



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 30 327 T2 2006.12.07

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 380 587 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 30 327.3

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 021 166.8

(96) Europäischer Anmeldetag: 28.07.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 14.01.2004

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 15.03.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 07.12.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 513/14 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

94346 P 28.07.1998 US
361544 27.07.1999 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

3M Innovative Properties Co., St. Paul, Minn., US

(72) Erfinder:

Gerster, John F., Woodbury, MN 55125, US;
Lindstrom, Kyle J., Houlton, WI 54082, US;
Marszalek, Gregory J., St. Paul, MN 55119, US

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(54) Bezeichnung: Oxazolo-, Thiazolo- und Selenazolo-Ä4,5-cÜnaphthyridin-4-amine und Analoge davon

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

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

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft Oxazolo-, Thiazolo- und Selenazolo[4,5-c]-naphthyridin-4-amine und Zwischenprodukte, die zu ihrer Herstellung verwendet werden. Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, die die vorstehenden Verbindungen enthalten sowie die Verwendung dieser Verbindungen als Immunmodulatoren und zum Induzieren der Cytokinbiosynthese, die die Interferon- α -Biosynthese und/oder Tumornekrosefaktor- α -Biosynthese einschließt.

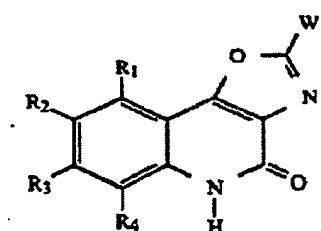
[0002] Der erste zuverlässige Bericht über das 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-Ringsystem, Backman et al., J. Org. Chem. 15, 1278–1284 (1950), beschreibt die Synthese von 1-(6-Methoxy-8-chinoliny)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin zur möglichen Verwendung als Antimalaria-Mittel. Anschließend ist von Synthesen verschiedener substituierter 1H-Imidazo[4,5-c]chinoline berichtet worden. Zum Beispiel hat Jain et al., J. Med. Chem. 11, S. 87–92 (1968), die Verbindung 1-[2-(4-Piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin als mögliches Spasmylytikum und Kreislaufmittel synthetisiert. Auch Baranov et al., Chem. Abs. 85, 94362 (1976) und Berenyi et al., J. Heterocyclic Chem. 18, 1537–1540 (1981) haben von bestimmten 2-Oxoimidazo[4,5-c]chinolinen berichtet.

[0003] Nach dem vorstehenden Bericht wurde festgestellt, dass 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amine und 1- und 2-substituierte Derivate davon als Antivirenmittel, Bronchospasmolytika und Immunmodulatoren nützlich sind. Diese sind in den US-Patenten Nr. 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; und 5,482,936 beschrieben. Shen et al., US-Patente Nr. 4,038,396 und 4,131,677, beschreiben bestimmte Oxazolo- und Thiazolopyridine, die entzündungshemmende, schmerzlindernde und fiebersenkende Eigenschaften haben.

[0004] Die WO-A-93/05042 betrifft 1H-Imidazo[4,5-c]-chinolin]-Verbindungen. In anderen Ausführungsformen betrifft sie 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amine, Zwischenprodukte für die Herstellung dieser Verbindungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und pharmakologische Verfahren zur Verwendung dieser Verbindungen.

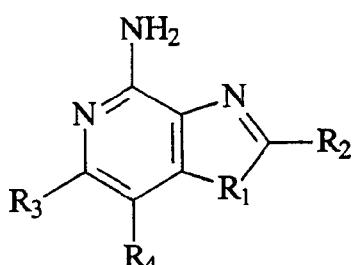
[0005] Die WO-A-95/02598 beschreibt über 6,7-Propylen, Butylen oder Pentylen verbrückte Imidazopyridin-4-amine, die als Immunomodulatoren wirksam sind.

[0006] Die US-A-5,312,822 beschreibt Verbindungen der Formel:



und pharmazeutisch verträgliche nichttoxische Salze davon, wobei R₁, R₂, R₃, R₄ und W Variable sind. Diese Verbindungen sind hochselektive Agonisten, Antagonisten oder inverse Agonisten für GABA_A-Gehirnrezeptoren oder deren Prodrugs und eignen sich bei der Diagnose und Behandlung von Angstzuständen, Schlafstörungen und Verkrampfungen, Benzodiazepin-Überdosierung und zur Verbesserung des Erinnerungsvermögens.

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt Verbindungen der Formel I bereit



(I)

wobei:

R_1 ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und Selen;

R_2 ausgewählt ist aus

- einem Wasserstoffatom;
- einem Alkylrest;
- einem Alkyl-OH-Rest;
- einem Halogenalkylrest;
- einem Alkenylrest;
- einem Alkyl-X-alkylrest;
- einem Alkyl-X-alkenylrest;
- einem Alkenyl-X-alkylrest;
- einem Alkenyl-X-alkenylrest;
- einem Rest Alkyl-N(R_5)₂;
- einem Rest Alkyl-N₃;
- einem Rest Alkyl-O-C(O)-N(R_5)₂;
- einem Heterocyclrest;
- einem Alkyl-X-heterocyclrest;
- einem Alkenyl-X-heterocyclrest;
- einem Arylrest;
- einem Alkyl-X-arylrest;
- einem Alkenyl-X-arylrest;
- einem Heteroarylrest;
- einem Alkyl-X-heteroarylrest; und
- einem Alkenyl-X-heteroarylrest;

R_3 und R_4 zusammengenommen einen kondensierten Pyridinring bilden, welcher unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, die ausgewählt sind aus einem C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxyrest, einem Halogenatom, einer Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxymethyl- und Trifluormethylgruppe;

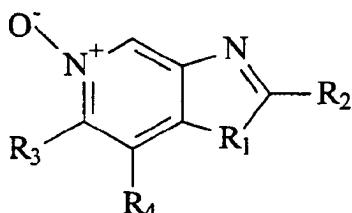
X ausgewählt ist aus -O-, -S-, -NR₅-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- und einer Bindung; und

R_5 jeweils unabhängig H oder ein C₁₋₈-Alkylrest ist; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

[0008] Als zweite Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Arzneimittel bereit, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.

[0009] Die Verbindungen der Formel I sind nützlich beim Induzieren der Biosynthese bestimmter Cytokine bei Tieren, einschließlich dem Menschen. Cytokine, die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen induziert werden können, schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Interferone, besonders Interferon- α und Tumornekrosefaktor- α . Die Erfindung stellt deshalb auch ein Arzneimittel zum Induzieren der Cytokinbiosynthese beim Tier bereit, indem dem Tier eine wirksame Menge einer Zusammensetzung verabreicht wird, die eine Verbindung der Formel I umfasst. wegen ihrer Fähigkeit, die Cytokinbiosynthese zu induzieren, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung verschiedener Zustände, einschließlich Virus- oder neoplastischer Erkrankungen, nützlich, und die Erfindung stellt ferner ein Arzneimittel zur Behandlung derartiger Zustände bei einem Patienten bereit, indem dem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge des Arzneimittels verabreicht wird, die eine Verbindung der Formel I umfasst. Die Erfindung stellt auch die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung der vorstehend erwähnten Arzneimittel bereit.

[0010] Als noch eine andere Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Zwischenverbindungen der Formel II bereit



(II)

wobei

R_1 ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und Selen;

R_2 ausgewählt ist aus

- einem Wasserstoffatom;
- einem Alkylrest;
- einem Alkyl-OH-Rest;
- einem Halogenalkylrest;
- einem Alkenylrest;
- einem Alkyl-X-alkylrest;
- einem Alkyl-X-alkenylrest;
- einem Alkenyl-X-alkylrest;
- einem Alkenyl-X-alkenylrest;
- einem Rest Alkyl-N(R_5)₂;
- einem Rest Alkyl-N₃;
- einem Rest Alkyl-O-C(O)-N(R_5)₂;
- einem Heterocyclrest;
- einem Alkyl-X-heterocyclrest;
- einem Alkenyl-X-heterocyclrest;
- einem Arylrest;
- einem Alkyl-X-arylrest;
- einem Alkenyl-X-arylrest;
- einem Heteroarylrest;
- einem Alkyl-X-heteroarylrest;
- einem Alkenyl-X-heteroarylrest;
- SO₂CH₃; und
- CH₂-O-C(O)-CH₃;

R_3 und R_4 zusammengenommen einen kondensierten Pyridinring bilden, welcher unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, die ausgewählt sind aus einem C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxyrest, einem Halogenatom, einer Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxymethyl- und Trifluormethylgruppe;

X ausgewählt ist aus -O-, -S-, -NR₅-, -C(O)-, -C(O)O- und einer Bindung; und

R_5 jeweils unabhängig H oder ein C₁₋₈-Alkylrest ist.

[0011] Diese Erfindung schließt Verbindungen der Formel I, Arzneimittel, die Verbindungen der Formel I enthalten, und die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels sowie Zwischenverbindungen der Formel II, die verwendet werden, um die Verbindungen der Formel I herzustellen, ein.

[0012] Die Begriffe „Alkyl“ und „Alkenyl“, wie hier verwendet, beziehen sich auf einen unverzweigten oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest oder einen cyclischen Rest (d.h. einen Cycloalkyl- und Cycloalkenylrest), der 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10, stärker bevorzugt 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, wenn nicht anders angegeben. Typische Alkylreste sind zum Beispiel ein Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl, n-Pentyl-, n-Hexyl-, n-Heptyl-, n-Octylrest und dergleichen. Beispielhafte cyclische Reste schließen einen Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexenyl- und Adamantylrest ein. Das Präfix „Alk“ hat, wenn es verwendet wird, zum Beispiel für „Alkoxy“ und dergleichen, auch dieselbe Bedeutung.

[0013] Der Begriff „Aryl“ bezieht sich auf einen carbocyclischen aromatischen Ring oder ein Ringsystem. Der Arylrest ist vorzugsweise ein 6-Ring, wie ein Phenylrest oder ein aromatisches polycyclisches Ringsystem, wie ein Naphthylrest. Der am meisten bevorzugte Arylrest ist ein Phenylrest, welcher unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, wie nachstehend definiert. Beispiele anderer geeigneter Arylreste schließen einen Biphenyl-, Fluorenyl- und Indenylrest ein.

[0014] Der Begriff "Heteroaryl" bezieht sich auf einen aromatischen Ring oder ein aromatisches Ringsystem, der/das ein oder mehrere unter Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome enthält. Geeignete Heteroarylreste schließen einen Furyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Chinolinyl-, Tetrazolyl- oder Imidazolrest und so weiter ein. R_3 und R_4 , wenn zusammengenommen, bilden einen kondensierten Pyridinring, der unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, die ausgewählt sind aus einem C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxyrest, einem Halogenatom, einer Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxymethyl- und Trifluormethylgruppe.

[0015] Die Begriffe "heterocyclische" und "Heterocycl" beziehen sich auf nichtaromatische Ringe oder Ring-

systeme, die einen oder mehrere Ring-Heteroatome (z.B. O, S, N) enthalten. Beispielhafte heterocyclische Reste schließen Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Morpholinyl, Piperidino, Piperazino, Thiazolidinyl, Imidazolidinyl und dergleichen ein.

[0016] Alle der obigen Ringe und Ringsysteme können unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus einem Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthiorest, einer Hydroxygruppe, einem Halogenatom, einer Halogenalkyl-, Polyhalogenalkyl-, Perhalogenalkyl- (z.B. eine Trifluormethylgruppe), Trifluoralkoxyrest (z.B. eine Trifluormethoxygruppe), einer Nitro-, Aminogruppe, einem Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonyl-, Alkenylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Heteroaryl-, Heteroarylalkyl-, Heterocycl-, Heterocycloalkyl-, Nitril- und Alkoxy carbonylrest. Bevorzugte Substituenten sind ein C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxyrest, ein Halogenatom, eine Amino-, Alkylamino, Dialkylamino-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy methyl- und Trifluormethylgruppe.

[0017] Der Begriff „Halogen“ bezieht sich auf ein Halogenatom, wie zum Beispiel Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0018] Die Erfindung schließt die hier beschriebenen Verbindungen in einer ihrer pharmazeutisch verträglichen Formen, einschließlich Isomere, wie Diastereomere und Enantiomere, Salze, Solvate, Polymorphe und dergleichen, ein.

[0019] Wie vorstehend festgestellt, sind die Verbindungen der Formel I in der Lage, „pharmazeutisch verträgliche/s Salz/e“ zu bilden. Pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I schließen Salze, die sich ableiten von ungiftigen anorganischen Säuren, wie Salz-, Salpeter-, Phosphor-, Schwefel-, Bromwasserstoff-, Iodwasserstoff-, Fluorwasserstoff-, Phosphor(III)-Säure und dergleichen, sowie die Salze ein, die sich ableiten von ungiftigen organischen Säuren, wie aliphatischen Mono- und Dicarbonsäuren, Phenyl-substituierten Alkansäuren, Hydroxyalkansäuren, Alkandsäuren, aromatischen Säuren, aliphatischen und aromatischen Sulfonsäuren, usw. Derartige Salze schließen folglich Sulfat, Pyrosulfat, Bisulfat, Sulfit, Bisulfit, Nitrat, Phosphat, Monohydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Metaphosphat, Pyrophosphat, Chlorid, Bromid, Iodid, Acetat, Trifluoracetat, Propionat, Caprylat, Isobutyrat, Oxalat, Malonat, Succinat, Suberinat, Sebacinat, Fumarat, Maleat, Mandelat, Benzoat, Chlorbenzoat, Methylbenzoat, Hydroxynaphthoat, Xinafoat, Dinitrobenzoat, Phthalat, Benzolsulfonat, Toluolsulfonat, Phenylacetat, Citrat, Lactat, Maleat, Tartrat, Methansulfonat und dergleichen ein. Auch werden Salze von Aminosäuren, wie Arginat und dergleichen, und Gluconat, Galacturonat, erwogen (siehe zum Beispiel Berge SM et al., „Pharmaceutical Salts“, J. Pharm. Sci. 1977; 66: 1).

[0020] Die Säureadditionssalze der Verbindungen werden durch Inkontaktbringen der freien Baseform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure hergestellt, um das Salz auf herkömmliche Art und Weise herzustellen. Die freie Baseform kann durch Inkontaktbringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf herkömmliche Art und Weise erzeugt werden.

[0021] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind jene, wobei R₁ ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist. Bevorzugte R₂-Substituenten schließen einen Alkyl- und Alkoxyalkylrest ein, wobei ein C₁₋₄-Alkylrest besonders bevorzugt ist.

[0022] Zusammengenommen bilden R₃ und R₄ einen substituierten oder unsubstituierten Pyridinring, wie oben erwähnt.

[0023] Beispielhafte erfindungsgemäße Verbindungen schließen ein:

2-Butylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin-4-amin;

2-Propylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin-4-amin;

und pharmazeutisch verträgliche Salze davon, besonders die Hydrochlorid-Salze davon.

Herstellung der Verbindungen

[0024] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gemäß Reaktionsschema I hergestellt werden, wobei R₁, R₂, R₃ und R₄ wie vorstehend definiert sind.

[0025] In Schritt (1) von Reaktionsschema I wird eine Verbindung der Formel V mit einer Carbonsäure oder einem Äquivalent davon umgesetzt, um eine Verbindung der Formel VI bereitzustellen. Geeignete Äquivalente zur Carbonsäure schließen Säureanhydride, Säurechloride, Orthoester und 1,1-Dialkoxyalkanoate ein. Die Carbonsäure oder das Äquivalent ist so ausgewählt, dass sie/es den gewünschten R₂-Substituenten in einer

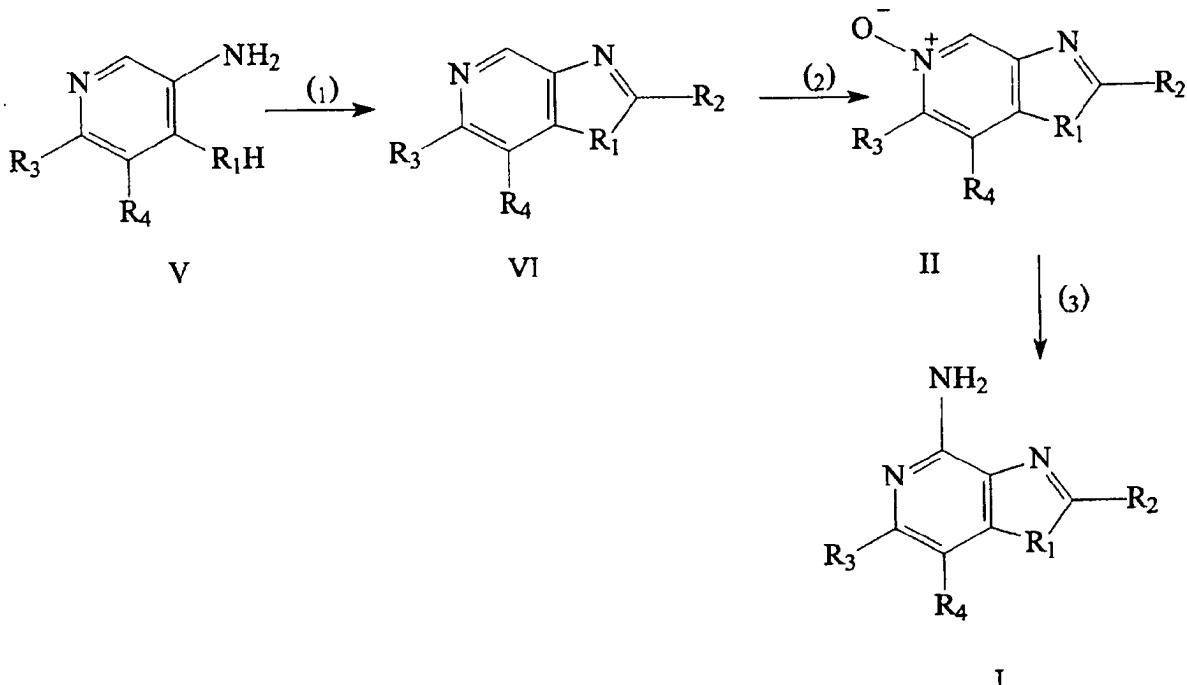
Verbindung der Formel VI bereitstellt. Zum Beispiel stellt Triethylorthoformiat eine Verbindung der Formel VI bereit, wobei R₂ ein Wasserstoffatom ist, und Essigsäureanhydrid stellt eine Verbindung der Formel VI bereit, wobei R₂ eine Methylgruppe ist. Die Umsetzung kann in Abwesenheit eines Lösungsmittels, in Gegenwart einer Säure, wie Polyphosphorsäure, oder vorzugsweise in Gegenwart einer Carbonsäure der Formel R₂C(O)OH durchgeführt werden. Die Umsetzung wird unter ausreichendem Erwärmen durchgeführt, um jeglichen Alkohol oder jegliches Wasser auszutreiben, der/das als Nebenprodukt der Umsetzung erzeugt wird. Die Verbindungen der Formel V sind bekannt oder können unter Verwendung herkömmlicher Verfahren hergestellt werden (siehe zum Beispiel Bachman et al., Journal of the American Chemical Society, 69, S. 365–371 (1947); Ambrogi et al., Synthesis, S. 656–658 (1992); Adler et al., Journal of the Chemical Society, S. 1794–1797 (1960); Süs et al., Justus Liebigs Annalen der Chemie, 583, S. 150–160 (1953); und Süs et al., Justus Liebigs Annalen der Chemie, 593, S. 91–126 (1955)).

[0026] In Schritt (2) von Reaktionsschema I wird eine Verbindung der Formel VI oxidiert, um ein N-Oxid der Formel II bereitzustellen. Die Oxidation wird unter Verwendung eines üblichen Oxidationsmittels durchgeführt, das in der Lage ist, N-Oxide zu erzeugen. Bevorzugte Reaktionsbedingungen schließen das Umsetzen einer Lösung einer Verbindung der Formel VI in Chloroform mit 3-Chlorperoxybenzoësäure bei Umgebungsbedingungen ein. In einer anderen Ausführungsform kann die Oxidation unter Verwendung von Peressigsäure in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ethyl- oder Methylacetat, durchgeführt werden.

[0027] In Schritt (3) von Reaktionsschema I wird ein N-Oxid der Formel II aminiert, um eine Verbindung der Formel I bereitzustellen. Schritt (3) schließt (i) das Umsetzen einer Verbindung der Formel II mit einem Acylierungsmittel und dann (ii) das Umsetzen des Produkts mit einem Aminierungsmittel ein. Teil (i) von Schritt (3) schließt das Umsetzen eines N-Oxids der Formel II mit einem Acylierungsmittel ein. Geeignete Acylierungsmittel schließen Alkyl- oder Arylsulfonylchloride (z.B. Benzolsulfonylchlorid, Methansulfonylchlorid, p-Toluolsulfonylchlorid) ein. Arylsulfonylchloride sind bevorzugt. Para-Toluolsulfonylchlorid ist am meisten bevorzugt. Teil (ii) von Schritt (3) schließt das Umsetzen des Produkts von Teil (i) mit einem Überschuss eines Aminierungsmittels ein. Geeignete Aminierungsmittel schließen Ammoniak (z.B. in Form von Ammoniumhydroxid) und Ammoniumsalze (z.B. Ammoniumcarbonat, Ammoniumbicarbonat, Ammoniumphosphat) ein. Ammoniumhydroxid ist bevorzugt. Die Umsetzung wird vorzugsweise durch Lösen oder Suspendieren des N-Oxids der Formel II in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder Chloroform, Zugabe des Aminierungsmittels zur Lösung oder Suspension und dann langsame Zugabe des Acylierungsmittels durchgeführt. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann unter Verwendung herkömmlicher Verfahren isoliert werden.

[0028] In einer anderen Ausführungsform kann Schritt (3) durch (i) Umsetzen eines N-Oxids der Formel II mit einem Isocyanat und dann (ii) Hydrolysieren des so erhaltenen Produkts durchgeführt werden. Teil (i) schließt das Umsetzen des N-Oxids mit einem Isocyanat ein, wobei die Isocyanatgruppe mit einem Carbonylrest verbunden wird. Bevorzugte Isocyanate schließen Trichloracetylisocyanat und Aroylisocyanate, wie Benzoylisocyanat, ein. Die Umsetzung des Isocyanats mit dem N-Oxid wird unter im wesentlichen wasserfreien Bedingungen durch Zugabe des Isocyanats zu einer Lösung des N-Oxids in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, durchgeführt. Teil (ii) schließt die Hydrolyse des Produkts von Teil (i) ein. Die Hydrolyse kann durch herkömmliche Verfahren, wie Erwärmen in Gegenwart von Wasser oder eines Niederalkanols, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, wie eines Alkalimetallniederalkoxids oder Ammoniak, durchgeführt werden.

Reaktionsschema I



[0029] Verbindungen, wobei R_1 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist und R_3 und R_4 zusammen einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Ring bilden, können gemäß Reaktionsschema II hergestellt werden, wobei R und R_2 wie vorstehend definiert sind (diese Verbindungen liegen nicht im Schutzbereich der Ansprüche).

