0,7 g 2-(1-pyrolidino)tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu vo forme žltej tuhej látky. Tieto dve množstvá sa spojili.

Časť B

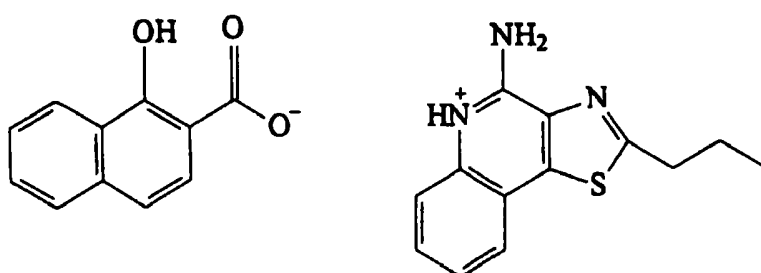
Hydroxid amónny (12 ml) sa pridal do zmesi 2-(1-pyrolidino)tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (0,8 g, 2,95 mmol) a dichlórmétanu (50 ml). Zmes sa ochladila a pomaly sa pridal tosyl chlorid (0,6 g, 3,2 mmol) v dichlórmétane (10 ml). Reakčná zmes sa zahriala na izbovú teplotu a potom sa miešala cez noc. Organická fáza sa oddelila, premyla nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a potom sa koncentrovala pod vákuom za vzniku surového produktu vo forme žltej tuhej látky. Tento materiál sa čistil rýchlou chromatografiou a potom sa rozmiešal s horúcim metanolom, ochladil sa a

izoloval filtráciou za vzniku 0,14 g 2-(1-pyrolidino)tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu vo forme tuhej látky, t.t. 259 – 261 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{14}H_{14}N_4S$: 62,20 %C, 5,22 %H, 20,49 %N; nájdené: 61,76 %C, 5,25 %H, 20,72 %N.

Príklad 55

2-Propyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín xinofoát

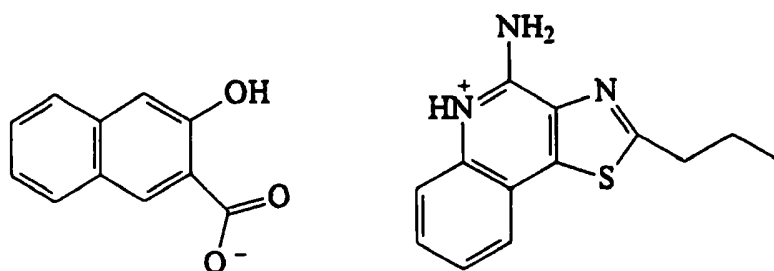


2-Propyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín (3,0 g, 12,3 mmol) a 1-hydroxy-2-naftová (2,3 g, 12,3 mmol) sa oddelene rozpustili v metanole použitím dichlórmetánu ak jeho použitie bolo nevyhnutné. Dva roztoky sa spojili a výsledný roztok sa objemovo redukoval. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou za vzniku 3,6 g 2-propyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín xinofoátu vo forme farebnej kryštalickej tuhej látky, t.t. 185 – 189 °C (rozkladná).

Analýza: Vypočítané pre $C_{24}H_{21}N_3O_3S$: 66,80 %C, 4,91 %H, 9,74 %N; nájdené: 66,71 %C, 5,07 %H, 9,78 %N.

Príklad 56

2-Propyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín 3-Hydroxy-2-naftoát

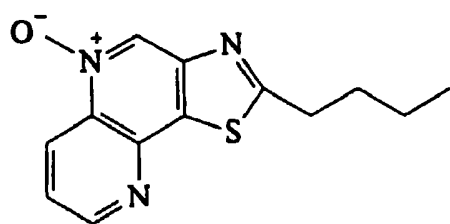


Roztok 3-hydroxy-2-naftovej kyseliny (1,9 g, 10 mmol) v metanole (30 ml) sa pridal do roztoku 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu (2,4 g, 10 mmol) v horúcom metanole (70 ml). Ihneď sa vytvára precipitát. Zmes sa zahrieva ďalších päť minút a potom sa ochladila na izbovú teplotu. Precipitát sa izoloval filtráciou, premyl sa metanolom a vysušil, čo poskytlo 4,0 g produktu vo forme svetlohnedého prášku. Tento materiál sa rekryštalizoval zo zmesi metanol/dichlórmetán za vzniku 3,2 g 2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín 3-hydroxy-2-naftoátu ako bieleho prášku.

Analýza: Vypočítané pre C₂₄H₂₁N₃O₃S: 66,80 %C, 4,91 %H, 9,74 %N; nájdené: 66,28 %C, 4,92 %H, 9,59 %N.

Príklad 57

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



Časť A

Zmes obsahujúca 3-nitro[1,5]naftyridín-4-ol (7,5 g), metanol (200 ml), hydroxid amónny (50 ml) a 5% platinu na uhlí (0,75 g) sa preniesla do Parrovej nádoby na šesť hodín. Reakčná zmes sa filtrovala na odstránenie katalyzátora a potom sa filtrovala druhý krát použitím Celite®. Filtrát sa koncentroval pod vákuom za vzniku 6,1 g 3-amino[1,5]naftyridín-4-ol ako hnedej pevnej látky.

Časť B

Valeryl chlorid (4,3 g, 35 mmol) sa pridal po kvapkách do suspenzie 3-amino[1,5]naftyridin-4-olu (5,2 g, 32 mmol) v pyridíne (100 ml). Reakčná zmes sa zahrieva pod refluxom počas 2 hodín. Pyridín sa odstránil. Výsledný zvyšok sa vložil do horúcej vody a potom s ochladil. Výsledný šedý precipitát sa izoloval filtráciou, premyl horúcou vodou a potom sa vysušil za vzniku 2,3 g N-(4-hydroxy[1,5]naftyridin-3-yl)pentamidu vo forme šedej tuhej látky.

Časť C

Pentasulfid fosforitý (4,2 g, 9,4 mmol) sa pridal do suspenzie N-(4-hydroxy[1,5]naftyridin-3-yl)pentamidu (2,3 g, 9,4 mmol) v pyridíne (150 ml). Reakčná zmes sa zahrieva pod refluxom dve hodiny. Pyridín sa odstránil. Výsledný zvyšok sa preniesol do zmesi vody, 10% uhličitanu sodného a 10% hydroxidu sodného (množstvo dostatočné na upravenie pH na >8) a potom sa extrahoval dva krát dichlórmetánom. Dichlórmetánové extrakty sa spojili, premyli soľankou, vysušili a potom koncentrovali pod vákuom. Zvyšok sa zriedil toluénom a potom sa koncentroval pod vákuom za vzniku 2 g čierneho sirupu. Tento materiál sa čistil chromatografiou použitím silikagélovej kolóny, čo poskytlo 1,4 g 2-butyltiazolo[4,5-c][1,5]naftyridín vo forme jantárovej kvapaliny. Vysoko rozlišovacia hmotnostná spektroskopia (EI): Vypočítané pre $C_{13}H_{13}N_3S$ (M^+)243.0830; nájdené 243.0825.