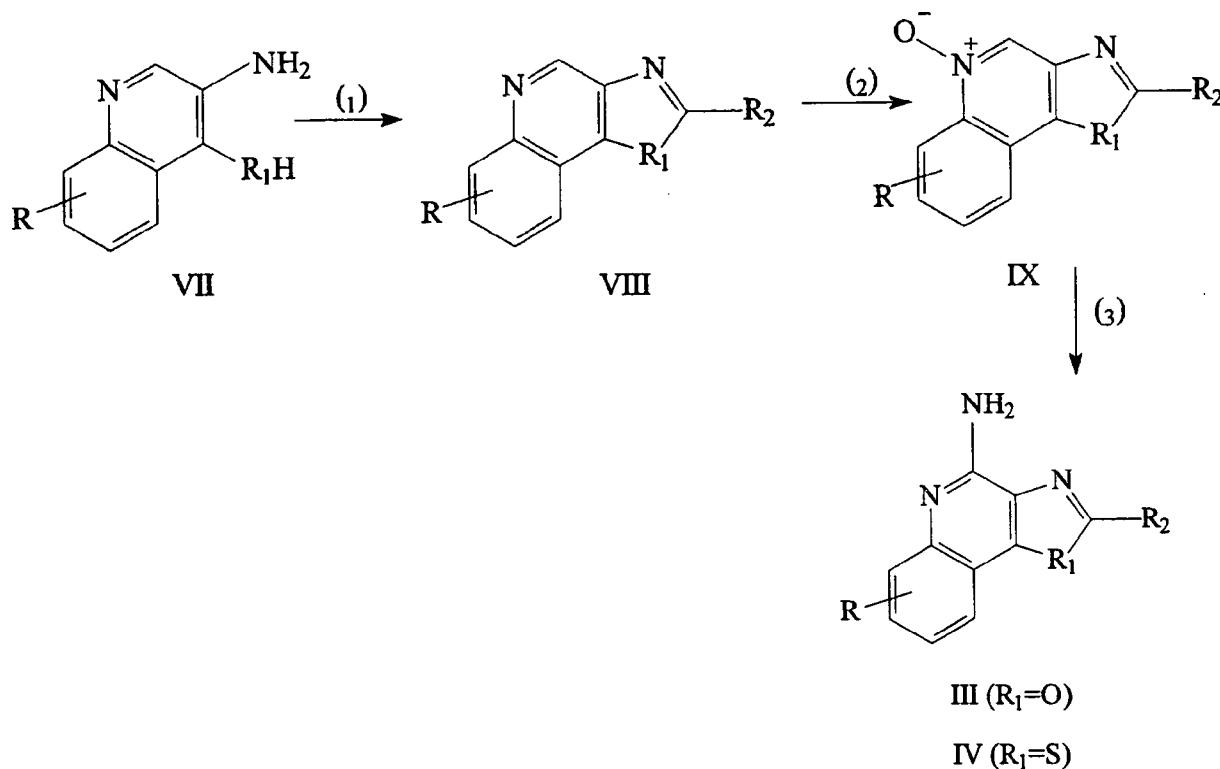
[0030] In Schritt (1) von Reaktionsschema II wird ein 3-Aminochinolin-4-ol oder 3-Aminochinolin-4-thiol der Formel VII mit einer Carbonsäure oder einem Äquivalent davon umgesetzt, um ein Oxazolo- oder Thiazolo[4,5-c]chinolin der Formel VIII bereitzustellen. Geeignete Äquivalente zur Carbonsäure schließen Säureanhydride, Säurechloride, Orthoester und 1,1-Dialkoxyalkanoate ein. Die Carbonsäure oder das Äquivalent ist so ausgewählt, dass sie/es den gewünschten R_2 -Substituenten in einer Verbindung der Formel VIII bereitstellt. Zum Beispiel stellt Triethylorthoformiat eine Verbindung der Formel VIII bereit, wobei R_2 ein Wasserstoffatom ist, und Essigsäureanhydrid stellt eine Verbindung der Formel VIII bereit, wobei R_2 eine Methylgruppe ist. Die Umsetzung kann in Abwesenheit eines Lösungsmittels, in Gegenwart einer Säure, wie Polyphosphorsäure, oder vorzugsweise in Gegenwart einer Carbonsäure der Formel $R_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ durchgeführt werden. Die Umsetzung wird unter ausreichendem Erwärmen durchgeführt, um jeglichen Alkohol oder jegliches Wasser auszutreiben, der/das als Nebenprodukt der Umsetzung erzeugt wird. Die 3-Aminochinolin-4-ole oder 3-Aminochinolin-4-thiole der Formel VII sind bekannt oder können unter Verwendung bekannter Verfahren hergestellt werden.

[0031] In Schritt (2) von Reaktionsschema II wird ein Oxazolo- oder ein Thiazolo[4,5-c]chinolin der Formel VIII oxidiert, um ein Oxazolo- oder Thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid der Formel IX bereitzustellen, welche eine Unterart der Formel II ist. Die Oxidation wird unter Verwendung eines herkömmlichen Oxidationsmittels durchgeführt, das in der Lage ist, N-Oxide zu erzeugen. Bevorzugte Reaktionsbedingungen schließen die Umsetzung einer Lösung einer Verbindung der Formel VIII in Chloroform mit 3-Chlorperoxybenzoësäure bei Umgebungsbedingungen ein. In einer anderen Ausführungsform kann die Oxidation unter Verwendung von Peressigsäure in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ethyl- oder Methylacetat, durchgeführt werden.

[0032] In Schritt (3) von Reaktionsschema II wird ein N-Oxid der Formel IX aminiert, um ein Oxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel III oder ein Thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel IV, welche beide Unterarten der Formel I sind, bereitzustellen. Schritt (3) schließt (i) das Umsetzen einer Verbindung der Formel IX mit einem Acylierungsmittel und dann (ii) das Umsetzen des Produkts mit einem Aminierungsmittel ein. Teil (i) von Schritt (3) schließt das Umsetzen eines N-Oxids der Formel IX mit einem Acylierungsmittel ein. Geeignete Acylierungsmittel schließen Alkyl- oder Arylsulfonylchloride (z.B. Benzolsulfonylchlorid, Methansulfonylchlorid, p-Toluolsulfonylchlorid) ein. Arylsulfonylchloride sind bevorzugt. Para-Toluolsulfonylchlorid ist am meisten bevorzugt. Teil (ii) von Schritt (3) schließt das Umsetzen des Produkts von Teil (i) mit einem Überschuss eines Aminierungsmittels ein. Geeignete Aminierungsmittel schließen Ammoniak (z.B. in Form von Ammoniumhydroxid)

und Ammoniumsalze (z.B. Ammoniumcarbonat, Ammoniumbicarbonat, Ammoniumphosphat) ein. Ammoniumhydroxid ist bevorzugt. Die Umsetzung wird vorzugsweise durch Lösen oder Suspendieren des N-Oxids der Formel IX in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder Chloroform, Zugabe des Aminierungsmittels zur Lösung oder Suspension und dann langsame Zugabe des Acylierungsmittels durchgeführt. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann unter Verwendung herkömmlicher Verfahren isoliert werden.

[0033] In einer anderen Ausführungsform kann Schritt (3) durch (i) Umsetzen eines N-Oxids der Formel IX mit einem Isocyanat und dann (ii) Hydrolyseren des so erhaltenen Produkts durchgeführt werden. Teil (i) schließt das Umsetzen des N-Oxids mit einem Isocyanat ein, wobei die Isocyanatgruppe mit einem Carbonylrest verbunden wird. Bevorzugte Isocyanate schließen Trichloracetylisocyanat und Aroylisocyanate, wie Benzoylisocyanat, ein. Die Umsetzung des Isocyanats mit dem N-Oxid wird unter im wesentlichen wasserfreien Bedingungen durch Zugabe des Isocyanats zu einer Lösung des N-Oxids in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, durchgeführt. Teil (ii) schließt die Hydrolyse des Produkts von Teil (i) ein. Die Hydrolyse kann durch herkömmliche Verfahren, wie Erwärmen in Gegenwart von Wasser oder eines Niederalkanols, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, wie eines Alkalimetallniederalkoxids oder Ammoniak, durchgeführt werden.



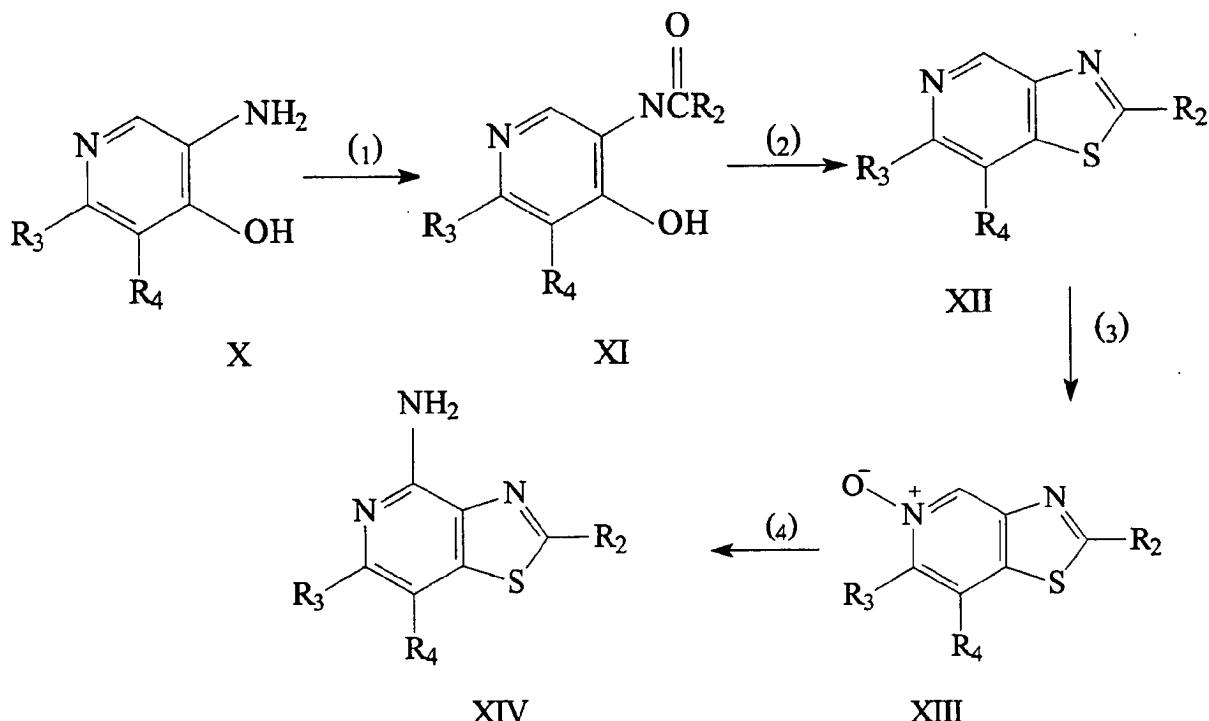
[0034] Erfindungsgemäße Verbindungen, wobei R_1 ein Schwefelatom ist, können auch gemäß Reaktionsschema III hergestellt werden, wobei R_2 , R_3 und R_4 wie vorstehend definiert sind.

[0035] In Schritt (1) von Reaktionsschema III wird eine Verbindung der Formel X mit einem Acylhalogenid der Formel $R_2C(O)Z$ umgesetzt, wobei R_2 wie vorstehend definiert ist und Z ein Chlor- oder Bromatom ist, um ein Amid der Formel XI bereitzustellen. Die Umsetzung kann durch Zugabe des Acylhalogenids auf eine regulierte Art und Weise (z.B. tropfenweise) zu einer Lösung oder Suspension einer Verbindung der Formel X in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Pyridin oder Dichlormethan, in Gegenwart eines tertiären Amins durchgeführt werden.

[0036] In Schritt (2) von Reaktionsschema III wird ein Amid der Formel XI mit Phosphorpentasulfid umgesetzt, um eine Verbindung der Formel XII bereitzustellen. Die Umsetzung kann durch Zugabe von Phosphorpentasulfid zu einer Lösung oder Suspension einer Verbindung der Formel XI in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Pyridin, und Erwärmen des so erhaltenen Gemisches durchgeführt werden.

[0037] Die Schritte (3) und (4) von Reaktionsschema III können auf dieselbe Art und Weise wie die Schritte (2) bzw. (3) von Reaktionsschema I durchgeführt werden, um ein N-Oxid der Formel XIII, welche eine Unterart von Formel II ist, bzw. eine Verbindung der Formel XIV, welche eine Unterart von Formel I ist, bereitzustellen.

Reaktionsschema III



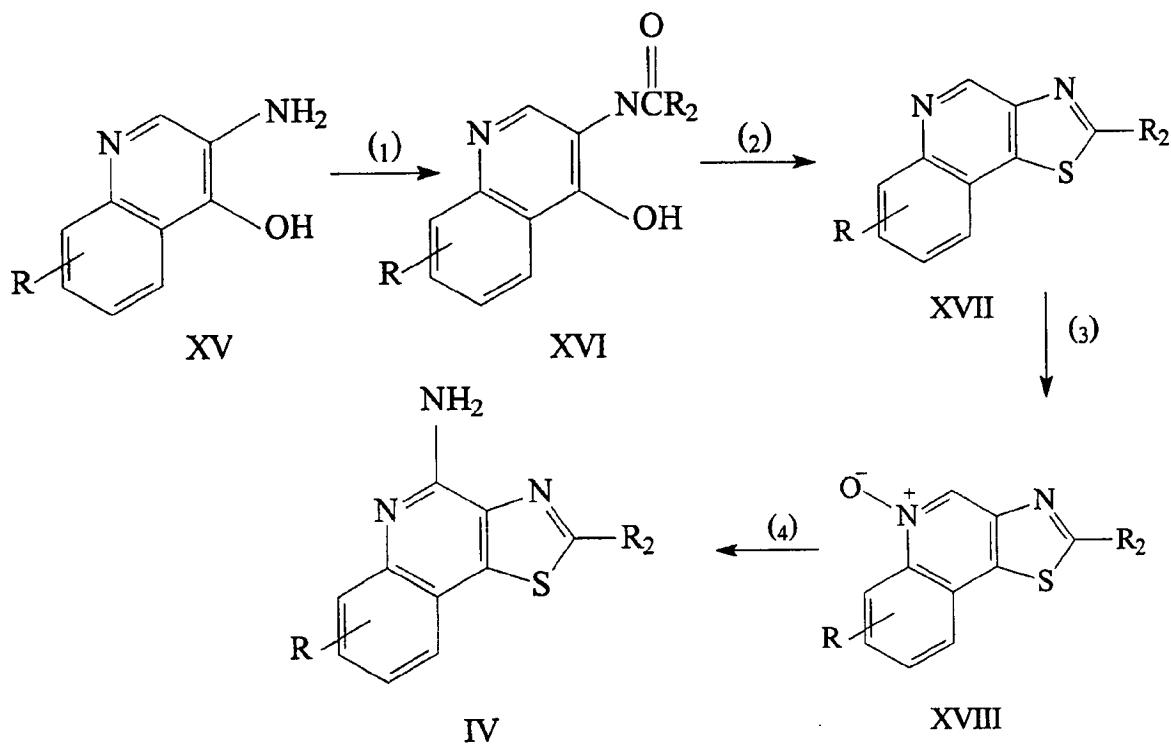
[0038] Verbindungen, wobei R_1 ein Schwefelatom ist und R_3 und R_4 zusammen einen gegebenfalls substituierten aromatischen Ring bilden, können auch gemäß Reaktionsschema IV hergestellt werden, wobei R und R_2 wie vorstehend definiert sind (diese Verbindungen liegen nicht im Schutzbereich der Ansprüche).

[0039] In Schritt (1) von Reaktionsschema IV wird ein 3-Aminochinolin-4-ol der Formel XV mit einem Acylhalogenid der Formel $R_2C(O)Z$ umgesetzt, wobei R_2 wie vorstehend definiert ist und Z ein Chlor- oder Bromatom ist, um ein N-(4-Hydroxychinolin-3-yl)amid der Formel XVI bereitzustellen. Die Umsetzung kann durch Zugabe des Acylhalogenids auf eine regulierte Art und Weise (z.B. tropfenweise) zu einer Lösung oder Suspension einer Verbindung der Formel XV in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, in Gegenwart eines tertiären Amins durchgeführt werden.

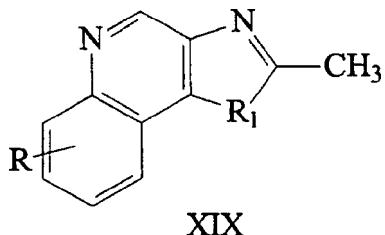
[0040] In Schritt (2) von Reaktionsschema IV wird ein N-(4-Hydroxychinolin-3-yl)amid der Formel XVI mit Phosphorpentasulfid umgesetzt, um ein Thiazolo[4,5-c]chinolin der Formel XVII bereitzustellen. Die Umsetzung kann durch Zugabe von Phosphorpentasulfid zu einer Lösung oder Suspension einer Verbindung der Formel XVI in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Pyridin, und Erwärmen des so erhaltenen Gemischs durchgeführt werden.

[0041] Die Schritte (3) und (4) von Reaktionsschema IV können auf dieselbe Art und Weise wie die Schritte (2) bzw. (3) von Reaktionsschema II durchgeführt werden, um ein Thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid der Formel XVIII, welche eine Unterart von Formel II ist, bzw. ein Thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin, welches eine Unterart von Formel I ist, bereitzustellen.

Reaktionsschema IV



[0042] Die Substituenten an der 2-Position können durch Umsetzen einer Verbindung der Formel XIX



wobei R₁ ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist und R wie vorstehend definiert ist, mit einem Lithiierungsmittel, wie Lithiumdiisopropylamid oder n-Butyllithium, in einem polaren aprotischen Lösungsmittel eingeführt werden, um eine Verbindung bereitzustellen, die an der 2-Methylgruppe lithiiert ist. Die lithiierte Verbindung kann dann mit einem geeigneten Reagenz umgesetzt werden, das eine Abgangsgruppe enthält, die in der Lage ist, durch eine lithiierte 2-Methylgruppe ersetzt zu werden. Beispiele geeigneter Reagenzien schließen Halogenide, wie Methyliodid oder Chlormethylmethylether, Aldehyde, wie Benzaldehyd, und Ketone, wie Aceton, ein. Die Verbindungen können dann unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Verfahren oxidiert und aminiert werden.

[0043] Einige Verbindungen der Formel I können direkt aus anderen Verbindungen der Formel I hergestellt werden. Zum Beispiel stellt die Nitrierung von 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin 8-Nitro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin bereit, und die Reduktion der Nitroverbindung stellt 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4,8-diamin bereit.

Arzneimittel und biologische Aktivität

[0044] Erfindungsgemäße Arzneimittel enthalten eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

[0045] Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff „eine therapeutisch wirksame Menge“ eine Menge der Verbindung, die ausreicht, um eine gewünschte therapeutische Wirkung, wie die Cytokinbiosynthese, Antitumoraktivität und/oder Antivirenaktivität, zu induzieren. Obwohl die genaue Menge des in einem erfindungsgemäßen Arzneimittel verwendeten Wirkstoffs gemäß den Faktoren, die dem Fachmann bekannt sind, wie die physikalische und chemische Natur der Verbindung sowie die Natur des Trägers, das beabsichtigte Dosierschema

und der zu behandelnde Zustand, variiert, wird vorgesehen, dass die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ausreichenden Wirkstoff enthalten, um dem Patienten eine Dosis von etwa 100 ng/kg bis etwa 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 10 µg/kg bis etwa 5 mg/kg der Verbindung bereitzustellen. Jede der herkömmlichen Dosierungsformen, wie Tabletten, Pastillen, parenterale Formulierungen, Sirupe, Cremes, Salben, Aerosolformulierungen, transdermale Pflaster, transmukosale Pflaster und so weiter, kann verwendet werden. Die verwendete Dosierungsform hängt auch von den Eigenschaften der zu verabreichenden Verbindung ab. Zum Beispiel neigen bestimmte Verbindungen der Formel I, besonders jene, bei denen R₁ ein Schwefelatom ist, dazu, verhältnismäßig niedrige orale Bioverfügbarkeit zu haben, und werden schnell metabolisiert, wenn sie in den Blutstrom gelangen. Diese Eigenschaften machen derartige Verbindungen besonders gut geeignet zur Behandlung von Zuständen, bei denen topische Verabreichung einer die Immunantwort modifizierenden Verbindung wünschenswert ist, wie Asthma, Basalzellkarzinom, cervicale intraepitheliale Neoplasie und so weiter.

[0046] Es ist gezeigt worden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen die Produktion bestimmter Cytokine in Experimenten induzieren, die gemäß dem nachstehend aufgezeigten Testverfahren durchgeführt wurden. Diese Ergebnisse zeigen an, dass die Verbindungen als Verbindungen zur Modifikation der Immunantwort nützlich sind, die die Immunantwort auf mehrere verschiedene Weisen modulieren können, was sie bei der Behandlung verschiedener Erkrankungen nützlich macht.

[0047] Cytokine, die durch die Verabreichung von erfindungsgemäßen Verbindungen induziert werden, schließen allgemein Interferon-α (IFN-α) und/oder Tumornekrosefaktor-α (TNF-α) sowie bestimmte Interleukine (IL) ein. Cytokine, deren Biosynthese durch erfindungsgemäße Verbindungen induziert werden können, schließen IFN-α, TNF-α, IL-1, 6, 10 und 12 und verschiedene andere Cytokine ein. Unter anderen Wirkungen hemmen Cytokine die Virusproduktion und das Tumorzellenwachstum, was die Verbindungen bei der Behandlung von Tumoren und Virenkrankheiten nützlich macht.

[0048] Zusätzlich zur Fähigkeit, die Produktion von Cytokinen zu induzieren, beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen andere Gesichtspunkte der angeborenen Immunantwort. Zum Beispiel kann die Aktivität natürlicher Killerzellen stimuliert werden, deren Wirkung durch die Cytokininduktion verursacht werden kann. Die Verbindungen können auch Makrophagen aktivieren, welche wiederum die Sekretion von Stickstoffoxid und die Produktion zusätzlicher Cytokine anregen. Ferner können die Verbindungen die Proliferation und Differenzierung von B-Lymphozyten verursachen und können bei der in-vitro-Reifung von dendritischen Zellen nützlich sein.

[0049] Erfindungsgemäße Verbindungen haben auch eine Wirkung auf die erworbene Immunantwort. Zum Beispiel wird, obwohl nicht angenommen wird, dass es eine direkte Wirkung auf T-Zellen oder die direkte Induktion von T-Zell-Cytokinen gibt, die Produktion des T-Helfer-Typ 1- (Th1) Cytokins IFN-γ indirekt induziert, und die Produktion der T-Helfer-Typ 2- (Th2) Cytokine IL-4, IL-5 und IL-13 wird nach Verabreichung der Verbindungen gehemmt. Diese Aktivität bedeutet, dass die Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten nützlich sind, bei denen die Aufregulierung der Th1-Antwort und/oder die Abregulierung der Th2-Antwort gewünscht ist. Angesichts der Fähigkeit von Verbindungen der Formel I, die Th2-Immunantwort zu hemmen, wird erwartet, dass die Verbindungen bei der Behandlung von Atopie, z.B. atopischem Ekzem, Asthma, Allergie, Rhinitis allergica und systemischem Lupus erythematoses; als Impfstoffhilfsstoff zur Verbesserung der Zell-vermittelten Immunität; und möglicherweise als Behandlung für rekurrende Pilzkrankheiten und Chlamydia nützlich sind.

[0050] Die Immunantwort-modifizierenden Wirkungen der Verbindungen machen sie nützlich bei der Behandlung vieler verschiedener Zustände. Wegen ihrer Fähigkeit, Cytokine, wie IFN-α und/oder TNF-α, zu induzieren, sind die Verbindungen bei der Behandlung von Virenkrankheiten und Tumoren besonders nützlich. Diese immunmodulierende Aktivität legt nahe, dass erfindungsgemäße Verbindungen nützlich sind bei, aber nicht beschränkt sind auf die Behandlung von Krankheiten, wie Virenkrankheiten, z.B. Genitalwarzen, gewöhnlichen Warzen, Plantarwarzen, Hepatitis B, Hepatitis C, Herpes simplex Typ I und Typ II, Molluscum contagiosm, HIV, CMV, VZV, cervicale intraepitheliale Neoplasie, Humanpapillomavirus und damit verbundene Neoplasien; Pilzkrankheiten, z.B. Candida, Aspergillus, Cryptokokkus-Meningitis; neoplastische Krankheiten, z.B. Basalzellkarzinom, Haarzellenleukämie, Kaposi-Sarkom, Nierenzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom, erythrämische Myelose, multiples Myelom, Melanom, Non-Hodgkin-Lymphom, kutanes T-Zell-Lymphom und andere Karzinome; parasitäre Krankheiten, z.B. Pneumocystis carni, Kryptospondiose, Histoplasma-Mykose, Toxoplasmose, Trypanosoma-Infektion, Leishmaniasis; und Bakterieninfektionen, z.B. Tuberkulose, Mycobakterium avium. Zusätzliche Krankheiten oder Zustände, die unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden können, beinhalten Ekzem, Eosinophilie, essentielle Thrombozythämie, Lepra, Multiple Sklerose, Ommen-Syndrom, chronische Polyarthritis, systemischen Lupus erythematoses, diskoiden Lupus, Bo-

wen-Krankheit, bowenoide Papulose, und um das Heilen von Wunden, einschließlich chronischer Wunden, zu beschleunigen oder zu stimulieren.

[0051] Demgemäß stellt die Erfindung ein zum Induzieren der Cytokinbiosynthese in einem Tier nützliches Arzneimittel bereit, das eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I umfasst. Eine Menge einer Verbindung, die wirksam ist, die Cytokinbiosynthese zu induzieren, ist eine Menge, die ausreicht, um einen oder mehrere Zelltypen, wie Monocyten, Makrophagen, dendritische Zellen und B-Zellen zu veranlassen, eine Menge von einem oder mehreren Cytokinen, wie zum Beispiel IFN- α , TNF- α , IL-1, 6, 10 und 12 zu produzieren, die über die Basismenge derartiger Cytokine hinaus geht. Die exakte Menge variiert gemäß den Faktoren, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, es wird aber erwartet, dass die Dosis etwa 100 ng/kg bis etwa 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 10 μ g/kg bis etwa 5 mg/kg beträgt. Die Erfindung stellt auch ein Arzneimittel zum Behandeln einer Vireninfektion in einem Tier bereit, wobei das Arzneimittel eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I umfasst. Eine Menge, die wirksam ist, um eine Vireninfektion zu behandeln oder zu hemmen, ist eine Menge, die eine Verringerung einer oder mehrerer Manifestationen der Vireninfektion, wie Virusläsionen, Virusmenge, Geschwindigkeit der Virusproduktion und Sterblichkeit verglichen mit unbehandelten Kontrolltieren bewirkt. Die exakte Menge variiert gemäß den Faktoren, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, es wird aber erwartet, dass die Dosis etwa 100 ng/kg bis etwa 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 10 μ g/kg bis etwa 5 mg/kg beträgt.

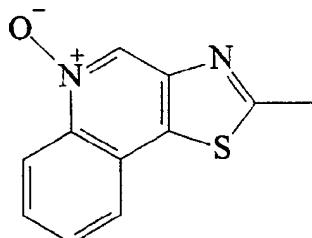
[0052] Erfindungsgemäße Verbindungen können dem Patienten als einziges therapeutisches Mittel verabreicht werden oder können einen Teil eines Therapieplans in Verbindung mit einem oder mehreren anderen Mitteln bilden. Beispiele geeigneter Mittel, die in Verbindung mit den erfindungsgemäßen Immunantwort-modifizierenden Verbindungen verwendet werden können, schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf, Analgetika, antibakterielle Mittel, Antipilzmittel, entzündungshemmende Mittel, Antitumormittel, antivirale Mittel, Bronchospasmolytika, Betäubungsmittel und Steroide.

[0053] Die folgenden Beispiele werden bereitgestellt, um die Erfindung zu veranschaulichen, sollten aber nicht als Beschränkung auf irgendeine Art und Weise angesehen werden. Nur die Beispiele 58 bis 60 liegen im Schutzbereich der vorliegenden Ansprüche.

BEISPIELE

Beispiel 1

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



Teil A

[0054] Eine Suspension von 3-Aminochinolin-4-thiol (etwa 12 g) in einem Gemisch aus Essigsäure-Anhydrid (150 ml) und Essigsäure (300 ml) wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, um einen feinen Feststoff zu entfernen. Das Filtrat wurde im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde mit Ethanol verdünnt, dann 30 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand mit Wasser verdünnt. Der wässrige Rückstand wurde mit Natriumhydroxid basisch gemacht und dann mit Diethylether extrahiert. Die Etherextrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde verdampft, um 12,8 g Rohprodukt bereitzustellen. Eine Probe (800 mg) wurde aus Hexan umkristallisiert, um 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin als gelbe Nadeln bereitzustellen, Schmelzpunkt 95,5–97,5°C. Analyse: berechnet für C₁₁H₈N₂S: % C, 65,97; % H, 4,03; % N, 13,99; festgestellt: % C, 65,96; % H, 4,16; % N 14,08.

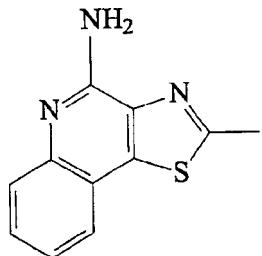
Teil B

[0055] 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin (5,0 g, 25 mmol), 3-Chlorperoxybenzoësäure (9,5 g, 50–60%) und Di-

chlormethan (150 ml) wurden vereinigt und bei Umgebungstemperatur 3 Stunden lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan (300 ml) verdünnt und dann mit wässrigem Natriumcarbonat extrahiert, um die Säuren zu entfernen. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, mit Ethylacetat verdünnt, um Trübung zu entfernen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und dann im Vakuum konzentriert, um 4,5 g Rohprodukt bereitzustellen. Ein kleiner Teil wurde aus Methanol umkristallisiert, um gelbe Nadeln von 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid-Hydrat bereitzustellen, Schmelzpunkt 150–160°C. Analyse: berechnet für $C_{11}H_{18}N_2OS + 0,75H_2O$: % C, 57,50; % H, 4,17; % N, 12,19; festgestellt: % C, 57,58; % H, 4,10; % N, 11,93.

Beispiel 2

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



[0056] 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (1,5 g, 6,9 mmol) wurde zu einem Gemisch aus Dichlormethan (10 ml) und Ammoniumhydroxid (25 ml) zugefügt. Eine Lösung von Tosylchlorid (2,0 g, 10,4 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wurde unter kräftigem Rühren zum Reaktionsgemisch zugegeben. Die Umsetzung wurde unter Rückfluss erhitzt, wobei zusätzliches Dichlormethan und Ammoniumhydroxid zugegeben wurde, bis die Dünn-schichtchromatographie anzeigen, dass die Umsetzung beendet war. Das Dichlormethan wurde aus dem Gemisch destilliert, und das gelbe Produkt wurde vom wässrigen Rückstand abfiltriert. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und dann getrocknet, um 1,2 g Rohprodukt bereitzustellen. Der Feststoff wurde in verdünnter Salzsäure gelöst. Die Lösung wurde mit Kohle behandelt und dann filtriert. Das Filtrat wurde mit verdünntem Natriumhydroxid basisch gemacht. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und dann aus Methanol/Dichlormethan umkristallisiert, um 0,46 g 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als weißes Pulver bereitzustellen, Schmelzpunkt 184–187°C. Analyse: berechnet für $C_{11}H_9N_3S$: % C, 61,37; % H, 4,21; % N, 19,52; festgestellt: % C, 61,32; % H, 4,52; % N, 19,68.

Beispiel 3

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

Alternative Synthese

[0057] Trichloracetylisocyanat (2,0 ml, 16,8 mmol) wurde zu einer Suspension von 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (3,03 g, 14,0 mmol) in Dichlormethan (150 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 50 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Dichlormethan wurde im Vakuum konzentriert, um rohes N-(2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid bereitzustellen. Das Amid wurde in Methanol gelöst, und dann wurde Natriummethoxid (1 ml, 25% Natriummethoxid in Methanol) zugegeben. Die Umsetzung wurde 40 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt, dann wurde das Methanol im Vakuum verdampft. Der so erhaltene braune Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet, um 2,85 g Rohprodukt bereitzustellen. Dieses Material wurde mit Kohle behandelt und dann aus Ethylacetat umkristallisiert, um 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 184–186°C. Analyse: berechnet für $C_{11}H_9N_3S$: % C, 61,37; % H, 4,21; % N, 19,52; festgestellt: % C, 61,48; % H, 4,17; % N, 19,60.

Beispiel 4

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

[0058] Konzentrierte Salzsäure (0,2 ml, 12,1 M) wurde zu einer Lösung von 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,5 g) in Methanol (15 ml) zugegeben. Isopropanol (15 ml) wurde zugegeben, und dann wurde das Reaktionsgemisch unter Rückfluss erhitzt, um den Hauptteil des Methanols zu entfernen. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Isopropanol gewaschen und getrocknet, um 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin-Hydrochlorid als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 323–325°C. Analyse: be-

rechnet für C₁₁H₉N₃S·HCl: % C, 52,48; % H, 4,00; % N, 16,69; festgestellt: % C, 52,46; % H, 4,08; % N, 16,52.

Beispiel 5

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

Teil A

[0059] 3-Aminochinolin-2-thiol (etwa 18,5 g) wurde zu Triethylorthoformiat (26,0 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Minuten lang auf einem Dampfbad erwärmt. Ameisensäure (400 ml) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Masse der Ameisensäure wurde im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde mit Ethanol vereinigt und 30 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Das Ethanol wurde im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert und dann durch Zufügung von Natriumhydroxid basisch gemacht. Es bildete sich ein Niederschlag. Der Feststoff wurde mit mehreren Portionen Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann konzentriert, um einen gelben Feststoff bereitzustellen, welcher aus Hexanen umkristallisiert wurde, um 13,1 g Thiazolo[4,5-c]chinolin als gelben kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 104–106°C.

Teil B

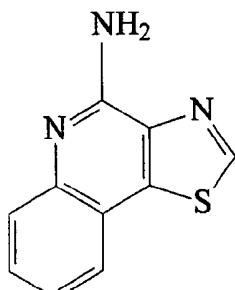
[0060] Peressigsäure (21 ml, 32% in Essigsäure, 100 mmol) wurde zu einer Suspension von Thiazolo[4,5-c]chinolin (12,5 g, 67 mmol) in Methylacetat (300 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Ein Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und dann in Wasser (100 ml) suspendiert. Wässriges Natriumbicarbonat (100 ml) wurde zur Suspension zugegeben und das Gemisch wurde eine Stunde lang gerührt. Der Feststoff Thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Teil C

[0061] Trichloracetylisocyanat (0,72 ml, 6,0 mmol) wurde zu einer Suspension von Thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (1,10 g, 5,4 mmol) in Dichlormethan (100 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 45 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt, und dann wurde das Dichlormethan im Vakuum verdampft, um rohes N-(Thiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid bereitzustellen. Das Amid wurde mit 2 M Ammoniak in Methanol vereinigt und 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Methanol wurde im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert, mit Natriumcarbonat vereinigt und dann 10 Minuten lang gerührt. Ein brauner Feststoff wurde aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wurde in Wasser suspendiert, Salzsäure (100 ml, 6 N) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde auf einem Dampfbad erwärmt. Das Gemisch wurde filtriert; dann wurde das Filtrat langsam auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und dann getrocknet, um 0,75 g braune Nadeln bereitzustellen. Dieses Material wurde in Wasser (100 ml) unter Erwärmen gelöst. Kohle wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 5 Minuten lang unter Röhren erwärmt. Das Gemisch wurde durch eine Schicht Celite®-Filtermaterial filtriert. Das Filtrat wurde auf einem Dampfbad erwärmt, um das meiste Wasser zu entfernen, und dann auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und getrocknet, um 0,30 g Thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin-Hydrochlorid-Hydrat als weißen kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 284–285°C. Analyse: berechnet für C₁₀H₇N₃S·HCl·H₂O: % C, 46,97; % H, 3,94; % N, 16,43; festgestellt: % C, 46,96; % H, 3,99; % N, 16,34.

Beispiel 6

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



Teil A

[0062] Thiazolo[4,5-c]chinolin-2-thiol (8,7 g, 0,04 mol) wurde in einer Lösung von Natriumhydroxid (1,4 g, 0,04 mol) in Wasser suspendiert. Einige Tropfen 50% Natriumhydroxid wurden zur Suspension zugegeben, bis sich der meiste Feststoff gelöst hat. Wasserstoffperoxid (13,5 ml, 30%, 0,08 mol) wurde tropfenweise über einen Zeitraum von 30 Minuten zugegeben, während die Temperatur des Reaktionsgemisches mit einem kalten Wasserbad bei 25–35°C gehalten wurde. Das Bad wurde entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten lang gerührt. Schwefelsäure (2,5 g, 95,98%) wurde tropfenweise zum Reaktionsgemisch zugegeben. Nach 30 Minuten wurde die Umsetzung mit 50% Natriumhydroxid basisch gemacht (pH 9–9,5). Das Reaktionsgemisch wurde mit Salzsäure angesäuert (pH 2,5), ein gelbbrauner Feststoff fiel aus. Das Gemisch wurde dann 15 Minuten lang auf einem Dampfbad erwärmt und der Niederschlag löste sich. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen, und es bildete sich ein Niederschlag. Das Gemisch wurde mit 50% Natriumhydroxid basisch gemacht (pH 9). Das so erhaltene ölige Produkt wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 3,3 g Thiazolo[4,5-c]chinolin als gelbbraunen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 104,4–105°C. Analyse: berechnet für C₁₀H₆N₂S: % C, 64,19; % H, 3,25; % N, 15,04; festgestellt: % C, 64,15; % H, 3,26; % N, 14,9.

Teil B

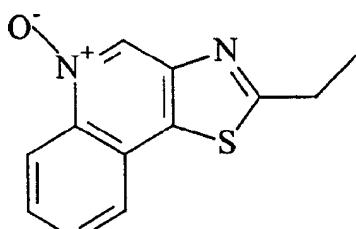
[0063] Peressigsäure (4,7 ml, 32%) wurde zu einer Lösung von Thiazolo[4,5-c]chinolin (2,8 g) in Methylacetat zugegeben. Es bildete sich nach mehreren Minuten ein Niederschlag. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss erhitzt, und dann mit zusätzlichen 10 ml Methylacetat verdünnt. Der meiste Niederschlag wurde gelöst. Nach 1 Stunde wurden zusätzliche 3,1 ml Peressigsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht erwärmt und dann auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Das Methylacetat und die Essigsäure wurden mit Heptan azeotrop abdestilliert. Das so erhaltene ölige Produkt wurde in Wasser suspendiert. Das Gemisch wurde mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung basisch gemacht und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatextrakte wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 0,6 g Thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als orangen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 178,4°C (zerstetzt).

Teil C

[0064] Eine Lösung von Tosylchlorid (0,3 g) in Wasser wurde tropfenweise zu einer abgekühlten (5°C) Suspension von Thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,3 g) in einem Gemisch aus Ammoniumhydroxid (5 ml) und Dichlormethan (50 ml) zugegeben. Die Temperatur wurde während der Zugabe bei 4–6°C gehalten. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde das Reaktionsgemisch 4 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Analyse durch Dünnschichtchromatographie zeigte das Vorhandensein von Ausgangsmaterial. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und 1 Äquivalent Tosylchlorid wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Dichlormethan wurde im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde in einer kleinen Menge Wasser aufgeschlämmt. Das Gemisch wurde filtriert. Der isolierte Feststoff wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und dann aus Isopropanol umkristallisiert, um 0,2 g Thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als orangenes Pulver bereitzustellen, Schmelzpunkt 172,4°C (zerstetzt). Analyse: berechnet für C₁₀H₇N₃S: % C, 59,68; % H, 3,50; % N, 20,88; festgestellt: % C, 59,82; % H, 3,20; % N, 19,50.

Beispiel 7

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



Teil A

[0065] Unter Stickstoffatmosphäre wurde 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin (1,0 g, 10,0 mmol, Beispiel 2 oder 3)

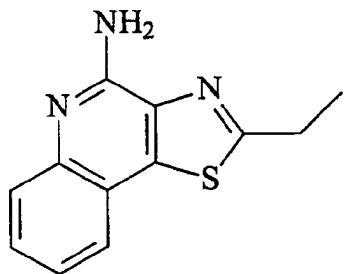
in einen getrockneten Kolben eingebracht. Wasserfreies Tetrahydrofuran (50 ml) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde mit einem Trockeneisbad auf -78°C abgekühlt. Lithiumdiisopropylamid (6,7 ml, 1,5 M in Hexan, 10,0 mmol) wurde tropfenweise zugegeben. 30 Minuten später wurde Methyliodid (0,95 ml, 15,0 mmol) zugegeben. Nach 40 Minuten wurde die Reaktion auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser gelöscht und dann mit Diethylether (250 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser (3×100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 2,8 g eines braunen Öls bereitzustellen. Dieses Material wurde unter Verwendung der Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie gereinigt, wobei mit 3:1 Hexan:Ethylacetat eluiert wurde, um 1,47 g 2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin als gelbes Öl bereitzustellen.

Teil B

[0066] 3-Chlorperoxybenzoësäure (0,44 g) wurde zu einer Lösung von 2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin (0,53 g) in Chloroform (20 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann mit Dichlormethan (20 ml) verdünnt, mit Natriumbicarbonat gewaschen, mit Wasser (3×100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der so erhaltene gelbe Feststoff wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, um 0,32 g 2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 128°C. Analyse: berechnet für $C_{12}H_{10}N_2OS$: % C, 62,59 % H, 4,38; % N, 12,16; festgestellt: % C, 62,59; % H, 4,27; % N, 12,12.

Beispiel 8

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



Teil A

[0067] Trichloracetylisocyanat (0,51 ml, 4,3 mmol) wurde zu einer Suspension von 2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,90 g, 3,9 mmol) in Dichlormethan (60 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann im Vakuum konzentriert, um 1,80 g N-(2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid als gelben Feststoff bereitzustellen.

Teil B

[0068] N-(2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid (0,40 g) wurde in einer Lösung von Ammoniak in Methanol (20 ml, 2 M) suspendiert und dann 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und dann getrocknet, um 0,19 g Rohprodukt bereitzustellen, welches aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert wurde, um 2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als gelbbraune Nadeln bereitzustellen, Schmelzpunkt 170–172°C. Analyse: berechnet für $C_{12}H_{11}N_3S$: % C, 62,85; % H, 4,83; % N, 18,32; festgestellt: % C, 62,58; % H, 4,78; % N, 18,08.

Beispiel 9

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

Alternative Synthese

Teil A

[0069] Propionylanhydrid (20 ml) wurde zu einer Suspension von 3-Amino-chinolin-4-thiol (15 g) in Propionsäure (100 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt und dann filtrierte.

riert, um einen Niederschlag zu entfernen. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (200 ml) aufgenommen, mit Natriumbicarbonat, dann mit Wasser gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde durch eine Schicht Kieselgel filtriert, wobei zuerst mit 1:1 Ethylacetat:Hexan und dann mit Ethylacetat eluiert wurde. Das Filtrat wurde verdampft, um 2,6 g 2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin als gelbes Öl bereitzustellen.

Teil B

[0070] Peressigsäure (7,4 ml, 32%) wurde zu einer Lösung von 2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin (5 g) in Ethylacetat (100 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Tage lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Hexan gewaschen und getrocknet, um 3,4 g 2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid bereitzustellen.

Teil C

[0071] Trichloracetylisocyanat (6,5 ml, 54 mmol) wurde zu einer Suspension von 2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (9,0 g, 39,1 mmol) in Dichlormethan (500 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann im Vakuum konzentriert, um rohes N-(2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid bereitzustellen. Dieses Material wurde zu einer Lösung von Ammoniak in Methanol (500 ml, 2 M) zugegeben und etwa 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit Natriumbicarbonat (2 × 150 ml), dann mit Wasser (3 × 150 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde aus 1,2-Dichlorethan umkristallisiert, um gelbbraune Nadeln bereitzustellen. Dieses Material wurde in Wasser suspendiert; ein Äquivalent konzentrierter Salzsäure wurde zugegeben, und das Gemisch wurde erwärmt, um die Feststoffe zu lösen. Die Lösung wurde mit Kohle behandelt und dann filtriert. Das Filtrat wurde abgekühlt und dann mit Natriumcarbonat basisch gemacht. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen und dann aus 1,2-Dichlorethan umkristallisiert, um 2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als gelbe Nadeln bereitzustellen, Schmelzpunkt 169–171°C. Analyse: berechnet für $C_{12}H_{11}N_3S$: % C, 62,85; % H, 4,83; % N, 18,32; festgestellt: % C, 62,79; % H, 4,86; % N, 18,22.

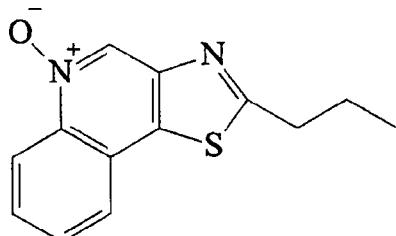
Beispiel 10

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

[0072] Konzentrierte Salzsäure (18,5 mmol) wurde zu einer Lösung von 2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin (4,25 g) in warmem Isopropanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss erhitzt, um das Volumen zu verringern und das Wasser zu entfernen. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und dann getrocknet, um 2-Ethylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin-Hydrochlorid als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 268–270°C. Analyse: berechnet für $C_{12}H_{11}N_3S \cdot HCl$: % C, 54,23; % H, 4,55; % N, 15,81; festgestellt: % C, 54,25; % H, 4,63; % N, 15,71.

Beispiel 11

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



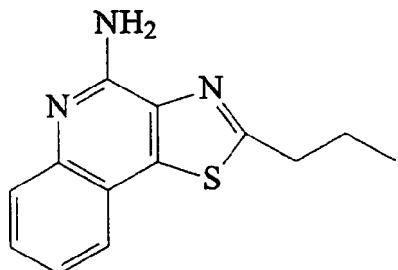
[0073] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 7 Teil A wurde 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin (2,50 g, 12,5 mmol) zuerst mit Lithiumdiisopropylamid und dann mit Ethyliodid umgesetzt, um 0,28 g 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin als gelben kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 54°C. Analyse: berechnet für $C_{13}H_{12}N_2S$: % C, 68,39; % H, 5,30; % N, 12,27; festgestellt: % C, 68,41; % H, 5,19; % N, 12,31.

Teil B

[0074] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 7 Teil B wurde 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin (1,05 g, 4,6 mmol) mit 3-Chlorperoxybenzoësäure oxidiert, um 0,65 g 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als gelben Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 123°C. Analyse: berechnet für $C_{13}H_{12}N_2OS$: % C, 63,91; % H, 4,95; % N, 11,47; festgestellt: % C, 63,53; % H, 4,88; % N, 11,44.

Beispiel 12

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



[0075] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 8 wurde 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,63 g) mit Trichloracetylisocyanat umgesetzt, und das so erhaltene Amidzwischenprodukt wurde mit einer Lösung von Ammoniak in Methanol hydrolysiert, um 0,22 g 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als weißen kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 140–142°C. Analyse: berechnet für $C_{13}H_{13}N_3S$: % C, 64,17; % H, 5,38; % N, 17,27; festgestellt: % C, 64,31; % H, 5,39; % N, 17,13.

Beispiel 13

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

Alternative Synthese

Teil A

[0076] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 9 Teil A wurde eine Suspension von 3-Aminochinolin-4-thiol (15 g) in Buttersäure mit Buttersäureanhydrid umgesetzt, um 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin als gelbes Öl bereitzustellen.

Teil B

[0077] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 9 Teil B wurde 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin (46 g) mit Peressigsäure oxidiert, um 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als gelben kristallinen Feststoff bereitzustellen.

Teil C

[0078] Ammoniumhydroxid (50 ml) wurde zu einer Lösung von 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (20 g) in Chloroform (500 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Eisbad abgekühlt, und dann wurde eine Lösung von Tosylchlorid (16 g) in Chloroform tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und dann mit zusätzlichem Chloroform und Wasser verdünnt. Die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde aus 1,2-Dichlorehthan umkristallisiert, um 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als gelbbraunen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 140–142°C. Analyse: berechnet für $C_{13}H_{13}N_3S$: % C, 64,17; % H, 5,38; % N, 17,27; festgestellt: % C, 64,10; % H, 5,47; % N, 17,29.

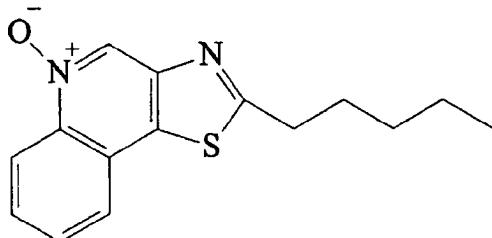
Beispiel 14

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

[0079] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 10 wurde 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,75 g) mit 1 Äquivalent konzentrierter Salzsäure umgesetzt, um 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin-Hydrochlorid als gebrochen weißen kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 234–237°C. Analyse: berechnet für $C_{13}H_{13}N_3S \cdot HCl$: % C, 55,81; % H, 5,04; % N, 15,02; festgestellt: % C, 55,86; % H, 5,02; % N, 14,99.

Beispiel 15

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



Teil A

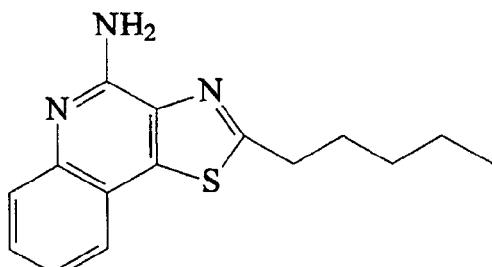
[0080] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 7 Teil A wurde 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin (2,0 g, 10 mmol) zuerst mit Lithiumdiisopropylamid (5,5 ml, 2 M in Benzol) und dann mit 1-Iodbutan (1,8 ml) umgesetzt, um 1,1 g 2-Pentylthiazolo[4,5-c]chinolin als gelben Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 62–64°C.

Teil B

[0081] Peressigsäure (1,50 ml, 32% in Essigsäure) wurde zu einer Suspension von 2-Pentylthiazolo[4,5-c]chinolin (1,25 g) in Methylacetat (50 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen, und es wurde dann mit Dichlormethan verdünnt und zuerst mit Natriumbicarbonat und dann mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 1,20 g eines hellgelben Feststoffs bereitzustellen. Dieses Material wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, um 0,90 g 2-Pentylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als weißen kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 142–144°C. Analyse: berechnet für $C_{15}H_{16}N_2OS$: % C, 66,14; % H, 5,92; % N, 10,19; festgestellt: % C, 65,63; % H, 5,83; % N, 10,28.