Časť D

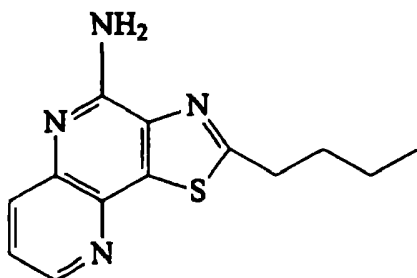
Roztok kyseliny 3-chloroperoxybenzoovej (1,1 g 57-86 %) v chloroforme (50 ml) sa pridal konštantným prúdom do roztoku 2-butyltiazolo[4,5-c][1,5]naftyridínu (1,4 g, 5,8 mmol) v chloroforme (100 ml). Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 2,5 hodiny a potom sa zriedila dichlórmetánom, premyla dva krát 10% hydroxidom sodným, soľankou, vysušila a koncentrovala pod vákuom, čo poskytlo svetložltý sirup, ktorý tuhol počas státia. Tento materiál sa čistil chromatografiou na kolóne silikagélu, čo poskytlo 1,2 g vo forme svetlo žltej tuhej látky. Tento materiál sa rekryštalizoval z petroleum

éteru (15 ml) a hexánov (100 ml) za vzniku 2-butyltiazolo[4,5-c]naftyridín-5N-oxidu, t.t. 65 – 69 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{13}N_3O_S$: 60,21 %C, 5,05 %H, 16,20 %N; nájdené: 60,43 %C, 5,17 %H, 16,18 %N. Vysoko rozlišovacia hmotnostná spektroskopia (EI): Vypočítané pre $C_{13}H_{13}N_3O_S$ (M^+) 259.0779; nájdené 259.0789.

Príklad 58

2-Butyltiazolo[4,5-c][1,5]naftyridín-4-amín



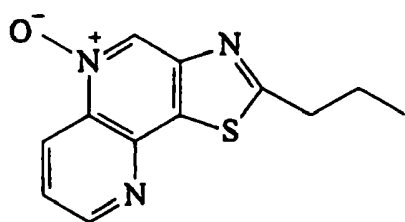
Roztok 2-butyltiazolo[4,5-c][1,5]naftyridín-5N-oxidu (0,5 g, 1,9 mmol) v dichlórmetáne (100 ml) sa ochladil v ľadovom kúpeli. Roztok trichloroacetyl izokyanátu (0,4 g, 2,1 mmol) v dichlórmetáne (25 ml) sa pridal po kvapkách. Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia 8 hodín. Pridané množstvo amoniaku v metanole je dostatočné na to, aby reakčná zmes bola zásaditá. A po pridaní amoniaku v metanole sa zmes nechala stáť cez noc. Reakčná zmes sa zriedila ďalším dichlórmetánom a potom sa premyla dva krát 10% hydroxidom sodným, soľankou, vysušila sa a koncentrovala pod vákuom za vzniku 0,6 g svetlo žltej tuhej látky. Tento materiál sa čistil chromatografiou na kolóne silikagélú a potom sa rekryštalizoval z acetonitrilu (8 ml) za vzniku 0,15 g 2-butyltiazolo[4,5-c][1,5]naftyridín-4-amínu vo forme bielej kryštalickej tuhej látky, t.t. 136 – 138 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{13}H_{14}N_4S$: 60,44 %C, 5,46 %H, 21,69 %N; nájdené: 60,12 %C, 5,42 %H, 21,51 %N. Vysoko rozlišovacia hmotnostná spektroskopia (EI) Vypočítané pre $C_{13}H_{14}N_4S$ (M^+) 258.0941; nájdené: 258.0939. NMR chemické posuny v $CDCl_3$ (ppm) 8,637 dd (1H, $J=3,6$; 1,2 Hz), 8,048 dd (1H,

$J=8,5$; $3,6$ Hz), $5,691$ bs(2H), $3,196$ t (2H, $J=7$ Hz), $1,918$ kvintet (2H, $J=7$ Hz), $1,509$ sextet (2H, $J=7$ Hz), $1,003$ t (3H, $J=7$ Hz).

Príklad 59

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



Časť A

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 57 časť B, 3-amino[1,5]naftyridín-4-ol (1,8 g, 11,2 mmol) reaguje s butyryl chloridom (1,3 g, 12,3 mmol) za vzniku 1,2 g N-(4-hydroxy[1,5]naftyridín-3-yl)butánamidu vo forme sivej tuhej látky, t.t. > 360 °C.

Časť B

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 57 časť C, N-(4-hydroxy[1,5]naftyridín-3-yl)butánamid (1,2 g, 5,2 mmol) reagoval s pentasulfidom fosforitým (2,3 g, 5,2 mmol) za vzniku 0,9 g 2-propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridínu vo forme sirupu jantárovej farby.

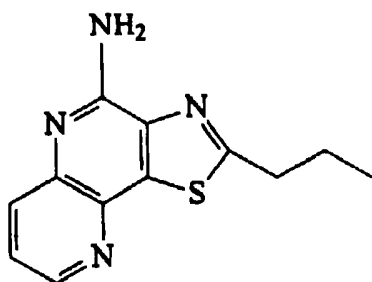
Časť C

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 57 časť D, 2-propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridín (0,9 g, 3,9 mmol) sa oxidoval za vzniku 0,7 g 2-propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridín-5N-oxidu vo forme svetlo žltej tuhej látky, t.t. $139 - 142$ °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{12}H_{11}N_3OS$: 58,76 %C, 4,52 %H, 17,13 %N; nájdené: 58,66 %C, 4,59 %H, 17,16 %N. Vysoko rozlišovacia hmotnostná spektroskopia: (EI) vypočítané pre $C_{12}H_{11}N_3OS$ (M^+) 245.0623; nájdené 245.0612.

Príklad 60

2-Propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridín-4-amín

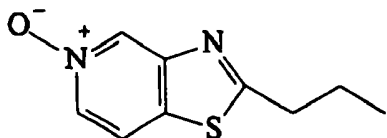


Použitím všeobecnej metódy z príkladu 58, 2-propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridín-5N-oxid (0,5 g, 2 mmol) sa aminaol za vzniku 0,2 g 2-propylthiazolo[4,5-c][1,5]naftyridín-4-amínu vo forme ihličiek slonovinej farby, t.t. 135 – 136 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_{12}H_{12}N_4S$: 58,99 %C, 4,95 %H, 22,93 %N; nájdené: 59,06 %C, 4,96 %H, 22,97 %N. Vysokorozlišovacia hmotnostná spektroskopia (EI) Vypočítané pre $C_{12}H_{12}N_4S$ (M^+) 244.0783; nájdené 244.0785.

Príklad 61

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



Časť A

Suspenzia 3-nitropyridín-4-olu (1,0 g, 7,1 mmol) v metanole (110 ml) a malé množstvo raneyovho niklu ako katalyzátora sa zlúčili v Parrovej banke a

hydrogenovali 4 hodiny. Reakčná zmes sa okyslila roztokom kyseliny chlorovodíkovej v etanole a potom filtrovala na odstránenie katalyzátora. Filtrát sa opätovne prefiltroval použitím filtra Celite®. Filtrát sa koncentroval pod vákuom za vzniku 1,2 g 3-aminopyridin-4-olu ako hnedého prášku, t.t. 199 – 200 °C.

Časť B

N,N-diizopropyletylamín (33 ml, 180 mmol) sa pridal do suspenzie 3-aminopyridin-4-olu (8,5 g, 46 mmol) v dichlórmetáne (100 ml). Roztok butyrylchloridu (5,4 g, 51 mmol) v dichlórmetáne (100 ml) sa pridal po kvapkách. Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 hodiny a potom sa refluxovala 3 hodiny. Reakčná zmes sa filtrovala na odstránenie čiernej zrazeniny. Filtrát sa koncentroval pod vákuom. Výsledný svetlo hnedý zvyšok sa trituroval horúcim etylacetátom (250 ml) a potom sa cez noc ochladil. Zmes sa filtrovala na odstránenie tuhých látok (9,1 g), ktoré sa potom premyli čerstvým etylacetátom. Filtrát sa koncentroval pod vákuom za vzniku 13 g sirupu svetlo jantárovej farby. Sirup sa rozpustil vo vode a potom sa extrahoval dva krát etylacetátom. Extrakty sa spojili, premyli soľankou, vysušili a potom koncentrovali pod vákuom za vzniku 2,5 g sirupu jantárovej farby. Tento materiál sa čistil chromatografiou na kolóne za vzniku 1,2 g N-(4-hydroxypyrid-3-yl)butánamidu vo forme sirupu svetlo jantárovej farby, ktorý tuhol počas státia.

Časť C

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 57 časť C, N-(4-hydroxypyrid-3-yl)butánamid (1,1 g, 6,1 mmol) reagoval s pentasulfidom fosforitým (2,7 g, 6,1 mmol) za vzniku 0,4 g 2-propylpyrido[3,4-d][1,3]tiazolu ako svetlo jantárového sirupu, ktorý stánim tuhne, t.t. 44 – 47 °C.

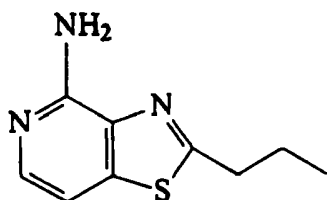
Časť D

Použitím všeobecnej metódy z príkladu 57 časť D, 2-propylpyrido[4,5-c][4,5-c]tiazol (0,4 g, 2,2 mmol) sa oxidoval za vzniku 0,2 g 2-propylpyrido[3,4-d][1,3]tiazol-5N-oxidu vo forme krátkych ihličiek slonovinovej farby, ktorý vznikli rekraštalizáciou z etylacetátu (7 ml), t.t. 137 – 139 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_9H_{10}N_2OS$: 55,65 %C, 5,19 %H, 14,42 %N; nájdené: 55,47 %C, 5,25 %H, 14,34 %N.

Príklad 62

2-Propylpyrido[3,4-d][1,3]tiazol-4-amín Trifluoroacetát



Roztok trichloroacetyl izokyanátu (0,11 g, 0,6 mmol) v dichlórmetáne (5 ml) sa po kvapkách pridal do chladného (ľadový kúpeľ) roztoku 2-propylpyrido[3,4-d][1,3]tiazol-5N-oxidu (0,1 g, 0,5 mmol) v dichlórmetáne (20 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia počas 5 hodín. Pridal sa ďalší trichloroacetyl izokyanát (0,2 g) a reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia cez noc. Reakčná zmes sa krátko zahriala pod refluxom a potom sa miešala pri teplote okolia tri hodiny. Reakčná zmes sa nechala prebublať amoniakom, potom sa miešala pri izbovej teplote počas jednej hodiny. Reakčná zmes sa zriedila dichlórmetánom, premyla dva krát 10% hydroxidom sodným, premyla solankou, vysušila a potom sa koncentrovala pod vákuom za vzniku sirupu jantárovej farby. Reakcia sa zopakovala v tom istom meradle. Produkty sa spojili, čo poskytlo 0,1 g sirupu jantárovej farby. Tento materiál sa čistil HPLC na Gilsonovom systéme (Rainin Microsorb C 18 kolóna, 21,4 x 250 mm, osem mikrónové častice, 60A póry, 10 ml/min., gradient elúcie od 2 – 95% B v 25 min., výdrž pri 95% B päť minút, pričom A=0,1% trifluóroctová kyselina/voda a B=0,1% trifluóroctová kyselina/acetonitril, detekcia píku pri 254 nm pre

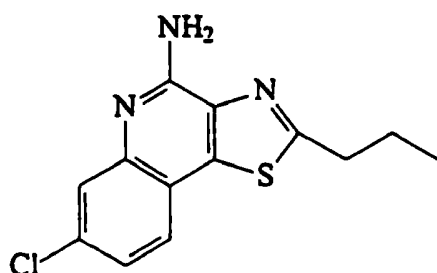
vyvolané zachytávanie frakcie). HPLC frakcie sa analyzovali pomocou LC-APCI/MS a prijateľné frakcie sa lyofilizovali, čo poskytlo požadovaný produkt ako trifluoroacetátovú soľ, t.t. 160 – 162 °C.

Analýza: Vypočítané pre $C_9H_{11}N_3S + CF_3C(O)_2H$: 42,99 %C, 3,94 %H, 13,67 %N; nájdené: 42,84 %C, 3,98 %H, 13,52 %N.