Beispiel 16

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

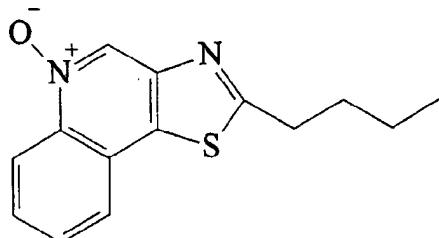


[0082] Trichloracetylisocyanat (0,51 ml) wurde zu einer Lösung von 2-Pentylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,78 g) in Dichlormethan (50 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Umgebungstemperatur etwa 75 Minuten lang gerührt und dann im Vakuum konzentriert, um rohes N-(2-Pentylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid bereitzustellen. Das Amid wurde mit einer Lösung von Ammoniak in Methanol (40 ml, 2 M) vereinigt. Dichlormethan wurde zugegeben, um alles Material in Lösung zu bringen. Als die Umsetzung beendet

war, wie durch Dünnschichtchromatographie angezeigt, wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan und Natriumbicarbonat gemischt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natriumbicarbonat, dann mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um einen weißen Feststoff bereitzustellen. Dieses Material wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, um 2-Pentylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als gebrochen weißen kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 119–121°C. Analyse: berechnet für $C_{15}H_{17}N_3S$: % C, 66,39; % H, 6,31; % N, 15,48; festgestellt: % C, 66,21; % H, 6,35; % N, 15,39.

Beispiel 17

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



Teil A

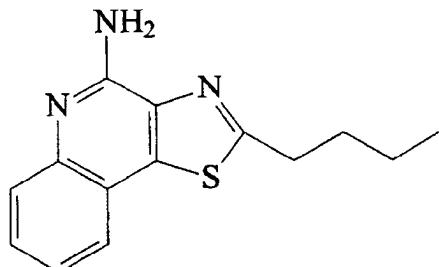
[0083] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 7 Teil A wurde 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin (2,50 g, 12,5 mmol) zuerst mit Lithiumdiisopropylamid (7,0 ml, 2 M in Benzol) und dann mit 1-Iodpropan (3,0 g) umgesetzt, um 1,19 g 2-Butylthiazolo[4,5-c]chinolin als gelbes Öl bereitzustellen.

Teil B

[0084] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 15 Teil B wurde 2-Butylthiazolo[4,5-c]chinolin (1,33 g) mit Peressigsäure oxidiert, um 0,5 g 2-Butylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 133–135°C.

Beispiel 18

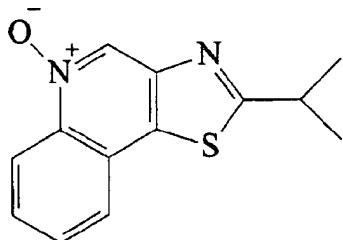
2-Butylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



[0085] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 16 wurde 2-Butylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,50 g) zum Amid umgewandelt und dann hydrolysiert, um 0,25 g 2-Butylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als gelben kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 149–151°C. Analyse: berechnet für $C_{14}H_{15}N_3S$: % C, 65,34; % H, 5,87; % N, 16,33; festgestellt: % C, 64,88; % H, 5,84; % N, 16,03.

Beispiel 19

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



Teil A

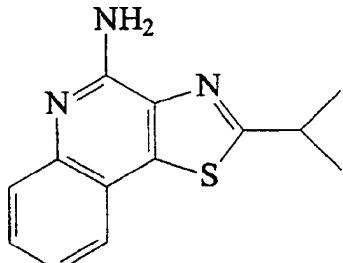
[0086] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 7 Teil A wurde 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin (1,50 g, 7,5 mmol) zuerst mit Lithiumdiisopropylamid (15,0 ml, 2 M in Benzol) und dann mit Methyliodid (2,4 ml) umgesetzt, um 0,97 g 2-(1-Methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin als gelbes Öl bereitzustellen.

Teil B

[0087] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 15 Teil B wurde 2-(1-Methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin (0,95 g) mit Peressigsäure oxidiert, um 0,84 g 2-(1-Methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als gelben Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 161–162°C.

Beispiel 20

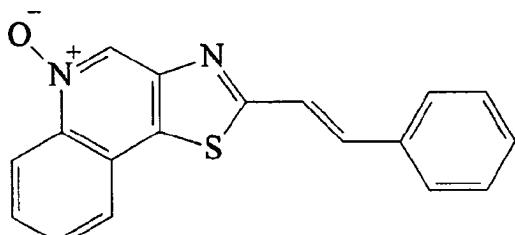
2-(1-Methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



[0088] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 16 wurde 2-(1-Methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,84 g) zum Amid umgewandelt und dann hydrolysiert, um 0,16 g 2-(1-Methylethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als gelbe Nadeln bereitzustellen, Schmelzpunkt 163–165°C. Analyse: berechnet für C₁₃H₁₃N₃S: % C, 64,17; % H, 5,38; % N, 17,27; festgestellt: % C, 63,49; % H, 5,36; % N, 17,09.

Beispiel 21

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



Teil A

[0089] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 7 Teil A wurde 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin (5,0 g, 25 mmol) zuerst mit Lithiumdiisopropylamid (15,0 ml, 2 M in Benzol) und dann mit Benzaldehyd (3,8 ml) umgesetzt, um 5,3 g 1-Phenyl-2-thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl-1-ethanol als Feststoff bereitzustellen,

Schmelzpunkt 147–148°C.

Teil B

[0090] Konzentrierte Salzsäure wurde tropfenweise zu einer Suspension von 1-Phenyl-2-thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl-1-ethanol (2,16 g) in Wasser (40 ml) zugegeben, bis sich der gesamte Feststoff gelöst hatte. Das Reaktionsgemisch wurde während der Zugabe auf einem Dampfbad erwärmt; das Erwärmen wurde fortgesetzt, bis die Analyse durch Dünnschichtchromatographie anzeigen, dass sich das gesamte Ausgangsmaterial umgesetzt hatte. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen und es bildete sich ein Niederschlag. Das Reaktionsgemisch wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert. Dichlormethan wurde unter Rühren zugegeben, bis der gesamte Niederschlag in Lösung war.

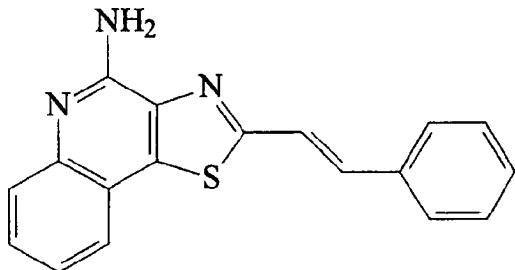
[0091] Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 2,2 g eines grünen Feststoffs bereitzustellen. Dieses Material wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, um 1,55 g 2-(2-Phenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin als grünen kristallinen Feststoff bereitzustellen. Analyse: berechnet für: $C_{18}H_{12}N_2S$: % C, 74,97; % H, 4,19; % N, 9,71; festgestellt: % C, 74,89; % H, 4,17; % N, 9,72.

Teil C

[0092] Peressigsäure (1,32 ml, 32% in Essigsäure) wurde zu einer Suspension von 2-(2-Phenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin (1,20 g) in Methylacetat (50 ml) zugegeben. Es bildete sich ein Niederschlag. Ethanol wurde zum Reaktionsgemisch zugegeben, bis der gesamte Niederschlag gelöst war. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, getrocknet und dann aus Methanol/Dichloromethan umkristallisiert, um 2-(2-Phenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als gelben Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 268–270°C. Analyse: berechnet für: $C_{18}H_{12}N_2OS$: % C, 71,03; % H, 3,97; % N, 9,20; festgestellt: % C, 69,94; % H, 3,87; % N, 9,05.

Beispiel 22

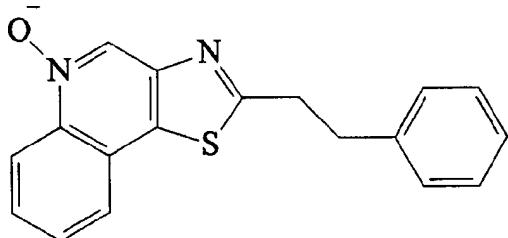
2-(2-Phenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



[0093] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 16 wurde 2-(2-Phenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,67 g) zum Trichloracetamid umgewandelt, dann hydrolysiert, um 0,43 g 2-(2-Phenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als gelben kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 239–241°C. Analyse: berechnet für $C_{18}H_{13}N_3S$: % C, 71,26; % H, 4,32; % N, 13,85; festgestellt: % C, 70,73; % H, 4,15; % N, 13,68.

Beispiel 23

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



Teil A

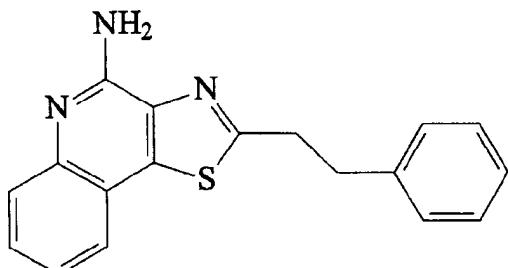
[0094] Eine kleine Menge eines Katalysators (5% Palladium auf Aktivkohle) wurde zu einer Suspension von 2-(2-Phenyl-1-ethenyl)thiazolo[4,5-c]chinolin (1,16 g, Beispiel 21 Teil B) in Essigsäure (200 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 1 Tag lang in einer Parr-Bombe unter einer 50 psi Wasserstoffatmosphäre (3,5 kg/cm²) reduziert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst, mit Natriumbicarbonat, dann mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 0,88 g 2-(2-Phenyl-1-ethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin als ölichen Feststoff bereitzustellen.

Teil B

[0095] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 15 Teil B wurde 2-Phenylethylthiazolo[4,5-c]chinolin (0,90 g) mit Peressigsäure oxidiert, um 0,63 g 2-(2-Phenyl-1-ethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als orangen kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 165–169°C. Analyse: berechnet für C₁₈H₁₄N₂OS: % C, 70,56; % H, 4,60; % N, 9,14; festgestellt: % C, 69,59; % H, 4,50; % N, 9,04.

Beispiel 24

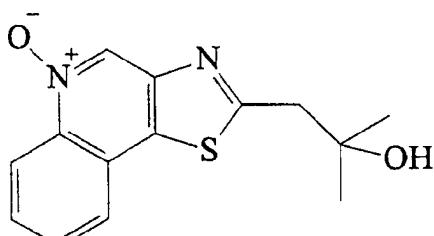
2-(2-Phenyl-1-ethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



[0096] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 16 wurde 2-(2-Phenyl-1-ethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,63 g) zum Trichloracetamid umgewandelt, dann hydrolysiert, um 0,21 g 2-(2-Phenyl-1-ethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als gelben kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 158–159°C. Analyse: berechnet für C₁₈H₁₅N₃S: % C, 70,79; % H, 4,95; % N, 13,75; festgestellt: % C, 70,29; % H, 4,90; % N, 13,66.

Beispiel 25

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



Teil A

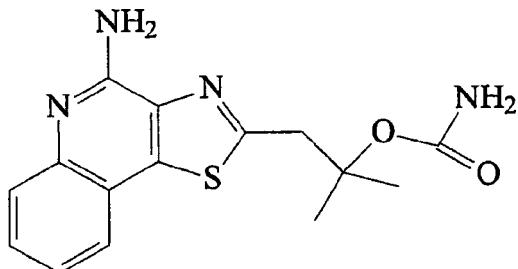
[0097] Unter Argonatmosphäre wurde wasserfreies Tetrahydrofuran (150 ml) in einen getrockneten Kolben gegeben, der 2-Methylthiazolo[4,5-c]chinolin (8,40 g) enthielt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Trockeneisbad auf -78°C abgekühlt. Lithiumdiisopropylamid (23 ml, 2,0 M in Benzol) wurde tropfenweise zugegeben. Nach etwa 50 Minuten wurde Aceton (5 ml) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C erwärmt. Nach mehreren Stunden wurde die Umsetzung mit Wasser gelöscht, mit Chloroform verdünnt und dann mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Wasser (200 ml) suspendiert, und das Gemisch wurde erwärmt. Salzsäure (6 N) wurde langsam zugegeben, bis der gesamte Feststoff gelöst war. Kohle wurde zugegeben, und das Gemisch wurde unter Rühren etwa 5 Minuten lang erwärmt. Das Gemisch wurde filtriert, um die Kohle zu entfernen. Das Filtrat wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert und dann mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde mehrere Male mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 8,0 g eines hellbraunen Feststoffs bereitzustellen. Dieses Material wurde aus Dichlormethan/Hexanen umkristallisiert, um 5,0 g 2-Methyl-1-(thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-2-propanol als gelben kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 155–157°C. Analyse: berechnet für C₁₄H₁₄N₂OS: % C, 65,08; % H, 5,46; % N, 10,84; festgestellt: % C, 64,97; % H, 5,33; % N, 10,90.

Teil B

[0098] Peressigsäure (4,8 ml, 32% in Essigsäure) wurde zu einer Suspension von 2-Methyl-1-(thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-2-propanol (3,0 g) in Methylacetat (200 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt, auf Umgebungstemperatur abgekühlt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und dann mit Natriumbicarbonat vereinigt und kräftig gerührt. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und dann in Methanol/Dichloromethan gelöst. Diese Lösung wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan vereinigt und dann filtriert, um ungelöstes Material zu entfernen. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, um 2,6 g des gewünschten N-Oxids bereitzustellen. Ein kleiner Teil (0,2 g) wurde aus Methanol/Wasser umkristallisiert, um 2-Methyl-1-(thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-2-propanol-5N-oxid als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 187–189°C. Analyse: berechnet für C₁₄H₁₄N₂O₂S·1/3H₂O: % C, 59,98; % H, 5,27; % N, 9,99; festgestellt: % C, 60,09; % H, 5,03; % N, 10,00.

Beispiel 26

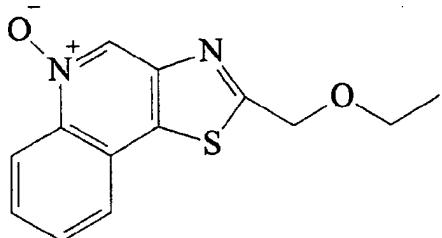
2-(4-Aminothiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-1,1-dimethylethylcarbamat



[0099] Trichloracetylisocyanat (3,2 ml) wurde zu einer Lösung von 2-Methyl-1-(thiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-2-propanol-5N-oxid (2,4 g) in Dichlormethan (250 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von Ammoniak in Methanol (150 ml, 2 M) 2 Stunden lang gerührt. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Dichlormethan und Ethylacetat suspendiert und dann mit Natriumbicarbonat gewaschen. Das ungelöste Material wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen, mit Dichlormethan gewaschen und dann aus Methanol/Dichloromethan umkristallisiert, um 1,6 g 2-(4-Aminothiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-1,1-dimethylethylcarbamat als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 222–223°C. Analyse: berechnet für C₁₅H₁₆N₄O₂S: % C, 56,94; % H, 5,09; % N, 17,70; festgestellt: % C, 56,71; % H, 5,08; % N, 17,52.

Beispiel 27

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



Teil A

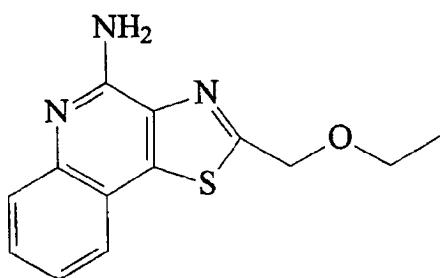
[0100] Ethoxyacetylchlorid (6 ml, 53,8 mmol) wurde zu einer Suspension von 3-Aminochinolin-4-thiol (4,6 g, 26,1 mmol) in Ethoxyessigsäure (50 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf 60°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, um einen Teil der Ethoxyessigsäure zu entfernen. Der Rückstand wurde mit Wasser (100 ml) vereinigt, und es bildete sich ein Niederschlag. Das Gemisch wurde mit 50% Natriumhydroxid basisch gemacht. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet, um 2-(Ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin als voluminösen grünen Feststoff bereitzustellen.

Teil B

[0101] Peressigsäure (1,0 ml, 32% in Essigsäure) wurde zu einer Lösung von 2-(Ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin (1,0 g) in Ethanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Woche lang bei Umgebungs-temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert und dann mit Heptan azeotrop destilliert, um die Essigsäure zu entfernen. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst, mit Natriumbicarbonat gewaschen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert, um 2-(Ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als gelben kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 138–140°C. Analyse: berechnet für C₁₃H₁₂N₂O₂S: % C, 59,98; % H, 4,65; % N, 10,76; festgestellt: % C, 59,85; % H, 4,66; % N, 10,71.

Beispiel 28

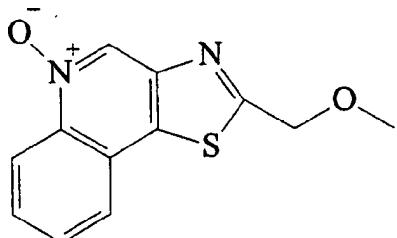
2-(Ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



[0102] Trichloracetylisocyanat (0,7 ml) wurde zu einer Lösung von 2-(Ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (1,0 g) in Dichlormethan (50 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann im Vakuum konzentriert, um N-(2-(Ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid bereitzustellen. Das Amid wurde in Methanol aufgenommen und dann mit 1 Äquivalent Natriummethoxid vereinigt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Die Umsetzung wurde unter Verwendung von 2 g N-Oxid ein zweites Mal durchgeführt. Die Produkte wurden vereinigt und aus Isopropanol umkristallisiert, um 2,25 g 2-(Ethoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als hellgelbe Nadeln bereitzustellen, Schmelzpunkt 149–151°C. Analyse: berechnet für C₁₃H₁₃N₃OS: % C, 60,21; % H, 5,05; % N, 16,20; festgestellt: % C, 59,86; % H, 4,97; % N, 16,16.

Beispiel 29

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



Teil A

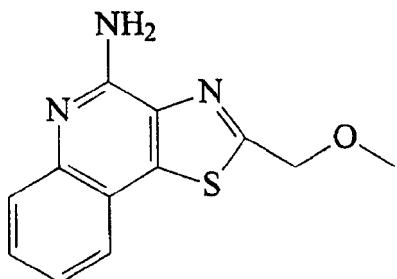
[0103] Methoxyacetylchlorid (1,8 ml) wurde zu einem Gemisch von 3-Aminochinolin-4-thiol (2,8 g) in Methoxyessigsäure (15 ml) zugegeben. Die Umsetzung wurde 1 Stunde lang auf etwa 140°C erwärmt und dann auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer kleinen Menge Wasser verdünnt, mit 10% Natriumhydroxid basisch gemacht und dann mit Dichlormethan (300 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde mit Natriumbicarbonat gewaschen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um ein Rohprodukt als dunkles Öl bereitzustellen. Das Öl wurde in Dichlormethan gelöst und dann auf eine Schicht Kieselgel aufgetragen. Das Kieselgel wurde mit 1:1 Hexan:Ethylacetat eluiert. Das Elutionsmittel wurde im Vakuum konzentriert, um 2,3 g 2-(Methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin als orangen Feststoff bereitzustellen.

Teil B

[0104] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 27 Teil B wurde 2-(Methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin (1,7 g) oxidiert, um 1,8 g 2-(Methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als gelbe Nadeln bereitzustellen, Schmelzpunkt 151–153°C. Analyse: berechnet für C₁₂H₁₀N₂OS: % C, 58,52; % H, 4,09; % N, 11,37; festgestellt: % C, 57,95; % H, 3,98; % N, 11,3.

Beispiel 30

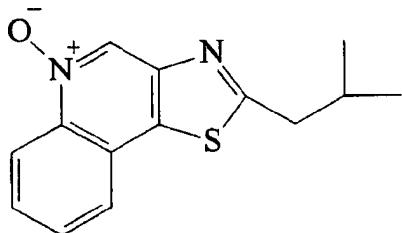
2-(Methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



[0105] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 28 wurde 2-(Methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (1,3 g) umgesetzt, um das Trichloracetamid zu erzeugen, und dann hydrolysiert, um 2-(Methoxymethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als hellgelbe Nadeln bereitzustellen, Schmelzpunkt 183–185°C. Analyse: berechnet für C₁₂H₁₁N₃OS: % C, 58,76; % H, 4,52; % N, 17,13; festgestellt: % C, 58,69; % H, 4,34; % N, 17,14.

Beispiel 31

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



Teil A

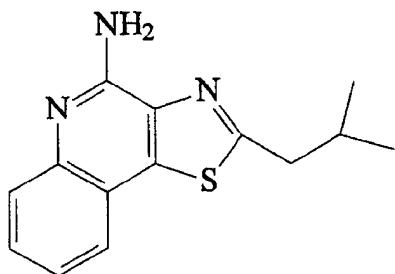
[0106] 3-Aminochinolin-4-thiol (4,6 g) wurde zu Polyphosphorsäure (80 g) zugegeben. Isovaleriansäure (3,5 ml) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang auf 140°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch aus Eis und Wasser (300 ml) gegossen. Das Gemisch wurde durch eine Schicht Celite®-Filtrierhilfe filtriert, um einiges unlösliches Material zu entfernen. Das Filtrat wurde während des Abkühlens mit Eis mit 50% Natriumhydroxid alkalisch gemacht und dann mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um ein Öl bereitzustellen. Das Öl wurde in Dichlormethan gelöst und dann auf eine Schicht Kieselgel aufgetragen und mit 1:1 Ethylacetat:Hexanen eluiert. Das Elutionsmittel wurde im Vakuum konzentriert, um 2-(2-Methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin bereitzustellen.

Teil B

[0107] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 27 Teil B wurde 2-(2-Methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin (5,2 g) oxidiert, um 2,5 g 2-(2-Methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als gelben Feststoff bereitzustellen.

Beispiel 32

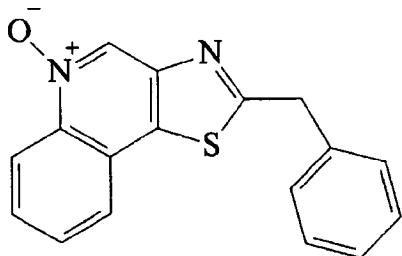
2-(2-Methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



[0108] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 28 wurde 2-(2-Methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (2,5 g) umgesetzt, um das Trichloracetamid zu erzeugen und dann hydrolysiert, um 2-(2-Methylpropyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als hellgelbe Plättchen bereitzustellen, Schmelzpunkt 123–125°C. Analyse: berechnet für C₁₄H₁₅N₃S: % C, 65,34; % H, 5,87; % N, 16,33; festgestellt: % C, 64,87; % H, 5,79; % N, 16,18.

Beispiel 33

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



Teil A

[0109] Thionylchlorid (1,5 g) wurde tropfenweise zu einer abgekühlten Lösung von Phenylessigsäure (2 g) in Dichlormethan (10 ml) zugegeben. Dieses Gemisch wurde 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur röhren gelassen, um eine Lösung bereitzustellen, die Phenylacetylchlorid enthält. Triethylamin (4,3 ml) wurde zu einer Suspension von 3-Aminochinolin-4-ol in Dichlormethan (10 ml) zugegeben und das so erhaltene Gemisch wurde in einem Eisbad abgekühlt. Die Phenylacetylchloridlösung wurde tropfenweise zum abgekühlten Gemisch zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur röhren gelassen. Der so erhaltene dicke ölige Niederschlag wurde mit Wasser (10 ml) verdünnt und dann 1 Stunde lang schnell gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert. Dünnschichtchromatographie zeigte, dass sowohl der isolierte Feststoff als auch das Filtrat das gewünschte Produkt enthielten. Das Filtrat wurde mit Dichlormethan und Wasser verdünnt. Die Dichlormethanphase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit dem vorher isolierten Feststoff vereinigt und aus 80:20 Isopropanol:Wasser umkristallisiert, um 1,3 g N-(4-Hydroxychinolin-3-yl)phenylacetamid als Nadeln bereitzustellen, Schmelzpunkt 253–255°C. Analyse: berechnet für: C₁₇H₁₄N₂O₂: % C, 73,37; % H, 5,07; % N, 10,07; festgestellt: % C, 73,16; % H, 5,03; % N, 10,07.

Teil B

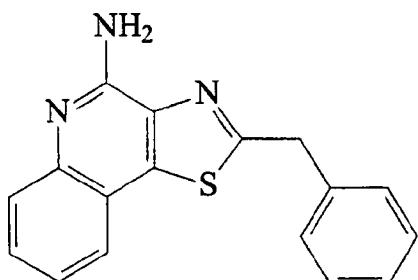
[0110] Phosphorpentasulfid (1,6 g) wurde zu einer Suspension von N-(4-Hydroxychinolin-3-yl)phenylacetamid (1,0 g) in Pyridin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss erhitzt, bis die Umsetzung beendet war. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert und dann mit Wasser azeotrop destilliert, um das meiste Pyridin zu entfernen. Der Rückstand wurde mit Wasser vereinigt, mit Natriumcarbonat neutralisiert und dann mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 2-Benzylthiazolo[4,5-c]chinolin als Feststoff bereitzustellen.