Vysoko rozlišovacia hmotnostná spektroskopia: (EI) vypočítané pre $C_9H_{11}N_3S$ (M^+) 193.0674; nájdené 193.0681.

Príklad 63

7-Chloro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Časť A

7-Chloro-4-hydroxychinolín (35 g, 0,195 mol; vhodný z Aldrich, Milwaukee, WI) a kyselina dusičná (350 ml 70%) sa spojili a zahrievali pod refluxom 75 minút. Reakčná zmes sa preliala cez ľad za horúca. Výsledná svetlo žltá zrazenina sa izolovala filtráciou a potom sa premyla trikrát vraciacim etylacetátom, čo poskytlo 17,3 g 7-chloro-3-nitro-4-hydroxychinolínu vo forme svetlo žltej tuhej látky.

Časť B

7-Chloro-3-nitro-4-hydroxychinolín (4,48 g, 20 mmol), chlorid cínatý dihydrát (22,6 g, 100 mmol) a etanol (200 ml) sa spojili a potom zahrievali pod refluxom štyri hodiny. Reakčná zmes sa ochladila na izbovú teplotu a potom sa vliala do vody (250 ml). Zmes sa neutralizovala pridaním nasýteného

hydrogenuhličitanu sodného (pH neutrálne) a potom sa filtrovala na odstránenie soli cínu. Filtrát sa extrahoval etylacetátom. Spojené organické frakcie sa vysušili cez síran horečnatý, filtrovali a potom koncentrovali pod vákuom za vzniku 1,8 g 3-amino-7-chloro-4-hydroxychinolínu ako zeleného prášku.

Časť C

Pod dusíkovou atmosférou sa pridal butyryl chlorid (0,76 ml, 7,3 mmol) po kvapkách do zmesi 3-amino-7-chloro-4-hydroxychinolínu (1,3 g, 6,7 mmol), trietylaminu (3,0 ml, 21,5 mmol) a bezvodého tetrahydrofuránu (20 ml). Reakčná zmes sa udržiavala pri izbovej teplote cez noc. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, premyl sa vodou, potom tetrahydrofuránom a vysušil sa za pomoci vákua za vzniku 1,05 g N-(7-chloro-4-hydroxychinolin-3-yl)butánamidu ako svetlohnedého prášku.

Časť D

Zmes N-(7-chloro-4-hydroxychinolin-3-yl)butánamidu (0,9 g, 3,4 mol), pentasulfidu fosforitého (1,51 g, 3,4 mmol) a pyridínu (25 ml) sa refluxovala pod dusíkovou atmosférou 2,5 hodiny a potom sa ochladila na izbovú teplotu. Reakčná zmes sa delila medzi dichlórmetán (100 ml) a nasýtený hydrogenuhličitan sodný (100 ml). Vodné vrstvy sa extrahovali dichlórmetánom (2 x 100 ml). Organické frakcie sa spojili, premyli vodou, vysušili cez síran horečnatý, filtrovali sa a koncentrovali pod vákuom za vzniku surového produktu. Tento materiál sa čistil chromatografiou na silikagély (zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 ku 3, 10 g SiO₂) za vzniku 0,62 g 7-chloro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolínu vo forme zlato žltých tuhých látok.

Časť E

Pod dusíkovou atmosférou sa pridala kyselina 3-chloroperoxybenzoová (0,7 g 57 – 86 %) do zmesi 7-chloro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolínu (0,5 g, 1,9

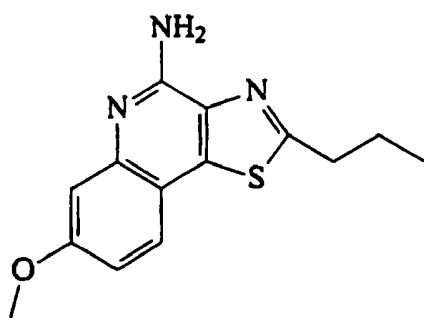
mmol) a chloroformu (20 ml) Po dvoch hodinách pri teplote okolia sa pridala ďalšia kyselina 3-chloroperoxybenzoová (0,2 g) a reakčná zmes sa udržiavala pri teplote okolia štrnásť hodín. Reakčná zmes sa zriedila dichlórmetánom a potom sa premyla dva krát nasýteným hydrogenuhličitanom sodným. Organická frakcia sa vysušila cez síran horečnatý, filtrovala sa a potom koncentrovala pod vákuom za vzniku 0,52 g 7-chloro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu ako oranžovej tuhej látky.

Časť F

Pod dusíkovou atmosférou sa pridala trichloroacetyl izokyanát (0,32 ml, 2,7 mmol) do zmesi 7-chloro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu (0,50 g, 1,8 mmol) a dichlórmetánu (20 ml). Reakčná zmes sa udržiavala pri teplote okolia dve hodiny a potom sa koncentrovala pod vákuom. Výsledný olejovitý zvyšok sa rozpustil v metanole (10 ml). Pridal sa metoxid sodný (1 ml 25% 4,4 mmol) a reakčná zmes sa udržiavala pri teplote okolia 2,5 dňa. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou a premyl sa hexánom za vzniku 0,28 g požadovaného produktu ako zlato žltého prášku 50 mg podiel sa rekryštalizoval z etanolu za vzniku 7-chloro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu ako zlato žltej kryštalickej tuhej látky, t.t. 159 – 160 °C. ¹NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 3,16 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,87 (sextet, J=7,4 Hz, 2H), 1,02 (t, J=7,4 Hz, 3H); MS(EI) m/e 277.0441 (277.0440 vypoč. pre C₁₃H₁₂ClN₃S).

Príklad 64

7-Metoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín



Časť A

3-Metoxyanilín (12,3 g, 0,1 mol) a dietylëtoxymetylénmalonát (21,6 g, 0,1 mol) sa spojili a zahrievali pri 120 °C počas 3 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu okolia a potom sa preniesla pod vákuum cez noc, čo poskytlo 28,5 g dietyl 2-[3-(metoxyanilino)metylén]malonát ako oranžový olej.

Časť B

„Dowtherm A“ (~200 ml) sa umiestnil do banky s miešacou tyčinkou, prívodom pre dusík, zachytávačom „Dean-Stark a kondenzátorom. Rozpúšťadlo sa zahrievalo pod výkonným refluxom a potom sa pridal 2-[3-(metoxyanilino)metylén]malonát (20,0 g, 68 mmol). Reakčná zmes sa zahrievala 30 minút a hnedý roztok sa ochladil na teplotu okolia. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, premyl acetónom a vysušil za vzniku 12,5 g etyl 4-hydroxy-4-metoxychinolín-3-karboxylátu vo forme žltého prášku.