Teil C

[0111] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 27 Teil B wurde 2-Benzylthiazolo[4,5-c]chinolin (3,3 g) oxidiert, um 2,1 g 2-Benzylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als gelben Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 185–186°C. Analyse: berechnet für C₁₇H₁₂N₂OS: % C, 69,84; % H, 4,14; % N, 9,58; festgestellt: % C, 69,51; % H, 4,06; % N, 9,55.

Beispiel 34

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

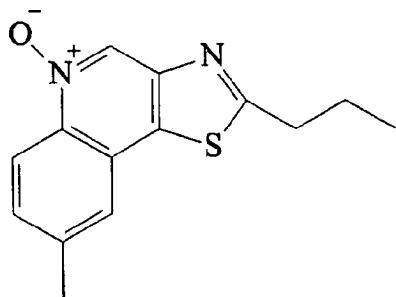


[0112] Trichloracetylisocyanat (1,2 ml, 10,3 mmol) wurde zu einer Lösung von 2-Benzylthiazolo[4,5-c]chino-

lin-5N-oxid (2,0 g, 6,8 mmol) in Dichlormethan (100 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann konzentriert, um rohes N-(2-Benzylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid bereitzustellen. Das Amid wurde in Methanol gelöst. Natriummethoxid (1 Äquivalent) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Dampfbad 30 Minuten lang erwärmt und dann auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und dann in einem Gemisch aus Methanol und Isopropanol suspendiert. Salzsäure (1 Äquivalent) wurde zugegeben und der gesamte Feststoff löste sich sofort. Ein weißer Feststoff kristallisierte aus. Dieses Material wurde durch Filtration isoliert, mit Isopropanol gewaschen und dann getrocknet, um 1,5 g 2-Benzylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin-Hydrochlorid, bereitzustellen. Schmelzpunkt 152–155°C. Analyse: berechnet für: C₁₇H₁₃N₃S·HCl: % C, 62,28; % H, 4,30; % N, 12,82; festgestellt: % C, 62,05; % H, 4,23; % N, 12,82.

Beispiel 35

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



Teil A

[0113] Ein Katalysator (0,10 g von 10% Platin auf Kohlenstoff) wurde zu einer Lösung von 6-Methyl-3-nitro-chinolin-4-ol (1 g) in Ethanol (25 ml) und Ammoniumhydroxid (0,5 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde in einer Parr-Bombe bei Umgebungstemperatur unter Wasserstoffatmosphäre reduziert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen, und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Wasser vereinigt und erwärmt. Salzsäure wurde tropfenweise zugegeben, bis sich der gesamte Feststoff gelöst hatte. Aktivkohle wurde zur Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde filtriert. Salzsäure (2 ml, 12 N) wurde zum Filtrat zugegeben. Diese Umkristallisation wurde dreimal durchgeführt, um 0,50 g 3-Amino-6-methylchinolin-4-ol-Hydrochlorid bereitzustellen, Schmelzpunkt > 310°C. Analyse: berechnet für C₁₀H₁₀N₂O·HCl: % C, 57,02; % H, 5,26; % N, 13,30; festgestellt: % C, 56,92; % H, 5,16; % N, 13,24.

Teil B

[0114] Triethylamin (11,46 ml) wurde zu einer Suspension von 3-Amino-6-methylchinolin-4-ol-Hydrochlorid in Dichlormethan (400 ml) zugegeben. Butyrylchlorid (4,46 ml) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten lang auf einem Dampfbad erwärmt. Die Lösung wurde mit Natriumbicarbonat verdünnt und dann filtriert. Das Filtrat wurde mit Bicarbonat gewaschen und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert, um 3-Butyramido-6-methylchinolin-4-ol-Hemihydrat als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 274–277°C. Analyse: berechnet für C₁₄H₁₆N₂O₂·½H₂O: % C, 66,39; % H, 6,76; % N, 11,06; festgestellt: % C, 66,56; % H, 6,46; % N, 11,03.

Teil C

[0115] Phosphorpentasulfid (12,9 g) wurde zu einem Gemisch aus 3-Butyramido-6-methylchinolin-4-ol-Hemihydrat (7,12 g) in Pyridin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 90 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt, mit einem Gemisch aus Eis und Natriumcarbonat vereinigt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Toluol verdünnt und dann im Vakuum konzentriert, um einen rohen Feststoff bereitzustellen. Dieses Material wurde unter Verwendung der Säulenchromatographie gereinigt, wobei mit 20% Dichlormethan in Ethylacetat eluiert wurde, um 8-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin als gelben Feststoff bereitzustellen.

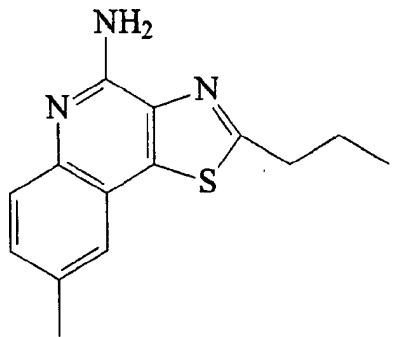
Teil D

[0116] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 7 Teil B wurde 8-Methyl-2-propylthiazolo-

lo[4,5-c]chinolin (4,0 g) unter Verwendung von 3-Chlorperoxybenzoësäure oxidiert, um 4,19 g Rohprodukt bereitzustellen, welches aus Isopropanol umkristallisiert wurde, um 2,0 g 8-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 143–145°C. Analyse: berechnet für $C_{14}H_{14}N_2OS$: % C, 65,09; % H, 5,46; % N, 10,84; festgestellt: % C, 64,86; % H, 5,40; % N, 10,88.

Beispiel 36

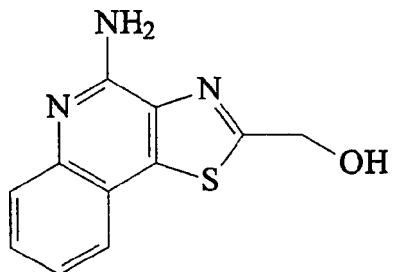
8-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



[0117] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 28 wurde 8-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid zu N-(8-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid umgewandelt und dann hydrolysiert, um 1,32 g 8-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 147–149°C. Analyse: berechnet für $C_{14}H_{15}N_3S$: % C, 63,54; % H, 5,87; % N, 16,33; festgestellt: % C, 64,97; % H, 5,76; % N, 16,25.

Beispiel 37

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



Teil A

[0118] Triethylamin (7,3 ml) wurde zu einer Suspension von 3-Aminochinolin-4-ol (5 g) in Dichlormethan (50 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde in einem Eisbad abgekühlt, und dann wurde Acetoxyacetylchlorid (3 ml) tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Der so erhaltene dicke Niederschlag wurde mit Wasser (10 ml) verdünnt, 20 Minuten lang schnell gerührt und dann durch Filtration isoliert. Dünnschichtchromatographie zeigte an, dass sowohl der Feststoff als auch das Filtrat das gewünschte Produkt enthielten. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Wasser gemischt und dann filtriert. Die vereinigten Feststoffe wurden aus 80:20 Isopropanol:Wasser umkristallisiert, um N-(4-Hydroxychinolin-3-yl)acetoxyacetamid bereitzustellen. Schmelzpunkt 224–225°C.

Teil B

[0119] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 33 Teil B wurde N-(4-Hydroxychinolin-3-yl)acetoxyacetamid (5,3 g) mit Phosphorpentasulfid umgesetzt, um 2,9 g thiazolo[4,5-c]chinolin-2-ylmethylacetat als Feststoff bereitzustellen.

Teil C

[0120] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 27 Teil B wurde thiazolo[4,5-c]chinolin-

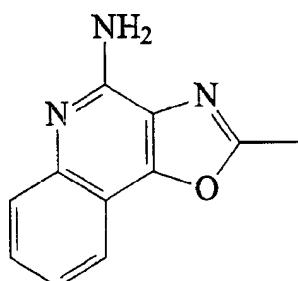
lin-2-ylmethylacetat (2,8 g) mit Peressigsäure oxidiert, um Thiazolo[4,5-c]chinolin-2-ylmethylacetat-5N-oxid als gelbbraunen kristallinen Feststoff bereitzustellen.

Teil D

[0121] Trichloracetylisocyanat (0,65 ml) wurde zu einer Lösung von Thiazolo[4,5-c]chinolin-2-ylmethylacetat-5N-oxid (1,0 g) in Dichlormethan (50 ml) zugegeben. Die Umsetzung wurde 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst. Natriummethoxid (1 Äquivalent) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und getrocknet, um 0,68 g (4-Aminothiazolo[4,5-c]chinolin-2-yl)-methanol als weißen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 247–249°C. Analyse: berechnet für $C_{11}H_9N_3OS$: % C, 57,13; % H, 3,92; % N, 18,17; festgestellt: % C, 56,85; % H, 3,96; % N, 17,83.

Beispiel 38

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



Teil A

[0122] 3-Aminochinolin-4-ol (6 g) wurde mit Essigsäureanhydrid (8 Äquivalente) unter Rückfluss erhitzt, bis die Analyse nach Dünnschichtchromatographie anzeigen, dass die Umsetzung beendet war. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, mit Eis und Wasser verdünnt, mit 10% Natriumhydroxid basisch gemacht und dann mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, eluiert mit Methanol/Ethylacetat) gereinigt, um 5,1 g 2-Methyloxazolo[4,5-c]chinolin bereitzustellen.

Teil B

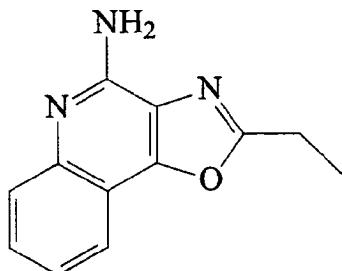
[0123] Ein Gemisch aus 2-Methyloxazolo[4,5-c]chinolin (5,0 g), Peressigsäure (5 Äquivalente) und Ethanol wurde bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach 2 Stunden wurde mehr Peressigsäure (2 Äquivalente) zugegeben und das Rühren wurde 3 weitere Stunden lang fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Heptan azeotrop destilliert, um 4,2 g 2-Methyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid bereitzustellen.

Teil C

[0124] Trichloracetylisocyanat (3,6 ml) wurde langsam zu einem abgekühlten Gemisch aus 2-Methyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (4,0 g) und Dichlormethan zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mehrere Stunden lang gerührt und dann im Vakuum konzentriert, um rohes N-(2-Methyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid bereitzustellen. Dieses Material wurde mit einer Lösung von Ammoniak in Methanol (2 M) vereinigt und 1 Stunde lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, mit Wasser verdünnt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, eluiert mit Ethylacetat/Hexan) gereinigt, um 1,2 g 2-Methyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 195–197°C. Analyse: berechnet für $C_{11}H_9N_3O$: % C, 66,32; % H, 4,55; % N, 21,09; festgestellt: % C, 65,96; % H, 4,44; % N, 20,68.

Beispiel 39

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



[0125] 3-Aminochinolin-4-ol-Hydrochlorid (6 g) wurde mit Propionsäureanhydrid (8 Äquivalente) unter Rückfluss erhitzt, bis die Analyse durch Dünnschichtchromatographie anzeigen, dass die Umsetzung beendet war. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, mit Eis und Wasser verdünnt, mit 10% Natriumhydroxid basisch gemacht und dann mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, eluiert mit Methanol/Ethylacetat) gereinigt, um 4,0 g 2-Ethyloxazolo[4,5-c]chinolin bereitzustellen.

Teil B

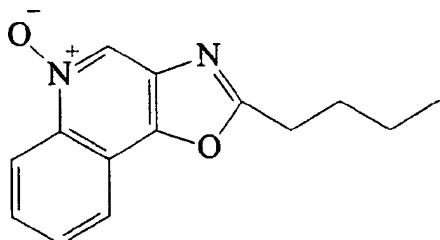
[0126] 2-Ethyloxazolo[4,5-c]chinolin (3,5 g), Peressigsäure (4,5 ml, 32% in Essigsäure) und Methylacetat (40 ml) wurden vereinigt und mehrere Stunden lang auf 50°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Hexan aufgeschlämmt und dann filtriert, um 2,5 g 2-Ethyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als Feststoff bereitzustellen.

Teil C

[0127] Trichloracetylisocyanat (2 ml) wurde langsam zu einem abgekühlten Gemisch aus 2-Ethyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (2,5 g) und Dichlormethan zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mehrere Stunden lang gerührt und dann im Vakuum konzentriert, um rohes N-(2-Ethyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid bereitzustellen. Dieses Material wurde mit einer Lösung von Ammoniak in Methanol (2 M) vereinigt und 1 Stunde lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, mit Wasser verdünnt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, eluiert mit Ethylacetat/Hexan) gereinigt, um 2-Ethyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 175–178°C. Analyse: berechnet für $C_{12}H_{11}N_3O$: % C, 67,59; % H, 5,20; % N, 19,71; festgestellt: % C, 67,19; % H, 4,86; % N, 20,43.

Beispiel 40

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



Teil A

[0128] 3-Aminochinolin-4-ol-Hydrochlorid (1,97 g, 10,0 mmol), Triethylamin (1,01 g, 10,1 mmol) und Valeriansäureanhydrid (9,3 g, 50,0 mmol) wurden vereinigt und dann 18 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und dann auf Eis gegossen. Das Gemisch wurde mit 10% Natriumhydroxid auf pH 12 eingestellt. Das Gemisch wurde gerührt, bis das gesamte Eis geschmolzen

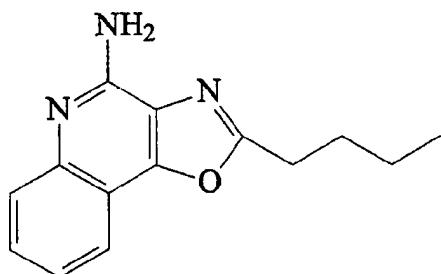
war, und dann wurde es mit Diethylether extrahiert. Die Etherextrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um einen gelbbraunen Feststoff bereitzustellen. Dieses Material wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt, wobei mit 3:2 Ethylacetat:Dichlormethan eluiert wurde, um 1,45 g 2-Butyloxazolo[4,5-c]chinolin bereitzustellen.

Teil B

[0129] Peressigsäure (1,6 g, 6,8 mmol, 32% in Essigsäure) wurde unter Rühren zu einer Lösung von 2-Butyloxazolo[4,5-c]chinolin (1,4 g, 6,2 mmol) in Ethanol (50 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Umgebungstemperatur 3 Tage lang gerührt und dann mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung gelöscht. Die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde im Vakuum konzentriert, um einen gelbbraunen Feststoff bereitzustellen. Dieses Material wurde mit Diethylether aufgeschlämmt und dann filtriert, um 0,6 g 2-Butyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid bereitzustellen, Schmelzpunkt 120–121°C. Analyse: berechnet für $C_{14}H_{14}N_2O_2$: % C, 69,41; % H, 5,82; % N, 11,56; festgestellt: % C, 69,22; % H, 5,76; % N, 11,59.

Beispiel 41

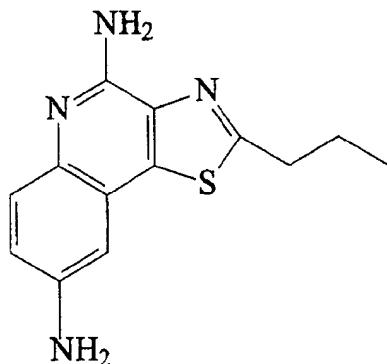
2-Butyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



[0130] Unter Stickstoffatmosphäre wurde Trichloracetylisocyanat (0,6 g, 3,40 mmol) unter Rühren zu einer Lösung von 2-Butyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,55 g, 2,27 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gehalten und dann im Vakuum konzentriert, um rohes N-(2-Butyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid als Öl bereitzustellen. Das Öl wurde in Methanol (25 ml) aufgenommen. Natriummethoxid (0,49 g, 25%, 2,27 mmol) wurde zur Lösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die Ethylacetatphase wurde im Vakuum konzentriert, um einen orangen Feststoff bereitzustellen. Dieses Material wurde zweimal unter Verwendung der Flash-Chromatographie gereinigt, wobei das erste Mal mit Ethylacetat und das zweite Mal mit 30% Dichlormethan in Ethylacetat eluiert wurde, um 0,15 g 2-Butyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen, Schmelzpunkt 96–98°C. Analyse: berechnet für $C_{14}H_{15}N_3O$: % C, 69,69; % H, 6,27; % N, 17,41; festgestellt: % C, 69,23; % H, 6,06; % N, 17,07.

Beispiel 42

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



Teil A

[0131] Kaliumnitrat (0,46 g, 4,52 mmol) wurde zu einer Lösung von 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin (1

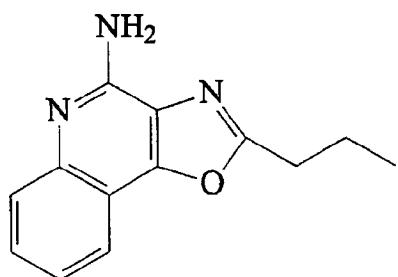
g, 4,11 mmol, Beispiel 12) in Schwefelsäure (10 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt, dann auf Eis gegossen, mit Ammoniumhydroxid (150 ml) neutralisiert (pH = 7) und dann mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Natriumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 1 g eines gelben Feststoffs bereitzustellen. Dieses Material wurde aus Isopropanol/Wasser umkristallisiert, um 0,84 g 8-Nitro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin als gelben Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 228–230°C. Analyse: berechnet für $C_{13}H_{12}N_4O_2S$: % C, 54,15; % H, 4,20; % N, 19,43; festgestellt: % C, 54,22; % H, 4,05; % N, 19,04.

Teil B

[0132] Ein Katalysator (0,13 g Palladium auf Kohlenstoff) wurde zu einer Lösung von 8-Nitro-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin (1,31 g) in Ethanol zugegeben. Das Gemisch wurde in einer Parr-Bombe unter Wasserstoffatmosphäre reduziert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen, und der Filterkuchen wurde mit zusätzlichem Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum bei 50°C konzentriert und dann im Ofen unter Stickstoff getrocknet, um 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4,8-diamin als gelben kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 190–192°C, Analyse: berechnet für $C_{13}H_{14}N_4S$: % C, 60,44; % H, 5,46; % N, 21,69; festgestellt: % C, 60,11; % H, 5,45; % N, 21,96.

Beispiel 43

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



Teil A

[0133] Ein Gemisch aus 3-Aminochinolin-4-ol-Hydrochlorid (1,97 g, 10,0 mmol), Buttersäureanhydrid (3,15 g, 20 mmol) und Pyridin (25 ml) wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und dann auf Eis gegossen. Das Gemisch wurde mit 1 N Natriumhydroxid basisch gemacht (pH 11), und es wurde dann mit Diethylether (3 × 100 ml) extrahiert. Ein Niederschlag wurde durch Filtration entfernt. Die Etherextrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann konzentriert, um 1,1 g 2-Propyloxazolo[4,5-c]chinolin als gebrochen weißen Feststoff bereitzustellen.

Teil B

[0134] 3-Chlorperoxybenzoësäure (1,0 Äquivalente, 60%) wurde unter Rühren zu einer Lösung von 2-Propyloxazolo[4,5-c]chinolin (1,0 g, 4,7 mmol) in Chloroform (30 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt und dann mit einer gesättigten Kaliumcarbonat-Lösung gelöscht. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und konzentriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt, wobei mit 8:2 Ethylacetat:Dichlormethan eluiert wurde, um 1,0 g 2-Propyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als gelbbraunen Feststoff bereitzustellen.

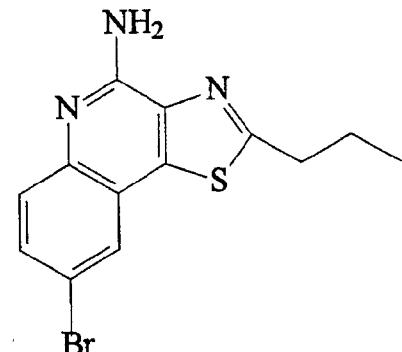
Teil C

[0135] Trichloracetylisocyanat (0,9 g, 5,25 mmol) wurde unter Rühren zu einer Lösung von 2-Propyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,8 g, 3,5 mmol) in Dichlormethan (30 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2,5 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann im Vakuum konzentriert, um rohes N-(2-Propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid bereitzustellen. Das Amid wurde in Methanol (50 ml) gelöst und dann mit Natriummethoxid (1,0 Äquivalente, 25% in Methanol) vereinigt und 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Diethylether und Wasser aufgenommen. Die Etherphase wurde abgetrennt und konzentriert, um einen gelbbraunen Feststoff bereit-

zustellen. Dieses Material wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von zwei Säulen (die erste wurde mit 8:2 Ethylacetat:Dichlormethan eluiert; die zweite mit 1:1 Ethylacetat:Dichlormethan) gereinigt, um 0,1 g 2-Propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als gelbes Pulver bereitzustellen, Schmelzpunkt 159,0–160,0°C. Analyse: berechnet für $C_{13}H_{13}N_3O$: % C, 68,71; % H, 5,77; % N, 18,49; festgestellt: % C, 68,03; % H, 5,77; % N, 18,14.

Beispiel 44

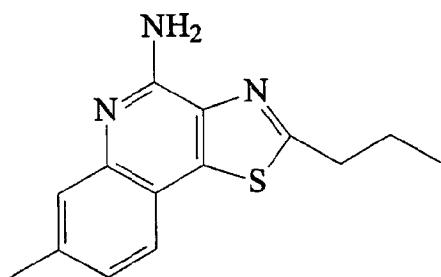
8-Brom-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



[0136] 2-Propylthiazolo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (1,0 g, 0,41 mmol) wurde mit Essigsäure (15 ml) vereinigt und auf 60°C erwärmt. Brom (0,10 ml, 1,94 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden lang bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, und der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, um 0,25 g 8-Brom-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als gelben Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 177–180°C. Analyse: berechnet für $C_{13}H_{12}BrN_3S$: % C, 48,46; % H, 3,75; % N, 13,04; festgestellt: % C, 47,98; % H, 3,95; % N, 12,70.

Beispiel 45

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



Teil A

[0137] Diethylethoxymethylmalonat (37,8 ml, 187 mmol) und m-Toluidin (20,0 ml, 187 mmol) wurden vereinigt und bei 100°C etwa 3 Stunden lang erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen, und es verfestigte sich. Dowtherm A (350 ml) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde etwa 30 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Aceton gewaschen und getrocknet, um 33 g Ethyl-4-hydroxy-7-methyl-3-chinolincarboxylat als gelbraunes Pulver bereitzustellen.

Teil B

[0138] Ethyl-4-hydroxy-7-methyl-3-chinolincarboxylat (32 g, 138 mmol) wurde in Natriumhydroxid (500 ml, 10% wässrige Lösung) suspendiert und dann etwa 30 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen, und dann wurde es mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, gut mit Wasser gewaschen und dann im Ofen getrocknet, um 4-Hydroxy-7-methyl-3-chinolincarbonsäure (28 g) bereitzustellen. Ein Teil (2 g) wurden zweimal aus N, N-Dimethylformamid umkristallisiert, wobei ein voluminöser weißer Feststoff erhalten wurde, Schmelzpunkt 264–265°C. Analyse: berechnet für $C_{11}H_9NO_3$: % C, 65,02; % H, 4,46; % N, 6,89; festgestellt: %

C, 65,22; % H, 4,42; % N, 6,88.

Teil C

[0139] 4-Hydroxy-7-methyl-3-chinolincarbonsäure (32 g) wurde in einen Rundkolben eingebracht und dann in einem Wood-Metallbad mehrere Minuten lang auf 310°C erwärmt, bis der gesamte Feststoff zu einer hellbraunen viskosen Flüssigkeit geschmolzen war und das Sprudeln fast aufgehört hatte. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der rohe Feststoff wurde aus Ethylacetat/Ethanol umkristallisiert, wobei 9,8 g 7-Methyl-4-chinolinol erhalten wurden. Während des Umkristallisierens löste sich ein Teil des Feststoffs nicht, dieses Material wurde durch Filtration isoliert und dann umkristallisiert, um 1,1 g 7-Methyl-4-chinolinol als gelb-gelbbraune Platten bereitzustellen, Schmelzpunkt 233–235°C. Analyse: berechnet für C₁₀H₉NO: % C, 75,45; % H, 5,70; % N, 8,80; festgestellt: % C, 75,23; % H, 5,54; % N, 8,76.

Teil D

[0140] Salpetersäure (6 ml, 70%) wurde langsam zu einer heißen Lösung (125°C) von 7-Methyl-4-chinolinol (10,5 g) in Propionsäure (125 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 1,5 Stunden lang gerührt, und dann wurde es auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, gut mit Ethanol und Wasser gewaschen und dann getrocknet, um 6,9 g 7-Methyl-3-nitro-4-chinolinol als hellgelben Feststoff bereitzustellen.

Teil E

[0141] 7-Methyl-3-nitro-4-chinolinol (11,8 g, 58 mmol), Methanol (etwa 300 ml), Ammoniumhydroxid (50 ml) und Palladium auf Kohlenstoff (1 g, 10%) wurden vereinigt. Das Gemisch wurde etwa 1 Stunde lang in einer Parr-Bombe unter einer Wasserstoffatmosphäre von 35–40 psi (2,4–2,8 kg/cm²) gestellt. Das Reaktionsgemisch wurde durch eine Schicht Celite®-Filtermaterial filtriert, und der Filterkuchen wurden gut mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde mit Kohle behandelt und dann im Vakuum konzentriert, um einen voluminösen blassgrünen Feststoff bereitzustellen. Dieses Material wurde mit Acetonitril verrieben, um 8,5 g 3-Amino-7-methyl-4-chinolinol bereitzustellen.

Teil F

[0142] Unter Stickstoffatmosphäre wurde Triethylamin (0,71 ml, 5,1 mmol) zu einer Suspension von 3-Amino-7-methyl-4-chinolinol (800 mg, 4,6 mmol) in Dichlormethan (30 ml) zugegeben. Butyrylchlorid (0,53 ml, 5,1 mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Analyse durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, eluiert mit 9:1 Dichlormethan:Methanol) zeigte Ausgangsmaterial. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss erhitzt und dann unabsichtlich über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten austrocknen gelassen. Mehr Lösungsmittel wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde eine zusätzliche Stunde lang unter Rückfluss erhitzt, zu welchem Zeitpunkt die Dünnschichtchromatographie kein Ausgangsmaterial zeigte. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und dann mit Dichlormethan und Wasser gewaschen, um 650 mg N-(4-Hydroxy-7-methylchinolin-4-yl)butyramid als blassrosagelbbraunen Feststoff bereitzustellen.

Teil G

[0143] Unter Stickstoffatmosphäre wurde Phosphorpentasulfid (1,15 g, 2,6 mmol) zu einem Gemisch aus N-(4-Hydroxy-7-methylchinolin-4-yl)butyramid (630 mg, 2,6 mmol) in Pyridin (20 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde leuchtend gelb und der gesamte Feststoff ging in Lösung. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser, wässrigem Natriumbicarbonat und Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kupfersulfat-Lösung behandelt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um ein Öl bereitzustellen. Das Öl wurde unter Hochvakuum getrocknet, um 410 mg 7-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin als orangefarbigen Feststoff bereitzustellen.

Teil H

[0144] 3-Chlorperoxybenzoësäure (2,4 g, 57–86%) wurde zu einem Gemisch aus 7-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin (2 g) und Chloroform (100 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei

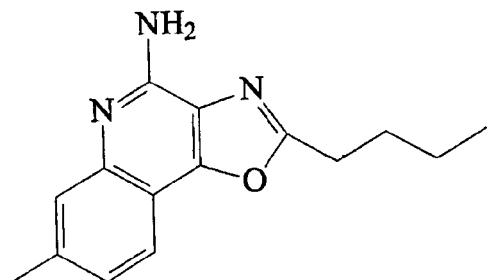
Umgebungstemperatur röhren gelassen. Analyse durch Dünnschichtchromatographie zeigte kein Ausgangsmaterial, zeigte aber zwei Produkte. Das Reaktionsgemisch wurde eine zusätzliche Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt, und es wurde dann mit Dichlormethan und wässrigem Natriumbicarbonat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um ein gelb-oranges Öl bereitzustellen. Das Öl wurde unter Hochvakuum getrocknet, um 2,1 g 7-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als Feststoff bereitzustellen.

Teil I

[0145] Unter Stickstoffatmosphäre wurde Trichloracetylisocyanat (1,4 ml, 12,1 mmol) zu einem Gemisch aus 7-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (2,1 g, 8,1 mmol) und Dichlormethan (100 ml) zugegeben. Die so erhaltene dunkelbraune Lösung wurde etwa 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur röhren gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, um N-(7-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid als Öl bereitzustellen. Das Öl wurde mit Methanol und Natriummethoxid (1,9 ml, 25% in Methanol, 8,1 mmol) vereinigt und dann 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und dann zweimal aus Isopropanol umkristallisiert, um 500 mg 7-Methyl-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als gelbbraunes Pulver bereitzustellen, Schmelzpunkt 186–187°C. Analyse: berechnet für $C_{14}H_{15}N_3S$: % C, 65,34; % H, 5,87; % N, 16,33; festgestellt: % C, 64,95; % H, 5,77; % N, 16,08.

Beispiel 46

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



[0146] Unter Stickstoffatmosphäre wurde ein Gemisch aus 3-Amino-7-methyl-4-chinolinol (5 g, 28,7 mmol) und Valeriansäureanhydrid (28 ml, 143,5 mmol) etwa 20 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen, dann wurde es mit 10% Natriumhydroxid basisch gemacht und eine zusätzliche Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um eine dunkelbraune Flüssigkeit bereitzustellen. Die Flüssigkeit wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, eluiert mit 3:2 Ethylacetat:Dichlormethan) gereinigt, um 4,7 g eines dunkelbraunen halbfesten Stoffes bereitzustellen. Ein Teil (etwa 700 mg) wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, eluiert mit 95:5 Dichlormethan:Meethanol) gereinigt, um 2-Butyl-7-methyloxazolo[4,5-c]chinolin bereitzustellen, Schmelzpunkt 52–55°C. Analyse: berechnet für $C_{15}H_{16}N_2O$: % C, 74,97; % H, 6,71; % N, 11,66; festgestellt: % C, 74,80; % H, 6,73; % N, 11,53.

Teil B

[0147] 3-Chlorperoxybenzoësäure (4,6 g, 57–86%) wurde zu einer Lösung von 2-Butyl-7-methyloxazolo[4,5-c]chinolin (3,9 g, 16,2 mmol) in Chloroform (100 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang bei Umgebungstemperatur röhren gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 4,2 g 2-Butyl-7-methyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als dunkelbraunes orangefarbenes Öl bereitzustellen.

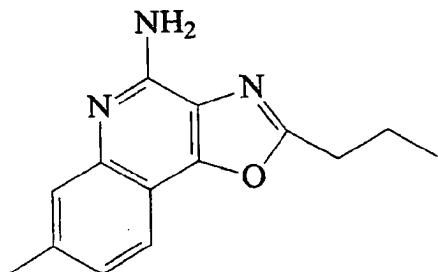
Teil C

[0148] Unter Stickstoffatmosphäre wurde Trichloracetylisocyanat (2,9 ml, 24 mmol) zu einem Gemisch aus 2-Butyl-7-methyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (4,2 g, 16 mmol) und Dichlormethan (100 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 3 Stunden lang bei Umgebungstemperatur röhren gelassen, dann wurde es im Vakuum konzentriert. Der so erhaltene Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und dann mit Natriummethoxid (3,7 ml, 25% in Methanol, 16 mmol) vereinigt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Umge-

bungstemperatur gerührt. Das Methanol wurde verdampft, und der so erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, eluiert mit 95:5 Dichlormethan:Methanol) gereinigt, um einen braunen Feststoff bereitzustellen. Dieser Feststoff wurde aus Acetonitril umkristallisiert, um 550 mg 2-Butyl-7-methyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als feine gelbbraune Nadeln bereitzustellen, Schmelzpunkt 187–188°C. Analyse: berechnet für $C_{15}H_{17}N_3O + 0,1H_2O$: % C, 70,07; % H, 6,74; % N, 16,34; festgestellt: % C, 70,07; % H, 6,49; % N, 16,58.

Beispiel 47

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



[0149] Unter Stickstoffatmosphäre wurde ein Gemisch aus 3-Amino-7-methyl-4-chinolinol (3,4 g, 20 mmol) und Buttersäureanhydrid (16 ml) über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen, und dann wurde es auf Eis gegossen. Das Gemisch wurde mit 10% Natriumhydroxid auf pH 12 eingestellt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand enthielt noch immer Anhydrid, also wurde er mit 10% Natriumhydroxid vereinigt und 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um ein braunes Öl bereitzustellen. Das Öl wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, eluiert mit 3:2 Ethylacetat:Dichlormethan) gereinigt, um 3,1 g 7-Methyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin als hellbraunes Öl bereitzustellen, welches beim Stehen fest wurde, Schmelzpunkt 65–68°C. Analyse: berechnet für $C_{14}H_{14}N_2O$: % C, 74,31; % H, 6,24; % N, 12,38; festgestellt: % C, 73,69; % H, 6,07; % N, 12,15.

Teil B

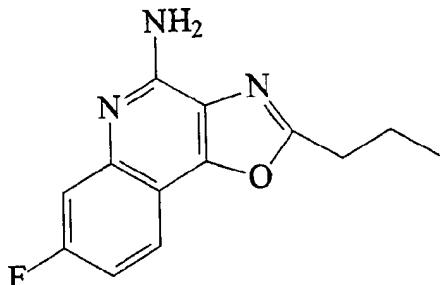
[0150] 3-Chlorperoxybenzoësäure (3,8 g, 57–86%) wurde zu einer Lösung von 7-Methyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin (3 g) in Chloroform (100 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur röhren gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde zweimal mit Natriumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 3,1 g 7-Methyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als blassorange gefarbener Feststoff bereitzustellen.

Teil C

[0151] Unter Stickstoffatmosphäre wurde Trichloracetylisocyanat (2,3 ml, 19,2 mmol) zu einer Lösung von 7-Methyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (3,1 g, 12,8 mmol) in Dichlormethan (100 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden lang bei Umgebungstemperatur röhren gelassen, und dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Methanol (100 ml) wurde zum so erhaltenen orangen Rückstand zugegeben, gefolgt von Natriummethoxid (2,9 ml, 25% in Methanol, 12,8 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und dann aus Isopropanol umkristallisiert, um 450 mg 7-Methyl-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als weißen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 188–189°C. Analyse: berechnet für $C_{14}H_{15}N_3O + 0,2H_2O$: % C, 68,66; % H, 6,34; % N, 17,16; festgestellt: % C, 68,44; % H, 6,11; % N, 17,42.

Beispiel 48

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



Teil A

[0152] Unter Stickstoffatmosphäre wurden 3-Fluoranilin (50,0 g, 0,45 mol) und Diethylethoxymethylmalonat (91 ml, 0,45 mol) vereinigt und 3 Stunden lang auf 100°C erwärmt. Die Umsetzung wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen, und sie wurde fest. Dowtherm A (200 ml) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang auf 240°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Hexan gewaschen und dann in einem Vakuumtrockenschrank getrocknet, um 71,5 g Ethyl-7-fluor-4-hydroxy-3-chinolincarboxylat bereitzustellen.

Teil B

[0153] Eine Suspension von Ethyl-7-fluor-4-hydroxy-3-chinolincarboxylat (65 g, 0,28 mol) in 10% Natriumhydroxid (250 ml) wurde 3 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt, während dabei eine Lösung erhalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen, und dann wurde es im Vakuum durch Filterpapier filtriert. Das Filtrat wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der so erhaltene Niederschlag wurde aufgenommen, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet, um 53,5 g 7-Fluor-4-hydroxy-3-chinolin-carbonsäure als weißen Feststoff bereitzustellen.

Teil C

[0154] 7-Fluor-4-hydroxy-3-chinolincarbonsäure (25 g) wurde in einen Rundkolben eingebracht und auf 330–350°C erwärmt, wobei zu diesem Zeitpunkt Kohlendioxidfreisetzung begann, und das Material begann sich zu verflüssigen. Nach etwa 2 Minuten wurden zusätzliche 25 g 7-Fluor-4-hydroxy-3-chinolincarbonsäure zugegeben. Das Erwärmen wurde zusätzliche 4 bis 6 Minuten lang fortgesetzt, wobei zu diesem Zeitpunkt keine weitere Kohlendioxid-Entwicklung auftrat. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der so erhaltene Feststoff wurde durch Filtration isoliert, um 35,6 g 7-Fluor-4-chinolinol als rosaarbenen Feststoff bereitzustellen.

Teil D

[0155] Salpetersäure (20 ml, 70%) wurde zu einer heißem (125°C) Lösung von 7-Fluor-4-chinolinol (35 g, 214 mmol) in Propionsäure (200 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 1,5 Stunden lang bei 125°C gerührt und dann auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der so erhaltene gelbe Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser und dann mit Ethanol gewaschen und dann aus N,N-Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert, um 18 g 7-Fluor-3-nitro-4-chinolinol bereitzustellen.

Teil E

[0156] Ein Gemisch, das 7-Fluor-3-nitro-4-chinolinol (17 g, 81,7 mmol), Ammoniumhydroxid (80 ml), Methanol (200 ml) und Palladium auf Kohlenstoff (1 g, 10%) enthält, wurde 1 Stunde lang unter einer Wasserstoffatmosphäre von etwa 30 psi (2,1 kg/cm²) in eine Parr-Bombe gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen. Das Filtrat wurde mit Kohle behandelt, dann im Vakuum konzentriert, um einen dunkelgelbbraunen Feststoff bereitzustellen, welcher nach Trocknen im Ofen sehr dunkelbraun wurde. Der Feststoff wurde in Methanol gelöst, dann wurde Salzsäure in Diethylether zugegeben. Ein grauer Niederschlag bildete sich fast sofort. Die Suspension wurde mehrere Stunden lang bei Umgebungstemperatur ge-

röhrt. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und gut mit Ether gewaschen, um 6,6 g 3-Amino-7-fluor-4-chinolinol-Hydrochlorid bereitzustellen.

Teil F

[0157] Unter Stickstoffatmosphäre wurden 3-Amino-7-fluor-4-chinolinol-Hydrochlorid (3,4 g, 19,1 mmol), Triethylamin (2,9 ml, 21,0 mmol) und Buttersäureanhydrid (15,6 ml, 95,5 mmol) vereinigt und etwa 18 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen und mit 10% Natriumhydroxid auf etwa pH 12 basisch gemacht. Die so erhaltene Suspension wurde gerührt, bis das gesamte Eis geschmolzen war, dann wurde sie mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um ein Öl bereitzustellen. Das Öl wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, eluiert zuerst mit Dichlormethan und dann mit 9:1 Dichlormethan:Methanol) gereinigt, um 2,6 g 7-Fluor-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin als hellbraunen Feststoff bereitzustellen.

Teil G

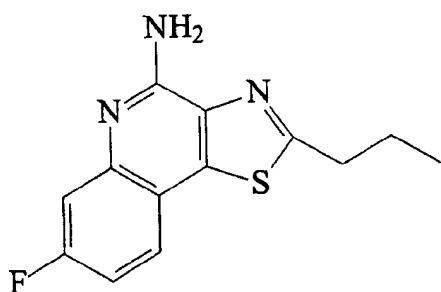
[0158] 7-Fluor-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin (2,6 g, 11,3 mmol), 3-Chlorperoxybenzoësäure (3,3 g, 57–86%) und Chloroform (90 ml) wurden vereinigt und etwa 3 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Analyse durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, eluiert mit 95:5 Dichlormethan:Methanol) zeigte Ausgangsmaterial. Weitere 0,5 Äquivalente 3-Chlorperoxybenzoësäure wurden zugegeben, und die Umsetzung wurde weitere 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt, wobei zu diesem Zeitpunkt die Dünnschichtchromatographie kein Ausgangsmaterial zeigte. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt und dann zweimal mit Natriumbicarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 2,8 g 7-Fluor-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als gelb-orangen ölichen Feststoff bereitzustellen.

Teil H

[0159] Unter Stickstoffatmosphäre wurde Trichloracetylisocyanat (2,0 ml, 17,0 mmol) zu einer Lösung von 7-Fluor-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (2,8 g, 11,3 mmol) in Dichlormethan (50 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt, und dann wurde das Dichlormethan im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst und dann mit Natriummethoxid (2,4 ml, 25% in Methanol, 11,3 mmol) vereinigt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt, dann filtriert, um eine kleine Menge festes Material zu entfernen. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um ein braunes Öl bereitzustellen. Das Öl wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, eluiert mit 95:5 Dichlormethan:Methanol) gereinigt, um einen hellbraunen klebrigen Feststoff bereitzustellen. Dieses Material wurde aus Acetonitril umkristallisiert, um 200 mg 7-Fluor-2-propyloxazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als rostfarbenes Pulver bereitzustellen, Schmelzpunkt 184–187°C. Analyse: berechnet für $C_{13}H_{12}FN_3O$: % C, 63,67; % H, 4,93; % N, 17,13; festgestellt: % C, 63,43; % H, 4,57; % N, 16,74.

Beispiel 49

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



[0160] Unter Stickstoffatmosphäre wurde Triethylamin (6,4 ml, 46,2 mmol) zu einer Suspension von 3-Amino-7-fluor-4-chinolinol-Hydrochlorid (3 g, 14,0 mmol) in Tetrahydrofuran (50 ml) zugegeben. Butyrylchlorid (1,6 ml, 15,4 mmol) wurde tropfenweise bei Umgebungstemperatur zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Wässriges Natriumbicarbonat wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde etwa 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur röhren gelassen. Das so erhaltene

zweiphasige Gemisch wurde filtriert, um Feststoffe zu entfernen. Die Feststoffe wurden mit Diethylether gewaschen, um ein schwach rosafarbenes Pulver bereitzustellen. Die Tetrahydrofuranphase wurde im Vakuum konzentriert, um einen dunkelrosafarbenen Feststoff bereitzustellen. Dieser Feststoff wurde mit Ether verrieben und dann im Ofen getrocknet. Die Feststoffe wurden vereinigt, um 3,0 g N-(7-Fluor-4-hydroxychinolin-3-yl)butanamid bereitzustellen. Ein Teil von 300 mg wurde aus Ethylacetat/Ethanol umkristallisiert, um einen hellgrauen voluminösen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 306–308°C. Analyse: berechnet für $C_{13}H_{13}FN_2O_2$: % C, 62,90; % H, 5,28; % N, 11,28; festgestellt: % C, 62,95; % H, 5,34; % N, 11,14.

Teil B

[0161] Unter Stickstoffatmosphäre wurde Phosphorpentasulfid (4,7 g, 10,5 mmol) zu einem Gemisch aus N-(7-Fluor-4-hydroxychinolin-3-yl)butanamid (2,6 g, 10,5 mmol) und Pyridin (80 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Natriumbicarbonat/Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um einen rostfarbenen Feststoff bereitzustellen. Dieses Material wurde aus Methanol umkristallisiert, um 1,8 g 7-Fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin als rostfarbene Plattenähnliche Nadeln bereitzustellen.

Teil C

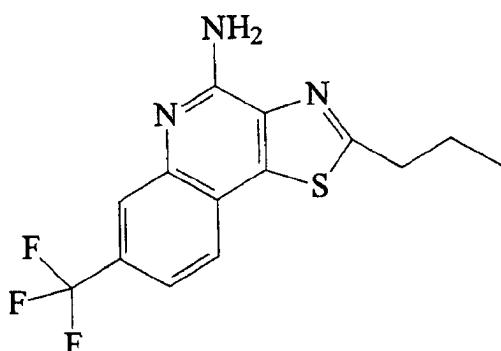
[0162] 3-Chlorperoxybenzoësäure (2,1 g, 57–86%) wurde zu einer Lösung von 7-Fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin (1,8 g, 7,3 mmol) in Chloroform (50 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Umgebungstemperatur gerührt. Analyse durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, eluiert mit 95:5 Dichlormethan:Methanol) zeigte Ausgangsmaterial, also wurden weitere 0,5 Äquivalente 3-Chlorperoxybenzoësäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zweimal mit Natriumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 1,8 g 7-Fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als blassorangen Feststoff bereitzustellen.

Teil D

[0163] Unter Stickstoffatmosphäre wurde Trichloracetylisocyanat (1,2 ml, 10,4 mmol) zu einem Gemisch aus 7-Fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (1,8 g, 6,9 mmol) und Dichlormethan (50 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann im Vakuum konzentriert, um N-(7-Fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-yl)trichloracetamid als oranges Öl bereitzustellen. Das Öl wurde in Methanol gelöst und dann mit Natriummethoxid (1,5 ml, 25 Gewichtsprozent (Gew.-%) in Methanol) vereinigt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden lang bei Umgebungstemperatur röhren gelassen. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und dann zuerst aus Acetonitril und dann aus Methanol umkristallisiert, um 1,1 g 7-Fluor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als gelbbraunes Pulver bereitzustellen, Schmelzpunkt 192,5–193,5°C. Analyse: berechnet für $C_{13}H_{12}FN_3S$: % C, 59,75; % H, 4,63; % N, 16,08; festgestellt: % C, 59,55; % H, 4,69; % N, 16,12.

Beispiel 50

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



Teil A

[0164] Unter Stickstoffatmosphäre wurde ein Gemisch aus 3-(Trifluormethyl)anilin (40 ml, 0,32 mmol) und Diethylethoxymethylmalonat 3 Stunden lang auf 100°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, wobei zu diesem Zeitpunkt die Lösung fest wurde, um 102 g Diethyl-2-{{[3-(trifluormethyl)anilino]methylen}malonat als cremefarbenen Feststoff bereitzustellen.

Teil B

[0165] Unter Stickstoffatmosphäre wurde ein Gemisch aus 2-{{[3-(Trifluormethyl)anilino]methylen}malonat (80 g, 0,24 mol) und Dowtherm A auf 240°C erwärmt und dann 3 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen und dann 16 Stunden lang gerührt. Die Feststoffe wurden durch Filtration isoliert, dann mit Hexan gewaschen, um 47,5 g Ethyl-4-hydroxy-7-(trifluormethyl)-3-chinolincarboxylat als gebrochen weißen Feststoff bereitzustellen.

Teil C

[0166] Ein Gemisch aus Ethyl-4-hydroxy-7-(trifluormethyl)-3-chinolincarboxylat (43,4 g, 0,521 mol) und 10% Natriumhydroxid (150 ml) wurde unter Rückfluss erhitzt. Der meiste Ester löste sich nicht, also wurde Methanol (150 ml) über einen Zeitraum von einer Stunde zugegeben, um das Lösen zu erleichtern. Nach 2 Stunden langem Erhitzen unter Rückfluss wurde eine Lösung erhalten. Die Lösung wurde weitere 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und dann über Nacht auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Das Methanol wurde bei verminderter Druck entfernt, und die so erhaltene wässrige Lösung wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen und dann 24 Stunden lang bei 120°C in einem Vakuumtrockenschrank getrocknet, um 38,5 g 4-Hydroxy-7-(trifluormethyl)-3-chinolincarbonsäure als weißen Feststoff bereitzustellen.

Teil D

[0167] Ein Rundkolben wurde mit 4-Hydroxy-7-(trifluormethyl)-3-chinolincarbonsäure (34,1 g, 0,132 mol) beschickt und dann in einem Wood-Metallbad 5 Minuten lang erwärmt, während dabei Kohlendioxidentwicklung beobachtet wurde und sich das Material von einem Feststoff zu einer Flüssigkeit änderte. Nach 5 Minuten wurde keine weitere Gasentwicklung festgestellt, also wurde der Kolben vom Bad entfernt und auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der so erhaltene Feststoff wurde durch Filtration isoliert, um 27,75 g 7-(Trifluormethyl)-4-chinolinol bereitzustellen.

Teil E

[0168] Ein Gemisch aus 7-(Trifluormethyl)-4-chinolinol (22,7 g, 0,106 mol) und Propionsäure (106 ml) wurde auf 120°C erwärmt. Salpetersäure (10 ml, 70%) wurde tropfenweise zugegeben und das Erwärmen wurde weitere 2 Stunden lang fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, dann mit Wasser und Diethylether gewaschen, um 13,3 g 3-Nitro-7-(trifluormethyl)-4-chinolinol als gebrochen weißen Feststoff bereitzustellen.

Teil F

[0169] Ein Parr-Kolben wurde mit Methanol (40 ml), Ammoniumhydroxid (10 ml), 3-Nitro-7-(trifluormethyl)-4-chinolinol (12,8 g, 49,6 mmol) und Palladium auf Kohlenstoff (1,0 g, 10%) beschickt. Das Gemisch wurde 4 Stunden lang unter einer Wasserstoffatmosphäre von 40 psi (2,8 kg/cm²) in eine Parr-Bombe gebracht. Das Gemisch wurde filtriert, und der Katalysator wurde mit Methanol und Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Produkte wurden im Vakuum konzentriert, um einen grünen Feststoff bereitzustellen. Der Feststoff wurde in Methanol gelöst und dann mit 1 N Salzsäure in wasserfreiem Diethylether (150 ml) vereinigt. Es bildete sich fast sofort ein Niederschlag. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden lang röhren gelassen. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Diethylether gewaschen und dann in einem Vakuumtrockenschrank bei 80°C getrocknet, um 9,3 g 3-Amino-7-(trifluormethyl)-4-chinolinol-Hydrochlorid als gebrochen weißen Feststoff bereitzustellen.