Časť C

Suspenzia etyl 4-hydroxy-7-metoxychinolín-3-karboxylátu (12,0 g, 48 mmol) v 10% hydroxide sodnom/vode (200 ml) sa zahrievala pod refluxom 1,5 hodiny. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu okolia a potom sa okyslila (pH =3) pridaním po kvapkách koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, premyl sa dva krát vodou a potom sa vysušil cez noc vo vákuovej sušiarňi pri 80 °C za vzniku 10,4 g 4-hydroxy-7-metoxychinolín-3-karboxylovej kyseliny.

Časť D

Suspenzia 4-hydroxy-7-metoxychinolín-3-karboxylovej kyseliny (4,0 g) v „Dowtherm A“ (75 ml) sa zahrieva pod refluxom počas dvoch hodín. Výsledný hnedý roztok sa pomaly ochladil pri teplote okolia. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou a potom sa vysušil vo vákuovej sušiarňi pri 80 °C počas 2,5 dňa, čo poskytlo 3,1 g 7-metoxychinolin-4-ol ako svetlohnedú tuhú látku.

Časť E

Zmes 7-metoxychinolin-4-olu (5,0 g, 28,5 mmol) a kyseliny propánovej (50 ml) sa zahrieva pod refluxom. Kyselina dusičná (3,2 ml 70%, 50 mmol) sa pridala po kvapkách v priebehu 15 minút. Reakčná zmes sa refluxovala dve hodiny a potom sa ochladila na teplotu okolia. Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou, premyl sa studeným etanolom potom hexánmi a potom sa vysušil za vzniku 3,9 g 7-metoxy-3-nitrochinolin-4-olu ako šedej tuhej látky.

Časť F

7-Metoxy-3-nitrochinolin-4-ol (4,5 g, 20,4 mmol), metanol (250 ml), hydroxid amónny (5 ml) a paládium na uhlí (400 mg 10%) sa spojili. Zmes sa preniesla do Parrovej aparatury za atmosféry vodíka pri 40 psi (2,8 kg/cm²) na dva dni. Reakčná zmes sa filtrovala. Filtrát sa koncentroval pod vákuom za vzniku zelenej tuhej látky. Tento materiál sa rozpustil v metanole (20 ml) a potom sa pridala 1N kyselina chlorovodíková v dietyléteri (75 ml). Výsledný precipitát sa izoloval filtráciou a vysušil za vzniku 2,6 g 3-amino-7-metoxychinolin-4-ol hydrochloridu vo forme ružovej tuhej látky.

Časť G

Butyryl chlorid (0,63 ml, 6,1 mmol) sa pridala po kvapkách do roztoku obsahujúceho 3-amino-7-metoxychinolin-4-ol hydrochlorid (1,0 g, 5,26 mmol), trietylamín (2,35 ml, 16,8 mmol), dichlórmétán (30 ml) a N,N-dimetylformamid (10 ml). Reakčná zmes sa udržiavala pri teplote okolia cez noc. N,N-

dimetylformamid sa odstránil pod vákuom a výsledná tuhá látka sa rozdelila medzi dichlórmetán (100 ml) a vodu (100 ml). Organická frakcia sa premyla vodou, vysušila cez síran horečnatý, filtrovala a potom koncentrovala pod vákuom za vzniku 0,86 g N-(4-hydroxy-7-metoxychinolin-3-yl)butánamidu vo forme svetlohnedej tuhej látky.

Časť H

Pod dusíkovou atmosférou sa zahrievala zmes N-(4-hydroxy-7-metoxychinolin-3-yl)butánamidu (0,66 g, 2,54 mmol), pyridínu (20 ml), pentasulfidu fosforitého (1,13 g, 2,54 mmol) pod refluxom a potom sa ochladila na teplotu okolia. Reakčná zmes sa filtrovala. Filtrát sa rozdelil medzi dichlórmetán (100 ml) a nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml). Vodná frakcia sa extrahovala ďalším dichlórmetánom (100 ml). Organické frakcie sa spojili, premyli vodou, vysušili cez síran horečnatý, filtrovali sa a potom koncentrovali pod vákuom za vzniku tuhej látky. Tento materiál sa čistil chromatografiou na silikagély (15 g SiO₂ vymývanom zmesou dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 ku 5) za vzniku 0,45 g 7-metoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolínu vo forme svetlo žltého prášku.

Časť I

Použitím spôsobu z príkladu 63 časť E, 7-metoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín (0,40 g, 1,55 mmol) sa oxidoval za vzniku 7-metoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxidu vo forme oranžovej tuhej látky.

Časť J

Použitím spôsobu z príkladu 63 časť F, N-oxid z časti I reagoval trichlóracetyl izokynátom a výsledný amid sa hydrolyzoval za vzniku 190 mg požadovaného produktu vo forme bielej tuhej látky. Analytická vzorka sa získala rekryštalizáciou z metanolu za vzniku 7-metoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amínu vo forme bielych ihličiek, t.t. 152 – 154 °C. ¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz 1H), 6,82 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,85 (sextet, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), MS (EI) m/e 273.0934 (273.0936 vypočítané pre C₁₄H₁₅N₃OS).

Indukcia interferónu (α) v ľudských bunkách

Indukcia interferónu zlúčeninami podľa vynálezu sa posudzovala in vitro v na krvných ľudských bunkách. Aktivita je založená na meraní interferónu vylúčeného do kultivačného média. Interferón je meraný pomocou bioanalýzy.

Príprava krvých buniek na kultúru

Krv je zachytávaná venepunkciou do EDTA skúmaviek. Periférálne krvné monojadrové bunky (PBM's) sa oddelili z krvi použitím buď LeucoPREP™ „Brand Cell Separation Tubes“ (separačných skúmaviek) vhodné sú od firmy Becton Dickinson alebo FicollPaque® roztoku vhodný je od firmy Pharmacia LKB Biotechnology Inc, Piscataway, NJ). PBM's bunky sa suspendovali v 1 x 10⁶ ml RPMI 1640 médiu (vhodné od GIBCO), Grand Island, NY) obsahujúcim 25 mM HEPESu (N-2-hydroxyetylpiiperazín-N'-2-etánsulfónová kyselina) a L-glutamín (pridaný 1% penicilín-streptomycínový roztok) s 10% teľacím sérom teplom inaktivovaným (56 °C počas 30 minút). Do 96 jamkových kultivačných platní sa pridali 200 μ l podiely PBM suspenzie (Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ).

Príprava zlúčenín

Zlúčeniny sa rozpustili v etanole, dimetylsulfoxide alebo tkanivovej kultivačnej vode potom sa zriedili tkanivovou kultivačnou vodou, 0,01 N hydroxidom sodným alebo 0,01 N kyselinou chlorovodíkovou. Výber rozpúšťadla bude závisieť na chemických charakteristikách zlúčeniny určenej sa testovanie. Koncentrácia etanolu alebo DMSO neprekročila konečnú 1%

koncentráciu na pridanie do kultivovaných buniek. Zlúčeniny sa najprv testovali v koncentračnom intervale od asi 0,1 µg/ml do asi 5 µg/ml. Zlúčeniny, ktoré vykazujú indukciu pri koncentrácii 0,5 µg/ml sa potom testovali v širšom koncentračnom intervale

Inkubácia

Roztok testovanej zlúčeniny je pridané v objeme menšom alebo rovnom 50 µl do jamiek obsahujúcich 200 µl zriedenej krvi alebo PBM's buniek v médiu. Rozpúšťadlo a/alebo médium je pridané do kontrolných jamiek (jamky s netestovanou zlúčeninou) a ak je potrebné je upravený konečný objem každej jamky na 250 µl. Platne sú prikryté plastickým viečkom, jemne vortexované a potom inkubované 48 hodín pri 37 °C pod atmosférou 5% oxidu uhličitého.

Separácia

Po inkubácii sa platne prekryli parafinovým filmom a potom sa centrifugovali pri otáčkach 1000 rpm 10 až 15 minút pri 4 °C v centrifúde typu Damon IEC Model CRU-5000. Médium (asi 200 µl) sa odstránilo z 4 až 8 jamiek a vlialo do 2 ml sterilných skúmaviek na mrazenie. Vzorky sú udržiavané pri -70 °C až do analýzy.

Analýza/Výpočet interferónu

Interferón je určený bioanalýzou použitím A549 ľudských pľúcnych rakovinových buniek vyvolaných encefalomyokarditídou. Podrobnosti bioanalytickej metódy sú opísané v G.L. Brennam a L.H. Kronenberg v „Automated Bioassay of Interferons in Micro-test Plates“, Biotechniques, Jún/júl, 78, 1983 tu zahrnutých ako odkazy. V krátkosti je možné túto metódu zhrnúť do nasledujúceho: interferón sa zriedi a A549 bunky sú inkubované pri 37 °C 12 až 24 hodín. Inkubované bunky sú infikované inokulom vírusu encefalomyokarditídy. Infikované bunky sa ďalej inkubovali pri 37 °C pred kvantifikovaním vírusového cytopatického účinku. Vírusový cytopatický účinok je kvantifikovaný pomocou sfarbenia, po ktorom nasledujú spektrofotometrické merania absorbancie. Výsledky sú vyjadrené ako alfa

referenčné jednotky/ml vzťahnuté na hodnotu získanú pre NIH HU IF-L štandard. Interferón bol identifikovaný ako v podstate každý interferón alfa testovaním v šachovnicových neutralizačných testoch proti zajačiemu interferónu (beta) a koziemu interferónu (alfa) použitím A549 monojadrových buniek vyvolaných vírusom encefalomyokarditídy.

U zlúčenín podľa vynálezu sa testovala ich schopnosť vyvolať iterferón v ľudských bunkách použitím vyššie opísanej testovacej metódy. Výsledky sú uvedené v tabuľke kde „+“ znamená, že zlúčenina indukuje interferón α pri konkrétnej koncentrácii, a „ $\pm$ “ znamená, že výsledky sú dvojznačné pri konkrétnej koncentrácii.



Indukcia interferónu (I) v ľudských bunkách										
Príklad	Koncentrácia dávky ($\mu\text{g/ml}$)									
	0.01	0.05	0.10	0.50	1.0	5.0	10.0	25.0	50.0	
2	-	-	±	+	+	+	nebežala	nebežala	nebežala	
4	-	-	-	+	+	+	nebežala	nebežala	nebežal	
5	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
8	-	-	-	+	+	+	nebežala	nebežala	nebežal	
12	-	+	+	+	+	+	nebežala	nebežala	nebežal	
14	-	-	-	+	+	+	nebežala	nebežala	nebežal	
16	-	-	-	-	+	+	nebežala	nebežala	nebežal	
18	-	-	+	+	+	+	nebežala	nebežala	nebežal	
20	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
22	-	-	-	-	-	-	+	+	+	
24	-	-	-	-	-	-	+	+	+	
26	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
28	-	-	-	+	+	+	nebežala	nebežala	nebežal	
30	-	-	-	-	+	+	nebežala	nebežala	nebežal	
32	-	-	±	+	+	+	nebežala	nebežala	nebežal	
34	-	-	-	-	-	-	nebežala	nebežala	nebežal	

[illegible]

Cytokínová indukcia v ľudských bunkách

Indukcia cytokínu zlúčeninami podľa vynálezu sa posudzovala in vitro na krvných ľudských bunkách. Aktivita je založená na meraní interferónu (α) a faktoru- α tumorovej nekrózy (IFN a TNF, respektíve) vylúčeného do kultivačného média podľa Testerman a kol., v „Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod a S-27609“, Journal of Leukocyte Biology, 58, 365 – 372 (september 1995).

Príprava krvých buniek na kultúru

Krv je zachytávaná venepunkciou do EDTA skúmaviek ako dárca sú zdravý ľudia. Periférálne krvné monojadrové bunky (PBM's) sa oddelili z krvi centrifugáciou použitím zariadenia Histopaque®-1077 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO). PBM's bunky sa suspendovali v 3 - 4 x 10⁶ ml RPMI 1640 médiu obsahujúcom 10 % hovädzieho séra, 2 mM L-glutamínu a 1% penicilín/streptomycínový roztok (RPMI kompletný). PBSC suspenzia sa preniesla na 48 jamkovú kultivačnú platňu (Costar, Cambridge, MA alebo Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) obsahujúcu rovnaký objem RPMI média, ktoré obsahuje testovanú zlúčeninu.

Príprava zlúčenín

Zlúčeniny sa rozpustili v dimetylsulfoxide (DMSO). Koncentrácia DMSO neprekročila konečnú 1% koncentráciu na prídanie do kultivovaných buniek. Zlúčeniny sa najprv testovali v koncentračnom intervale od 0,12 do 30 μ M.