Teil G

[0170] Butyrylchlorid (1,5 ml, 14,5 mmol) wurde tropfenweise zu einem Gemisch aus 3-Amino-7-(trifluormethyl)-4-chinolinol-Hydrochlorid (9,3 g, 0,016 mol) und Diethylether (150 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden lang röhren gelassen. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Diethylether gewaschen und dann in einem Vakuumtrockenschrank bei 80°C getrocknet, um 10,5 g 3-(Butyryl)-7-(trifluormethyl)-4-chinolinol als gebrochen weißen Feststoff bereitzustellen.

thyl)-4-chinolinol-Hydrochlorid (3,5 g, 13,2 mmol), Triethylamin (6,1 ml, 43,6 mmol) und wasserfreiem Tetrahydrofuran (30 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden lang röhren gelassen. Eine kleine Menge wässriges Natriumbicarbonat wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 0,5 Stunden lang geheizt. Das Tetrahydrofuran wurde im Vakuum entfernt. Der so erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether geheizt, durch Filtration isoliert, mit Wasser und Diethylether gewaschen, und dann über Nacht in einem Vakuumtrockenschrank bei 80°C getrocknet, um 3,3 g N-[4-Hydroxy-7-(trifluormethyl)chinolin-3-yl]butanamid als cremefarbenen Feststoff bereitzustellen.

Teil H

[0171] Ein Gemisch aus N-[4-Hydroxy-7-(trifluormethyl)chinolin-3-yl]butanamid (3,0 g, 10,05 mmol), Phosphorpentasulfid (4,5 g, 10,05 mmol) und Pyridin (30 ml) wurde 6 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen, und dann wurde sie mit Dichlormethan und wässrigem Natriumbicarbonat verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um einen gelben Feststoff bereitzustellen. Dieses Material wurde mit Hexan verrieben und dann durch Filtration isoliert, um 1,7 g 2-Propyl-7-(trifluormethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin als gelbbraunen Feststoff bereitzustellen. Das Hexanfiltrat wurde konzentriert, wobei 0,6 g zusätzliches Produkt als gelber Feststoff erhalten wurden.

Teil I

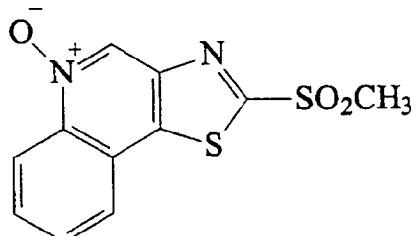
[0172] 3-Chlorperoxybenzoësäure (1,93 g, 6,88 mmol) wurde zu einem Gemisch aus 2-Propyl-7-(trifluormethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin (2,0 g, 6,75 mmol) in Chloroform (30 ml) zugegeben. Die so erhaltene Lösung wurde 24 Stunden lang röhren gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässrigem Natriumbicarbonat verdünnt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 1,98 g 2-Propyl-7-(trifluormethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als gelben Feststoff bereitzustellen.

Teil J

[0173] Unter Stickstoffatmosphäre wurde Trichloracetylisocyanat (0,75 ml, 6,24 mmol) zu einem Gemisch aus 2-Propyl-7-(trifluormethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (1,3 g, 4,16 mmol) und wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) zugegeben. Die so erhaltene Lösung wurde bei Umgebungstemperatur 16 Stunden lang röhren gelassen. Das Lösungsmittel wurde bei verminderter Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde in Methanol (40 ml) gelöst, dann mit Natriummethoxid (1,43 ml, 25% in Methanol, 6,24 mmol) vereinigt. Die so erhaltene Lösung wurde 16 Stunden lang bei Umgebungstemperatur röhren gelassen, während sich dabei ein Niederschlag gebildet hatte. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit einer kleinen Menge Methanol gewaschen und dann 16 Stunden lang in einem Vakuumtrockenschrank bei 80°C getrocknet, um 0,96 g 2-Propyl-7-(trifluormethyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als weißen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 215–16°C. Analyse: berechnet für C₁₄H₁₂F₃N₃S: % C, 54,01; % H, 3,89; % N, 13,50; festgestellt: % C, 53,82; % H, 3,66; % N, 13,37.

Beispiel 51

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



Teil A

[0174] N⁴-(2-Methylpropyl)chinolin-3,4-diamin (5,4 g, 25 mmol) wurde mit Kohlenstoffdisulfid (9 ml, 150 mmol) und Ethanol (55 ml) vereinigt und dann 2 Stunden lang auf einem Dampfbad unter Rückfluss erhitzt. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Ethanol gewaschen und dann an der Luft getrocknet, um 4,4 g Rohprodukt bereitzustellen. Ein Teil (1 g) wurde in heißem verdünntem Natriumhydroxid gelöst und

dann mit Essigsäure wieder ausgefällt. Der Niederschlag wurde heiß durch Filtration isoliert, mit Hexan gewaschen und dann an der Luft getrocknet, um Thiazolo[4,5-c]chinolin-2-thiol als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 282–284°C. Analyse: berechnet für $C_{10}H_6N_2S_2$: % C, 55,02; % H, 2,77; % N, 12,83; festgestellt: % C, 54,96; % H, 2,69; % N, 12,74.

Teil B

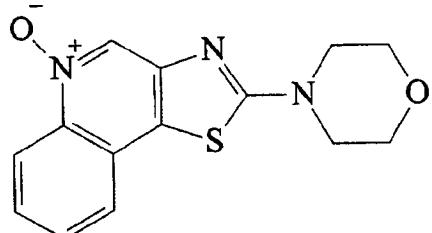
[0175] Natriummethoxid (15,8 ml, 25% in Methanol, 69 mmol) und Methyliodid (3,9 ml, 63 mmol) wurden zu einer Lösung von Thiazolo[4,5-c]chinolin-2-thiol (13,65 g, 63 mmol) in Methanol (160 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde lang auf einem Dampfbad erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der so erhaltene hellgrün-gelbe Feststoff wurde mit Wasser aufgeschlämmt, durch Filtration isoliert und mit Wasser gewaschen, um 9,8 g Rohprodukt bereitzustellen. Ein Teil (1 g) wurde aus Methanol umkristallisiert, um 2-(Methylthio)thiazolo[4,5-c]chinolin als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 116–119°C. Analyse: berechnet für $C_{11}H_8N_2S_2$: % C, 56,87; % H, 3,47; % N, 12,06; festgestellt: % C, 57,09; % H, 3,57; % N, 12,04.

Teil C

[0176] Peressigsäure (27,8 ml, 32%, 132 mmol) wurde zu einem Gemisch aus 2-(Methylthio)thiazolo[4,5-c]chinolin (7,7 g, 33 mmol) und Essigsäure (100 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 4 Stunden lang auf etwa 60°C und dann über Nacht bei Umgebungstemperatur erwärmt. Der so erhaltene gelbe Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, wobei 5,6 g Rohprodukt erhalten wurden. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, dann wurde der Rückstand mit Toluol (100 ml) verdünnt. Das Toluol wurde im Vakuum entfernt, um zusätzliche 4 g Rohprodukt bereitzustellen. Ein Teil (1 g) wurde aus N,N-Dimethylformamid umkristallisiert, um 2-(Methylsulfonyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als gelben Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 245–247°C. Analyse: berechnet für $C_{11}H_8N_2O_3S_2$: % C, 47,13; % H, 2,88; % N, 9,99; festgestellt: % C, 47,08; % H, 3,08; % N, 10,14.

Beispiel 52

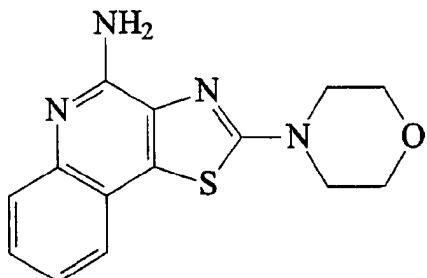
2-(4-Morpholino)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid



[0177] 2-(Methylsulfonyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (2,5 g, 8,9 mmol) und Morpholin (etwa 50 ml) wurden vereinigt und dann 9 Stunden lang auf einem Dampfbad erwärmt. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, um 0,9 g Rohprodukt als gelben Feststoff bereitzustellen. Das Filtrat wurde in einem Eisbad abgekühlt. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, wobei 0,8 g Rohprodukt als gelber Feststoff erhalten wurden. Die beiden Ausbeuten wurden vereinigt und dann wurde ein Teil (0,5 g) aus Methanol umkristallisiert, um 2-(4-Morpholino)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 241–242°C. Analyse: berechnet für $C_{14}H_{13}N_3O_2S$: % C, 58,52; % H, 4,56; % N, 14,62; festgestellt: % C, 58,24; % H, 4,38; % N, 14,43.

Beispiel 53

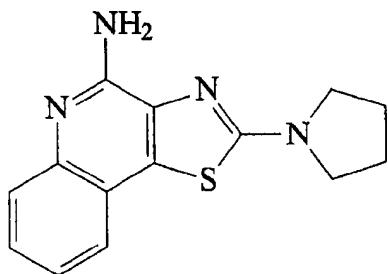
2-(4-Morpholino)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin



[0178] Ammoniumhydroxid (18 ml) wurde zu einem Gemisch aus 2-(4-Morpholino)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (1,2 g, 4,2 mmol) und Dichlormethan (24 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde abgekühlt, und dann wurde Tosylchlorid (0,88 g, 4,6 mmol) in Dichlormethan (10 ml) langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und dann über Nacht gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um ein Rohprodukt als gelben Feststoff bereitzustellen. Dieses Material wurde durch Säulenchromatographie gereinigt, dann in Salzsäure gelöst und mit Natriumhydroxid wieder ausgefällt. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und dann zweimal aus Methanol umkristallisiert, um 0,26 g 2-(4-Morpholino)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 225–227°C. Analyse: berechnet für C₁₄H₁₄N₄OS: % C, 58,72; % H, 4,93; % N, 19,57; festgestellt: % C, 58,47; % H, 4,63; % N, 19,23.

Beispiel 54

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



Teil A

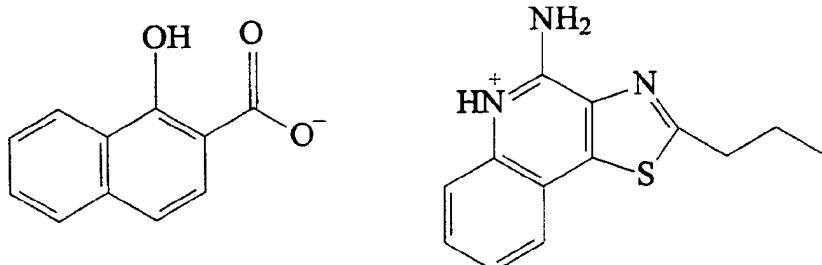
[0179] 2-(Methylsulfonyl)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (2,5 g, 8,9 mmol) und Pyrrolidin (etwa 70 ml) wurden vereinigt und dann 3 Tage lang auf einem Dampfbad unter Rückfluss erhitzt. Der so erhaltene gelbe Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, um 0,4 g 2-(1-Pyrrolidino)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid bereitzustellen. Das Filtrat wurde in einem Eisbad abgekühlt. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, um 0,7 g 2-(1-Pyrrolidino)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als gelben Feststoff bereitzustellen. Die beiden Ausbeuten wurden vereinigt.

Teil B

[0180] Ammoniumhydroxid (12 ml) wurde zu einem Gemisch aus 2-(1-Pyrrolidino)thiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,8 g, 2,95 mmol) und Dichlormethan (50 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde abgekühlt, und dann wurde Tosylchlorid (0,6 g, 3,2 mmol) in Dichlormethan (10 ml) langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und dann über Nacht gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und dann im Vakuum konzentriert, um ein Rohprodukt als gelben Feststoff bereitzustellen. Dieses Material wurde durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt, dann mit heißem Methanol aufgeschlämmt, abgekühlt und durch Filtration isoliert, um 0,14 g 2-(1-Pyrrolidino)thiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 259–261°C. Analyse: berechnet für C₁₄H₁₄N₄S: % C, 62,20; % H, 5,22; % N, 20,49; festgestellt: % C, 61,76; % H, 5,25; % N, 20,72.

Beispiel 55

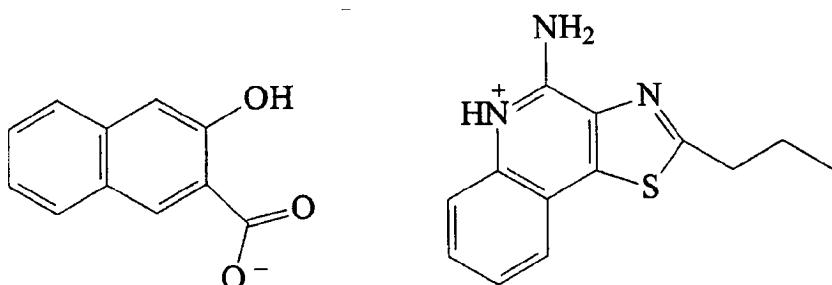
2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin-Xinofoat



[0181] 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin (3,0 g, 12,3 mmol) und 1-Hydroxy-2-naphthoic acid (2,3 g, 12,3 mmol) wurden wenn notwendig unter Verwendung von Dichlormethan separat in Methanol gelöst. Die beiden Lösungen wurden vereinigt, und das Volumen der so erhaltenen Lösung wurde verringert. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, um 3,6 g 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin-Xinofoat als farblosen kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 185–189°C (zerstetzt). Analyse: berechnet für C₂₄H₂₁N₃O₃S: % C, 66,80; % H, 4,91; % N, 9,74; festgestellt: % C, 66,71; % H, 5,07; % N, 9,78.

Beispiel 56

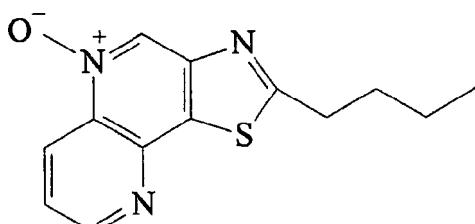
2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin-3-hydroxy-2-naphthoat



[0182] Eine Lösung von 3-Hydroxy-2-naphthoic acid (1,9 g, 10 mmol) in Methanol (30 ml) wurde zu einer Lösung von 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin (2,4 g, 10 mmol) in heißem Methanol (70 ml) zugegeben. Es bildete sich sofort ein Niederschlag. Das Gemisch wurde weitere 5 Minuten erwärmt und dann auf Umgebungs-temperatur abkühlen gelassen. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Methanol gewaschen und getrocknet, um 4,0 g Produkt als gelbbraunes Pulver bereitzustellen. Dieses Material wurde aus Methanol/Dichlormethan umkristallisiert, um 3,2 g 2-Propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin-3-hydroxy-2-naphthoat als weißes Pulver bereitzustellen. Analyse: berechnet für C₂₄H₂₁N₃O₃S: % C, 66,80; % H, 4,91; % N, 9,74; festgestellt: % C, 66,28; % H, 4,92; % N, 9,59.

Beispiel 57

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



Teil A

[0183] Ein Gemisch, das 3-Nitro[1,5]naphthyridin-4-ol (7,5 g), Methanol (200 ml), Ammoniumhydroxid (50 ml) und Platin 5% auf Kohlenstoff (0,75 g) enthält, wurde 6 Stunden lang in eine Parr-Bombe gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen und dann ein zweites Mal unter Verwendung von

Celite®-Filtrierhilfe filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, um 6,1 g 3-Amino[1,5]naphthyridin-4-ol als braunen Feststoff bereitzustellen.

Teil B

[0184] Valerylchlorid (4,3 g, 35 mmol) wurde tropfenweise zu einer Suspension von 3-Amino[1,5]naphthyridin-4-ol (5,2 g, 32 mmol) in Pyridin (100 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Pyridin wurde entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde in heißem Wasser aufgenommen und dann abkühlen gelassen. Der so erhaltene graue Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, gut mit heißem Wasser gewaschen und dann im Ofen getrocknet, um 2,3 g N-(4-Hydroxy[1,5]naphthyridin-3-yl)pentamid als grauen Feststoff bereitzustellen.

Teil C

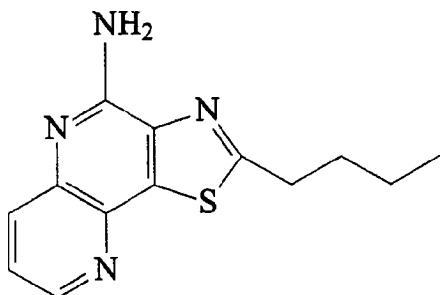
[0185] Phosphorpentasulfid (4,2 g, 9,4 mmol) wurde zu einer Suspension von N-(4-Hydroxy[1,5]naphthyridin-3-yl)pentamid (2,3 g, 9,4 mmol) in Pyridin (150 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Pyridin wurde entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde in einem Gemisch aus Wasser, 10% Natriumcarbonat und 10% Natriumhydroxid aufgenommen (eine Menge, die ausreicht, den pH-Wert auf > 8 einzustellen) und dann zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanextrakte wurden vereinigt, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Toluol verdünnt und dann im Vakuum konzentriert, um 2 g eines schwarzen Sirups bereitzustellen. Dieses Material wurde unter Verwendung der Kieselgel-Säulenchromatographie gereinigt, um 1,4 g 2-Butylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin als bernsteinfarbene Flüssigkeit bereitzustellen. Hochauflösende Massenspektrometrie (EI): berechnet für $C_{13}H_{13}N_3S$ (M^+) 243,0830; festgestellt 243,0825.

Teil D

[0186] Eine Lösung von 3-Chlorperoxybenzoësäure (1,1 g, 57–86%) in Chloroform (50 ml) wurde in einem stetigen Strom zu einer Lösung von 2-Butylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin (1,4 g, 5,8 mmol) in Chloroform (100 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2,5 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt, und dann wurde es mit Dichlormethan verdünnt, zweimal mit 10% Natriumhydroxid gewaschen, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum konzentriert, um einen hellgelben Sirup bereitzustellen, welcher beim Stehen fest wurde. Dieses Material wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie gereinigt, um 1,2 g eines hellgelben Feststoffs bereitzustellen. Dieses Material wurde aus Petrolether (15 ml) und aus Hexanen (100 ml) umkristallisiert, um 2-Butylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin-5N-oxid bereitzustellen, Schmelzpunkt 65–69°C. Analyse: berechnet für $C_{13}H_{13}N_3OS$: % C, 60,21; % H, 5,05; % N, 16,20; festgestellt: % C, 60,43; % H, 5,17; % N, 16,18. Hochauflösende Massenspektrometrie (EI): berechnet für $C_{13}H_{13}N_3OS$ (M^+) 259,0779; festgestellt 259,0789.

Beispiel 58

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

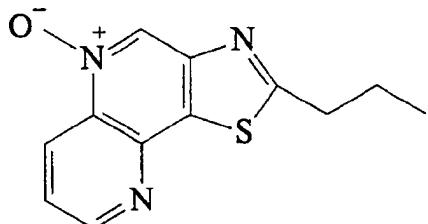


[0187] Eine Lösung von 2-Butylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin-5N-oxid (0,5 g, 1,9 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wurde in einem Eisbad abgekühlt. Eine Lösung von Trichloracetylisocyanat (0,4 g, 2,1 mmol) in Dichlormethan (25 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 8 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurde eine Menge Ammoniak in Methanol zugegeben, die ausreicht, um das Reaktionsgemisch basisch zu machen, und dann wurde über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit zusätzlichem Dichlormethan verdünnt und dann zweimal mit 10% Natriumhydroxid gewaschen, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 0,6 g eines hellgelben Feststoffs bereit-

zustellen. Dieses Material wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie gereinigt und dann aus Acetonitril (8 ml) umkristallisiert, um 0,15 g 2-Butylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin-4-amin als weißen kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 136–138°C. Analyse: berechnet für $C_{13}H_{14}N_4S$: % C, 60,44; % H, 5,46; % N, 21,69; festgestellt: % C, 60,12; % H, 5,42; % N, 21,51. Hochauflösende Massenspektrometrie (EI): berechnet für $C_{13}H_{14}N_4S$ (M^+) 258,0941 festgestellt: 258,0939. Chemische NMR-Verschiebungen in $CDCl_3$ (ppm) 8,637 dd (1H, $J = 3,6$; 1,2 Hz), 8,048 dd (1H, $J = 8,5$; 1,2 Hz), 7,486 dd (1H, $J = 8,5$; 3,6 Hz), 5,691 bs (2H), 3,196 t (2H, $J = 7$ Hz), 1,918 (quint, 2H, $J = 7$ Hz), 1,509 (sext, 2H, $J = 7$ Hz), 1,003 t (3H, $J = 7$ Hz).

Beispiel 59

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



Teil A

[0188] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 57 Teil B wurde 3-Amino[1,5]naphthyridin-4-ol (1,8 g, 11,2 mmol) mit Butyrylchlorid (1,3 g, 12,3 mmol) umgesetzt, um 1,2 g N-(4-Hydroxy[1,5]naphthyridin-3-yl)butanamid als kohengrauen Feststoff bereitzustellen. Schmelzpunkt > 360°C.

Teil B

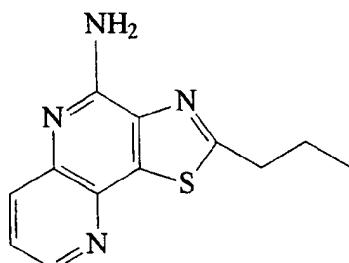
[0189] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 57 Teil C wurde N-(4-Hydroxy[1,5]naphthyridin-3-yl)butanamid (1,2 g, 5,2 mmol) mit Phosphorpentasulfid (2,3 g, 5,2 mmol) umgesetzt, um 0,9 g 2-Propylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin als bernsteinfarbenen Sirup bereitzustellen.

Teil C

[0190] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 57 Teil D wurde 2-Propylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin (0,9 g, 3,9 mmol) oxidiert, um 0,7 g 2-Propylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin-5N-oxid als hellgelben Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 139–142°C. Analyse: berechnet für $C_{12}H_{11}N_3OS$: % C, 58,76; % H, 4,52; % N, 17,13; festgestellt: % C, 58,66; % H, 4,59; % N, 17,16. Hochauflösende Massenspektrometrie (EI): berechnet für $C_{12}H_{11}N_3OS$ (M^+) 245,0623; festgestellt 245,0612.

Beispiel 60

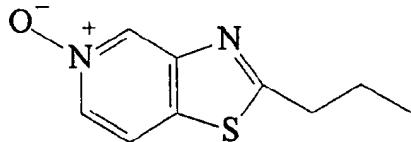
2-Propylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin-4-amin



[0191] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 58 wurde 2-Propylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin-5N-oxid (0,5 g, 2 mmol) aminiert, um 0,2 g 2-Propylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin-4-amin als elfenbeinfarbene Nadeln bereitzustellen, Schmelzpunkt 135–136°C. Analyse: berechnet für $C_{12}H_{12}N_4S$: % C, 58,99; % H, 4,95; % N, 22,93; festgestellt: % C, 59,06; % H, 4,96; % N, 22,97. Hochauflösende Massenspektrometrie (EI): berechnet für $C_{12}H_{12}N_4S$ (M^+) 244,0783; festgestellt 244,0785.

Beispiel 61

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



Teil A

[0192] Eine Suspension von 3-Nitropyridin-4-ol (1,0 g, 7,1 mmol) in Methanol (110 ml) und eine kleine Menge Raneynickel-Katalysator wurden in einer Parr-Flasche vereinigt und 4 Stunden lang hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer Lösung von Salzsäure in Ethanol angesäuert und dann filtriert, um den Katalysator zu entfernen. Das Filtrat wurde unter Verwendung von Celite®-Filterhilfe erneut filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, um 1,2 g 3-Aminopyridin-4-ol als braunes Pulver bereitzustellen, Schmelzpunkt 199–200°C.

Teil B

[0193] N,N-Diisopropylethylamin (33 ml, 180 mmol) wurde zu einer Suspension von 3-Aminopyridin-4-ol (8,5 g, 46 mmol) in Dichlormethan (100 ml) zugegeben. Eine Lösung von Butyrylchlorid (5,4 g, 51 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann 3 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, um einen schwarzen Niederschlag zu entfernen. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der so erhaltene hellbraune Rückstand wurde mit heißem Ethylacetat (250 ml) zerrieben und dann über Nacht abkühlen gelassen. Das Gemisch wurde filtriert, um Feststoffe zu entfernen (9,1 g), und die Feststoffe wurden mit frischem Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, um 13 g eines hellbernsteinfarbenen Sirups bereitzustellen. Der Sirup wurde in Wasser gelöst und dann zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um 2,5 g eines bernsteinfarbenen Sirups bereitzustellen. Dieses Material wurde durch Säulenchromatographie gereinigt, um 1,2 g N-(4-Hydroxypyrid-3-yl)butanamid als hellbernsteinfarbenen Sirup bereitzustellen, welcher beim Stehen fest wurde.