Inkubácia

Roztok testovanej zlúčeniny je pridaný v objeme 60 μ M do prvej jamky obsahujúcej RPMI a vykonala sa séria 3 násobných zriedení. PBMC suspenzia sa potom pridala do jamiek v rovnakom objeme, koncentrácie testovaných zlúčenín sa upravili na hodnoty z požadovaného intervalu (0,12 do 30 μ M). Konečná koncentrácia PBMC suspenzie je 1,5 – 2 x 10⁶ buniek/ml. Platne sú

prikryté sterilným plastickým viečkom, jemne vortexované a potom inkubované 18 až 24 hodín pri 37 °C pod atmosférou 5% oxidu uhličitého.

Separácia

Po inkubácii sa platne centrifugovali 5 – 10 minút pri 1000 rpm (~200 x g) pri 4 °C. Odstránil sa kultivačný supernatant sterilnou polypropylénovou pipetou a preniesol sa do sterilnej polypropylénových skúmaviek. Vzorky sú udržiavané pri –30 °C až –70 °C až do analýzy. Vzorky sú analyzované na interferón (α) buď ELISou alebo biotestovaním a na faktor tumorovej nekrózy (α) ELISou.

Bioanalýza interferónu

Interferón je určený bioanalýzou použitím A549 ľudských pľúcnych rakovinových buniek vyvolaných encefalomyokarditídou. Podrobnosti bioanalytickej metódy sú opísané diele G.L. Brennam a L.H. Kronenberg v „Automated Bioassay of Interferons in Micro-test Plates“, Biotechniques, Jún/júl, 78, 1983 tu zahrnutého ako odkaz. V krátkosti je možné túto metódu zhrnúť do nasledujúceho: A549 bunky sú inkubované so zriedenými vzorkami alebo štandardným interferónom pri 37 °C 24 hodín. Inkubované bunky sú infikované inokulom vírusu encefalomyokarditídy. Infikované bunky sú ďalej inkubované ďalších 24 hodín pri 37 °C pred kvantifikovaním vírusového cytopatického účinku. Vírusový cytopatický účinok je kvantifikovaný pomocou sfarbenia kryštalicou violetou, po ktorom nasleduje vizuálne vyhodnotenie platní. Výsledky sú vyjadrené ako alfa referenčné jednotky/ml vzťahnuté na hodnotu získanú pre NIH ľudský leukocyt IFN štandard.

Analýza interferónu (α) a faktoru (α) tumorovej nekrózy pomocou ELISou

Koncentrácia interferónu (α) (TNF) sa určila ELISou použitím kitu typu „Human Multi-Species“ od firmy PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ pri dodržaní návodu.

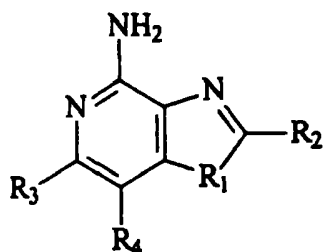
Koncentrácia faktoru (α) tumorovej nekrózy (TNF) sa určila ELISou použitím vhodných kitov od firmy Genzyme, Cambridge, MA; R & D Systems, Minneapolis, MN alebo od firmy Pharmingen, San Diego, CA pri dodržaní návodu.

V nižšie uvedených tabuľkách „+“ znamená, že zlúčenina indukuje označený cytokín pri konkrétnej koncentrácii a „-“ znamená, že zlúčenina neindukuje označený cytokín pri konkrétnej koncentrácii a „ $\pm$ “ znamená, že výsledky sú dvojznačné pri konkrétnej koncentrácii.

Predkladaný vynález bol opísaný pomocou niekoľkých uskutočnení. Vyššie uvedený detailný opis a príklady slúžia len na objasnenie predmetu vynálezu a nie na jeho obmedzenie. Odborníkom v odbore sú zrejmé zmeny opisovaných uskutočnení, ktoré by mohli byť uskutočnené bez toho aby išli nad rámec predkladaného vynálezu. Predmet vynálezu by nemal byť limitovaný presným opisom kompozícií a štruktúr, ale skôr nasledujúcimi patentovými nárokmi.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina vzorca I:



(I)

v ktorej:

substituent R_1 je vybraný zo skupiny obsahujúcej kyslík, síru a selén;

substituent R_2 je vybraný zo skupiny obsahujúcej

-vodík

-alkyl

-alkyl-OH

-halogénalkyl

-alkenyl

-alkyl-X-alkyl

-alkyl-X-alkenyl

-alkenyl-X-alkyl

-alkenyl-X-alkenyl

-alkyl-N(R_5)₂

-alkyl-N₃

-alkyl-O-C(O)-N(R_5)₂

-heterocyklyl

-alkyl-X-heterocyklyl

-alkenyl-X-heterocyklyl

-aryl

-alkyl-X-aryl

-alkenyl-X-aryl

-heteroaryl

-alkyl-X-heteroaryl a

-alkenyl-X-heteroaryl

substituent R_3 a R_4 sú každí nezávisle:

-vodík

-X-alkyl

-halogén

-halogénalkyl

- $N(R_5)_2$

alebo ak sa substituenty R_3 a R_4 spoja vytvárajú kondenzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový alebo heterocyklický kruh;

substituent X je vybraný zo skupiny obsahujúcej -O-, -S-, - NR_5 -, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- a väzbu; a

každý substituent R_5 je nezávisle vodík alebo C_{1-8} alkyl; za predpokladu, že keď R_1 je síra, R_3 nie je - NH_2 ;

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej substituent R_1 je kyslík alebo síra.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej substituenty R_3 a R_4 spolu vytvárajú substituovaný alebo nesubstituovaný benzénový kruh.

4. Zlúčenina podľa nároku 2, v ktorej substituenty R_3 a R_4 spoločne vytvárajú substituovaný alebo nesubstituovaný benzénový kruh.
5. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej substituenty R_3 a R_4 spoločne vytvárajú substituovaný alebo nesubstituovaný pyridínový kruh.
6. Zlúčenina podľa nároku 2, v ktorej substituenty R_3 a R_4 spoločne vytvárajú substituovaný alebo nesubstituovaný pyridínový kruh.
7. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej substituent R_2 je C_{1-4} alkyl.
8. Zlúčenina podľa nároku 2, v ktorej substituent R_2 je C_{1-4} alkyl.
9. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej substituent R_1 je síra.
10. Zlúčenina podľa nároku 9, v ktorej substituenty R_3 a R_4 spoločne vytvárajú substituovaný alebo nesubstituovaný benzénový kruh.
11. Zlúčenina podľa nároku 10, v ktorej substituent R_2 je C_{1-4} alkyl.
12. Zlúčenina podľa nároku 10, v ktorej substituent R_2 je *n*-propyl .
13. 2-*n*-propyltiazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.
14. Zlúčenina vybraná zo skupiny obsahujúcej:

2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-etyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-propyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-pentyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-butyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-(1-metyletyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-(2-fenyl-1-etenyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-(2-fenyl-1-etyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-(4-aminotiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-1,1-dimetyletyl karbamát

2-(etoxymetyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-(metoxymetyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-(2-metylpropyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-benzyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

8-metyl-2-propyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

(4-aminotiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)metanol

2-metyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-etyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-butyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-propyltiazolo[4,5-c]chinolín-4,8-diamín

2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

8-bromo-2-propyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

7-metyl-2-propyltiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-butyl-7-metyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

7-metyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

7-fluoro-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

7-fluoro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-propyl-7-(trifluorometyl)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-(4-morfolino)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

2-(1-pyrolidino)thiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

- 2-butylthiazolo[4,5-c]naftyridín-4-amín

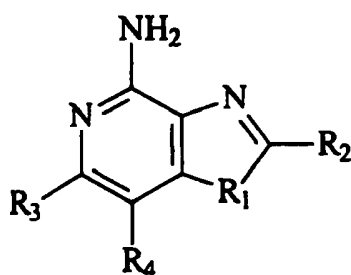
- 2-propylthiazolo[4,5-c]naftyridín-4-amín

7-chloro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

7-metoxi-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolín-4-amín

a ich farmaceuticky prijateľné soli.

15. Farmaceutická kompozícia obsahujúca terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca I(a):



I(a)

- v ktorom:

- substituent R_1 je vybraný zo skupiny obsahujúcej kyslík, síru a selén;

substituent R_2 je vybraný zo skupiny obsahujúcej

-vodík

-alkyl

-alkyl-OH

-halogénalkyl

-alkenyl

- alkyl-X-alkyl
- alkyl-X-alkenyl
- alkenyl-X-alkyl
- alkenyl-X-alkenyl
- -alkyl-N(R₅)₂
- -alkyl-N₃
- -alkyl-O-C(O)-N(R₅)₂
- heterocyklyl
- alkyl-X-heterocyklyl
- alkenyl-X-heterocyklyl
- aryl
- alkyl-X-aryl
- alkenyl-X-aryl
- heteroaryl
- alkyl-X-heteroaryl a
- alkenyl-X-heteroaryl

substituent R₃ a R₄ sú každí nezávisle:

- -vodík
- -X-alkyl
- -halogén
- halogénalkyl
- N(R₅)₂

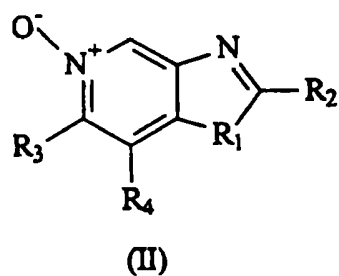
alebo ak sa substituenty R₃ a R₄ spoja vytvárajú kondenzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový alebo heterocyklický kruh;

substituent X je vybraný zo skupiny obsahujúcej -O-, -S-, -NR₅-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- a väzbu; a

každý substituent R_5 je nezávisle vodík alebo C_{1-8} alkyl;

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ s farmaceuticky prijateľným nosičom.

16. Spôsob indukcie biosyntézy cytokínu u živočícha, **vyznačujúci sa tým, že zahŕňa podanie kompozície podľa nároku 15 živočíchovi.**
17. Spôsob podľa nároku 16, **vyznačujúci sa tým, že cytokín zahŕňa IFN- α .**
18. Spôsob podľa nároku 16, **vyznačujúci sa tým, že cytokín zahŕňa TNF- α .**
19. Spôsob podľa nároku 16, **vyznačujúci sa tým, že kompozícia je podávaná lokálne.**
20. Spôsob liečenia vírusového ochorenia u živočícha, **vyznačujúci sa tým, že zahŕňa podanie kompozície podľa nároku 15 živočíchovi.**
21. Spôsob podľa nároku 20, **vyznačujúci sa tým, že kompozícia je podávaná lokálne.**
22. Spôsob liečby neoplastického ochorenia u živočícha, **vyznačujúci sa tým, že zahŕňa podanie kompozície podľa nároku 15 živočíchovi.**
23. Spôsob podľa nároku 22, **vyznačujúci sa tým, že kompozícia je podávaná lokálne.**
24. Zlúčenina vzorca II:



v ktorom

substituent R_1 je vybraný zo skupiny obsahujúcej kyslík, síru a selén;

substituent R_2 je vybraný zo skupiny obsahujúcej

-vodík

-alkyl

-alkyl-OH

-halogénalkyl

-alkenyl

-alkyl-X-alkyl

-alkyl-X-alkenyl

-alkenyl-X-alkyl

-alkenyl-X-alkenyl

-alkyl- $N(R_5)_2$

-alkyl- N_3

-alkyl-O-C(O)- $N(R_5)_2$

-heterocyklyl

-alkyl-X-heterocyklyl

-alkenyl-X-heterocyklyl

-aryl

-alkyl-X-aryl

-alkenyl-X-aryl

-heteroaryl

-alkyl-X-heteroaryl a

-alkenyl-X-heteroaryl

-SO₂CH₃ a

-CH₂-O-C(O)-CH₃

substituent R₃ a R₄ sú každí nezávisle:

-vodík

-X-alkyl

-halogén

-halogénalkyl

-N(R₅)₂

alebo ak sa substituenty R₃ a R₄ spoja vytvárajú kondenzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový alebo heterocyklický kruh;

substituent X je vybraný zo skupiny obsahujúcej -O-, -S-, -NR₅-, -C(O)-, -C(O)O-, a väzbu; a

každý substituent R₅ je nezávisle vodík alebo C₁₋₈alkyl.

25. Zlúčenina vybraná zo skupiny obsahujúcej:

2-metyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid

2-etyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid

2-propyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid

2-pentyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid

2-butyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid

2-(1-metyletyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid

2-(2-fenyl-1-etenyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid

2-fenyletyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid

2-metyl-1-tiazolo[4,5-c]chinolín-2-yl-2-propanol-5N-oxid

2-(etoxymetyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid

2-(metoxymetyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid

2-(2-metylpropyl)tiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid

2-benzyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid

8-metyl-2-propyltiazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid

2-butyloxazolo[4,5-c]chinolín-5N-oxid.