Teil C

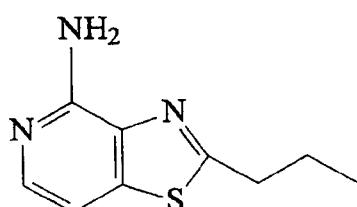
[0194] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 57 Teil C wurde N-(4-Hydroxypyrid-3-yl)butanamid (1,1 g, 6,1 mmol) mit Phosphorpentasulfid (2,7 g, 6,1 mmol) umgesetzt, um 0,4 g 2-Propylpyrido[3,4-d][1,3]thiazol als bernsteinfarbenen Sirup bereitzustellen, welcher beim Stehen fest wurde, Schmelzpunkt 44–47°C.

Teil D

[0195] Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 57 Teil D wurde 2-Propylpyrido[3,4-d][1,3]thiazol (0,4 g, 2,2 mmol) oxidiert, um nach Umkristallisation aus Ethylacetat (7 ml) 0,2 g 2-Propylpyrido[3,4-d][1,3]thiazol-5N-oxid als kurze elfenbeinfarbene Nadeln bereitzustellen, Schmelzpunkt 137–139°C. Analyse: berechnet für C₉H₁₀N₂OS: % C, 55,65; % H, 5,19; % N, 14,42; festgestellt: % C, 55,47; % H, 5,25; % N, 14,34.

Beispiel 62

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

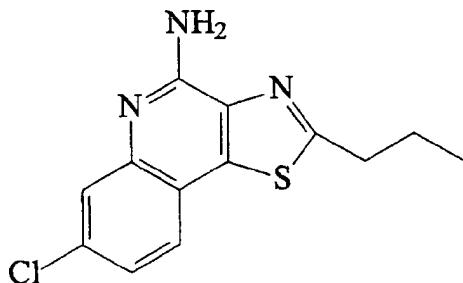


[0196] Eine Lösung von Trichloracetylisocyanat (0,11 g, 0,6 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde tropfenwei-

se zu einer kalten (Eisbad) Lösung von 2-Propylpyrido[3,4-d][1,3]thiazol-5N-oxid (0,1 g, 0,5 mmol) in Dichlormethan (20 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Weiteres Trichloracetylisocyanat (0,2 g) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde kurz unter Rückfluss erhitzt, dann etwa 3 Stunden lang bei Umgebungstemperatur röhren gelassen. Ammoniak wurde in das Reaktionsgemisch gesprudelt, welches dann 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur röhren gelassen wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt, zweimal mit 10% Natriumhydroxid gewaschen, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, um einen bernsteinfarbenen Sirup bereitzustellen. Die Umsetzung wurde im selben Maßstab wiederholt. Die Produkte wurden vereinigt, um 0,1 g eines bernsteinfarbenen Sirups bereitzustellen. Dieses Material wurde durch halbpräparative HPLC auf einem Gilson system gereinigt (Rainin Microsorb C18-Säule, 21,4 × 250 mm, 8-Mikron-Teilchengröße, 60A-Pore, 10 ml/min., Gradientenelution von 2–95% B in 25 min, 5 min langes Halten bei 95% B, wobei gilt A = 0,1% Trifluoressigsäure/Wasser und B = 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril, Peakdetektion bei 254 nm zum Auslösen des Aufnehmens der Fraktion). Die halbpräparativen HPLC-Faktionen wurden durch LCAPCI/MS analysiert und die geeigneten Fraktionen wurden lyophilisiert, um das gewünschte Produkt als Trifluoracetatsalz bereitzustellen, Schmelzpunkt 160–162°C. Analyse: berechnet für $C_9H_{11}N_3S + CF_3C(O)_2H$: % C, 42,99; % H, 3,94; % N, 13,67; festgestellt: % C, 42,84; % H, 3,98; % N, 13,52. Hochauflösende Massenspektrometrie (EI): berechnet für $C_9H_{11}N_3S$ (M^+) 193,0674; festgestellt 193,0681.

Beispiel 63

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



Teil A

[0197] 7-Chlor-4-hydroxychinolin (35 g, 0,195 mol; erhältlich von Aldrich, Milwaukee, WI) und Salpetersäure (350 ml, 70%) wurden vereinigt und 75 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde noch heiß auf Eis gegossen. Der so erhaltene leuchtend gelbe Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und dann 3 mal mit kochendem Ethylacetat gewaschen, um 17,3 g 7-Chlor-3-nitro-4-hydroxychinolin als hellgelben Feststoff bereitzustellen.

Teil B

[0198] 7-Chlor-3-nitro-4-hydroxychinolin (4,48 g, 20 mmol), Zinn(II)chlorid-Dihydrat (22,6 g, 100 mmol) und Ethanol (200 ml) wurden vereinigt und dann 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und dann in Wasser (250 ml) gegossen. Das Gemisch wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung auf neutralen pH gebracht und dann filtriert, um Zinnsalze zu entfernen. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann im Vakuum konzentriert, um 1,8 g 3-Amino-7-chlor-4-hydroxychinolin als grünes Pulver bereitzustellen.

Teil C

[0199] Unter Stickstoffatmosphäre wurde Butyrylchlorid (0,76 ml, 7,3 mmol) tropfenweise zu einem Gemisch aus 3-Amino-7-chlor-4-hydroxychinolin (1,3 g, 6,7 mmol), Triethylamin (3,0 ml, 21,5 mmol) und wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gehalten. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen, gefolgt von Tetrahydrofuran, und dann im Vakuum getrocknet, um 1,05 g N-(7-Chlor-4-hydroxychinolin-3-yl)butanamid als gelbbraunes Pulver bereitzustellen.

Teil D

[0200] Ein Gemisch aus N-(7-Chlor-4-hydroxychinolin-3-yl)butanamid (0,9 g, 3,4 mol), Phosphorpentasulfid (1,51 g, 3,4 mmol) und Pyridin (25 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre 2,5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Dichlormethan (100 ml) und gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung (100 ml) verteilt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2×100 ml) extrahiert. Die organischen Fraktionen wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann im Vakuum konzentriert, um das Rohprodukt bereitzustellen. Dieses Material wurde durch Kieselgel-Chromatographie (97:3 Dichlormethan:Methanol, 10 g SiO₂) gereinigt, um 0,62 g 7-Chlor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin als goldgelben Feststoff bereitzustellen.

Teil E

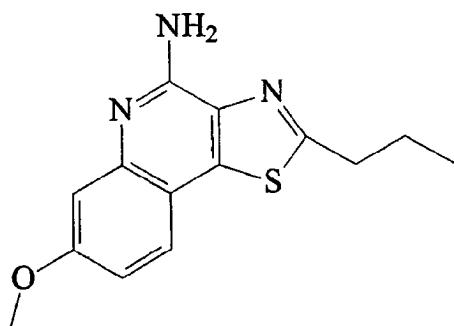
[0201] Unter Stickstoffatmosphäre wurde 3-Chlorperoxybenzoësäure (0,7 g, 57–86%) zu einem Gemisch aus 7-Chlor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin (0,5 g, 1,9 mmol) und Chloroform (20 ml) zugegeben. Nach 2 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde zusätzliche 3-Chlorperoxybenzoësäure (0,2 g) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 14 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt und dann zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Fraktion wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann im Vakuum konzentriert, um 0,52 g 7-Chlor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als orangen Feststoff bereitzustellen.

Teil F

[0202] Unter Stickstoffatmosphäre wurde Trichloracetylisocyanat (0,32 ml, 2,7 mmol) zu einem Gemisch aus 7-Chlor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (0,50 g, 1,8 mmol) und Dichlormethan (20 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gehalten und dann im Vakuum konzentriert. Der so erhaltene ölige Rückstand wurde in Methanol (10 ml) gelöst, Natriummethoxid (1 ml, 25%, 4,4 mmol) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 2,5 Tage lang bei Umgebungstemperatur gehalten. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und mit Hexan gewaschen, um 0,28 g des gewünschten Produktes als goldgelbes Pulver bereitzustellen. Ein Teil von 50 mg wurde aus Methanol umkristallisiert, um 7-Chlor-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als goldgelben kristallinen Feststoff bereitzustellen, Schmelzpunkt 159–160°C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 3,16 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,87 (sext, J = 7,4 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (EI) m/e 277,0441 (277,0440 berechnet für C₁₃H₁₂CIN₃S).

Beispiel 64

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



Teil A

[0203] 3-Methoxyanilin (12,3 g, 0,1 mol) und Diethylethoxymethylenmalonat (21,6 g, 0,1 mol) wurden bei 120°C vereinigt und 3 Stunden lang erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen und dann über Nacht in ein Vakuum gestellt, um 28,5 g Diethyl-2-[3-(methoxyanilino)methylen]malonat als orangenes Öl bereitzustellen.

Teil B

[0204] Dowtherm A (etwa 200 ml) wurde in einen Kolben eingebracht, der mit einem Rührstab, einem Stick-

stoffeinlass, einer Dean-Stark-Falle und einem Kondensator ausgerüstet war. Das Lösungsmittel wurde unter starkem Rückfluss erhitzt und dann wurde 2-[3-(Methoxyanilino)methylen]malonat (20,0 g, 68 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 0,5 Stunden lang erwärmt, und die braune Lösung wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Aceton gewaschen und dann an der Luft getrocknet, um 12,5 g Ethyl-4-hydroxy-7-methoxychinolin-3-carboxylat als gelbes Pulver bereitzustellen.

Teil C

[0205] Eine Suspension von Ethyl-4-hydroxy-7-methoxychinolin-3-carboxylat (12,0 g, 48 mmol) in 10% Natriumhydroxid/Wasser (200 ml) wurde 1,5 Stunde lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen und wurde dann durch tropfenweise Zugabe konzentrierter Salzsäure angesäuert (pH = 3). Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, zweimal mit Wasser gewaschen und dann über Nacht in einem Vakuumtrockenschrank bei 80°C getrocknet, um 10,4 g 4-Hydroxy-7-methoxychinolin-3-carbonsäure bereitzustellen.

Teil D

[0206] Eine Suspension von 4-Hydroxy-7-methoxychinolin-3-carbonsäure (4,0 g) in Dowtherm A (75 ml) wurde 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die so erhaltene braune Lösung wurde langsam auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und dann 2,5 Tage lang in einem Vakuumtrockenschrank bei 80°C getrocknet, um 3,1 g 7-Methoxychinolin-4-ol als hellgelbbraunen Feststoff bereitzustellen.

Teil E

[0207] Ein Gemisch aus 7-Methoxychinolin-4-ol (5,0 g, 28,5 mmol) und Propionsäure (50 ml) wurde unter Rückfluss erhitzt. Salpetersäure (3,2 ml, 70%, 50 mmol) wurde tropfenweise über einen Zeitraum von 15 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit kaltem Ethanol gewaschen, gefolgt von Hexanen, und dann getrocknet, um 3,9 g 7-Methoxy-3-nitrochinolin-4-ol als grauen Feststoff bereitzustellen.

Teil F

[0208] 7-Methoxy-3-nitrochinolin-4-ol (4,5 g, 20,4 mmol), Methanol (250 ml), Ammoniumhydroxid (5 ml) und Palladium auf Kohlenstoff (400 mg, 10%) wurden vereinigt. Das Gemisch wurde 2 Stunden lang in eine Parr-Bombe mit einer Wasserstoffatmosphäre von 40 psi (2,8 kg/cm²) gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, um einen grünen Feststoff bereitzustellen. Dieses Material wurde in Methanol (20 ml) gelöst, und dann wurde 1 N Salzsäure in Diethylether (75 ml) zugegeben. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und getrocknet, um 2,6 g 3-Amino-7-methoxychinolin-4-ol-Hydrochlorid als rosafarbenen Feststoff bereitzustellen.

Teil G

[0209] Butyrylchlorid (0,63 ml, 6,1 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung zugegeben, die 3-Amino-7-methoxychinolin-4-ol-Hydrochlorid (1,0 g, 5,26 mmol), Triethylamin (2,35 ml, 16,8 mmol), Dichlormethan (30 ml) und N,N-Dimethylformamid (10 ml) enthält. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gehalten. Das N,N-Dimethylformamid wurde im Vakuum entfernt, und der so erhaltene Feststoff wurde zwischen Dichlormethan (100 ml) und Wasser (100 ml) verteilt. Die organische Fraktion wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann im Vakuum konzentriert, um 0,86 g N-(4-Hydroxy-7-methoxychinolin-3-yl)butanamid als gelbbraunen Feststoff bereitzustellen.

Teil H

[0210] Unter Stickstoffatmosphäre wurde ein Gemisch aus N-(4-Hydroxy-7-methoxychinolin-3-yl)butanamid (0,66 g, 2,54 mmol), Pyridin (20 ml) und Phosphorpentasulfid (1,13 g, 2,54 mmol) unter Rückfluss erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur abkühlte. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert. Das Filtrat wurde zwischen Dichlormethan (100 ml) und gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung (100 ml) verteilt. Die wässrige Fraktion wurde mit zusätzlichem Dichlormethan (100 ml) extrahiert. Die organischen Fraktionen wurden vereinigt, mit Wasser

gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann im Vakuum konzentriert, um einen Feststoff bereitzustellen. Dieses Material wurde durch Kieselgel-Chromatographie (15 g SiO₂, eluiert mit 95:5 Dichlormethan:Methanol) gereinigt, um 0,45 g 7-Methoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin als hellgelbes Pulver bereitzustellen.

Teil I

[0211] Unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 63 Teil E wurde 7-Methoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin (0,40 g, 1,55 mmol) oxidiert, um 7-Methoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-5N-oxid als orangen Feststoff bereitzustellen.

Teil J

[0212] Unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 63 Teil F wurde das N-Oxid aus Teil I mit Trichloracetylisocyanat umgesetzt, und das so erhaltene Amid wurde hydrolysiert, um 190 mg des gewünschten Produkts als gebrochen weißen Feststoff bereitzustellen. Eine analytische Probe wurde durch Umkristallisation aus Methanol erhalten, um 7-Methoxy-2-propylthiazolo[4,5-c]chinolin-4-amin als elfenbeinfarbene Nadeln bereitzustellen, Schmelzpunkt 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 (sext, J = 7,4 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (EI) m/e 273,0934 (berechnet 273,0936 für C₁₄H₁₅N₃OS).

INTERFERON (α)-INDUKTION IN HUMANZELLEN

[0213] Ein In-vitro-Humanblut-Zellsystem wurde verwendet, um die Interferoninduktion durch erfundungsähnliche Verbindungen zu bewerten. Die Aktivität beruht auf der Messung von Interferon, das in das Kulturmedium abgesondert wurde. Interferon wird durch einen Bioassay gemessen.

Blutzellenherstellung für Kultur

[0214] Vollblut wird durch Venenpunktion in EDTA-Vacutainer-Röhrchen gesammelt. Mononukleäre Zellen des peripheren Bluts (PBM's) werden unter Verwendung entweder von LeucoPREP™-Markenzelltrennröhrchen (erhältlich von Becton Dickinson) oder Ficoll-Paque®-Lösung (erhältlich von Pharmacia LKB Biotechnology Inc., Piscataway, NJ) vom Vollblut getrennt. Die PBM's werden zu 1×10^6 /ml in RPMI 1640-Medium (erhältlich von GIBCO, Grand Island, NY) suspendiert, das 25 mM HEPES (N-2-Hydroxyethylpiprazin-N'-2-ethansulfonsäure) und L-Glutamin (1% Penicillin-Streptomycin-Lösung zugegeben) mit 10% Wärme-inaktiviertem (56°C, 30 Minuten lang) zugegebenem fötalem Kälberserum enthält. 200 µl-Portionen der PBM-Suspension werden zu sterilen Gewebekulturplatten mit 96 Wells (flacher Boden) (Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) zugegeben.

Verbindungsherstellung

[0215] Die Verbindungen werden in Ethanol, Dimethylsulfoxid oder Gewebekulturwasser solubilisiert, dann mit Gewebekulturwasser, 0,01 N Natriumhydroxid oder 0,01 N Salzsäure (die Wahl des Lösungsmittels hängt von den chemischen Eigenschaften der Verbindung ab, die getestet wird) verdünnt. Die Ethanol- oder DMSO-Konzentration sollte eine Endkonzentration von 1% zur Zugabe zu den Wells der Kulturen nicht übersteigen. Die Verbindungen werden anfangs in einem Konzentrationsbereich von etwa 0,1 µg/ml bis etwa 5 µg/ml getestet. Verbindungen, welche eine Induktion bei einer Konzentration von 0,5 µg/ml zeigen, werden dann in einem breiteren Konzentrationsbereich getestet.

Inkubation

[0216] Die Lösung der Testverbindung wird in einem Volumen (kleiner als oder gleich 50 µl) zu den Wells zugegeben, die 200 µl verdünntes Vollblut oder PBM's in Medium enthalten. Lösungsmittel und/oder Medium wird zu Kontrollwells (Wells ohne Testverbindung) zugegeben, und wenn erforderlich, um das Endvolumen jedes Wells auf 250 µl einzustellen. Die Platten werden mit Kunststoffdeckeln bedeckt, sanft auf dem Wirbelmixer vermischt und dann 48 Stunden lang bei 37°C in einer 5% Kohlendioxidatmosphäre inkubiert.

Trennung

[0217] Nach Inkubation werden die Platten mit Parafilm bedeckt und dann 10 bis 15 Minuten lang bei 1000

U/min bei 4°C in einer Damon IEC Modell CRU-5000-Zentrifuge zentrifugiert. Medium (etwa 200 µl) wird aus 4 bis 8 Wells entfernt und in sterilen 2 ml-Einfrierfläschchen vereinigt. Die Proben werden bis zur Analyse bei -70°C gehalten.

Interferon-Analyse/Berechnung

[0218] Interferon wird unter Verwendung humaner Lungenkarzinomzellen A549, die Enzephalomyokarditis ausgesetzt sind, durch einen Bioassay bestimmt. Die Einzelheiten des Bioassayverfahrens sind von G. L. Brennan und L. H. Kronenberg in „Automated Bioassay of Interferons in Micro-test Plates“, Biotechniques, Juni/Juli, 78, 1983, das hier durch Bezugnahme aufgenommen ist, beschrieben worden. Das Verfahren ist wie folgt: Interferonverdünnungen und A549-Zellen werden 12 bis 24 Stunden lang bei 37°C inkubiert. Die inkubierten Zellen werden mit einer Impfkultur des Enzephalomyokarditis-Virus infiziert. Die infizierten Zellen werden vor der Quantifizierung der viralen zytopathischen Wirkung einen weiteren Zeitraum lang bei 37°C inkubiert. Die virale zytopathische Wirkung wird durch Färbung, gefolgt von spektralphotometrischen Absorptionsmessungen quantitativ bestimmt. Die Ergebnisse werden als Alphabezugseinheiten/ml ausgedrückt, bezogen auf den Wert, der für den NIH HU IF-L-Standard erhalten wird. Das Interferon wurde durch Testen in Schachbrettmuster-Neutralisationsassays gegen Kaninchen-anti-Humaninterferon (β) und Ziege-anti-Humaninterferon (α) unter Verwendung von A549-Zell-Einzelschichten, die dem Enzephalomyokarditisvirus ausgesetzt sind, als im Wesentlichen ausschließlich als Interferon- α identifiziert.

[0219] Erfindungsgemäße Verbindungen wurden durch das vorstehend beschriebene Testverfahren auf ihre Fähigkeit getestet, Interferon in Humanzellen zu induzieren. Die Ergebnisse sind nachstehend in der Tabelle angegeben, wobei „+“ anzeigt, dass die Verbindung bei dieser bestimmten Konzentration Interferon- α induzierte, ein „-“ anzeigt, dass die Verbindung bei dieser bestimmten Konzentration kein Interferon- α induzierte und ein „±“ anzeigt, dass die Ergebnisse bei dieser bestimmten Konzentration zweideutig waren.

Beispiel 1	Interferon (α) - Induktion in Humanzellen							Dosiskonzentration (µg/ml)
	0,01	0,05	0,10	0,50	1,0	5,0	10,0	
2	-	-	±	+	+	+	nicht	nicht
4	-	-	-	+	+	+	durchgeführt	durchgeführt
5	-	-	-	-	+	+	durchgeführt	durchgeführt
8	-	-	-	+	+	+	nicht	nicht
12	-	+	+	+	+	+	durchgeführt	durchgeführt
14	-	-	-	+	+	+	nicht	nicht
16	-	-	-	-	+	+	durchgeführt	durchgeführt
18	-	-	+	+	+	+	nicht	nicht
20	-	-	-	-	+	+	durchgeführt	durchgeführt
22	-	-	-	-	-	+	+	+
24	-	-	-	-	-	+	+	+
26	-	-	-	-	-	+	+	+
28	-	-	-	+	+	+	nicht	nicht

				durchgeführt	durchgeführt	durchgeführt	durchgeführt
30	-	-	-	-	+	nicht	nicht
32	-	-	±	+	+	nicht	nicht
34	-	-	-	-	-	nicht	nicht

Beispiel	Interferon (α) - Induktion in Humanzellen						Dosiskonzentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
	0,01	0,05	0,10	0,50	1,0	5,0	
36	-	-	-	+	+	nicht	nicht
37	-	-	-	-	-	nicht	durchgeführt
38	-	-	+	+	+	nicht	durchgeführt
39	-	-	+	+	+	nicht	durchgeführt
41	+	+	+	+	+	nicht	durchgeführt
42	-	-	+	+	+	nicht	durchgeführt
43	-	+	+	+	+	nicht	durchgeführt
44	nicht	nicht	-	-	+	+	+
45	-	+	+	+	+	nicht	durchgeführt
46	-	+	+	+	+	nicht	durchgeführt

47	-	+	+	+	+	+	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt
48	-	-	-	+	+	+	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt
49	-	-	-	+	+	+	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt
50	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	-	+	+	+	+ durchgeführt	+ durchgeführt	+ durchgeführt
53	-	-	-	-	-	-	-	-	-
54	-	-	-	-	-	-	-	-	-

CYTOKIN-INDUKTION IN HUMANZELLEN

[0220] Ein In-vitro-Human-Blutzellsystem wurde verwendet, um die Cytokin-Induktion durch erfindungsgemäße Verbindungen zu bewerten. Die Aktivität beruht auf der Messung von Interferon (α) und Tumornekrosefaktor (α) (IFN bzw. TNF), die in das Kulturmedium abgesondert wurden, wie durch Testerman et al. in „Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609“, Journal of Leukocyte Biology, 58, 365–372 (September 1995) beschrieben.

Blutzellenherstellung für Kultur

[0221] Vollblut von gesunden menschlichen Spendern wird durch Venenpunktion in EDTA-Vacutainer-Röhrchen gesammelt. Mononukleäre Zellen des peripheren Bluts (PBMCs) werden durch Dichtegradientenzentrifugation unter Verwendung von Histopaque®-1077 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) vom Vollblut getrennt. Die PBMCs werden zu $3\text{--}4 \times 10^6$ Zellen/ml in RPMI 1640-Medium suspendiert, das 10% fötales Rinderserum, 2 mM L-Glutamin und 1% Penicillin/Streptomycin-Lösung enthält (komplettes RPMI). Die PBMC-Suspension wird zu sterilen Gewebekulturplatten mit 48 Vertiefungen mit flachem Boden (Costar, Cambridge, MA oder Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) zugegeben, die ein gleiches Volumen komplettes RPMI-Medium enthalten, das die Testverbindung enthält.

Verbindungsherstellung

[0222] Die Verbindungen werden in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst. Die DMSO-Konzentration sollte eine Endkonzentration von 1% zur Zugabe zu den Wells der Kulturen nicht übersteigen. Die Verbindungen werden allgemein in einem Konzentrationsbereich von 0,12 bis 30 μM getestet.

Inkubation

[0223] Die Lösung der Testverbindung wird bei 60 μM zum ersten Well zugegeben, das komplettes RPMI enthält, und Serien von 3fachen Verdünnungen werden hergestellt. Die PBMC-Suspension wird dann im gleichen Volumen zu den Wells zugegeben, wobei die Konzentrationen der Testverbindung auf den gewünschten Bereich (0,12 bis 30 μM) gebracht werden. Die Endkonzentration der PBMC-Suspension beträgt $1,5\text{--}2 \times 10^6$ Zellen/ml. Die Platten werden mit sterilen Kunststoffdeckeln bedeckt, sanft gemischt und dann 18 bis 24 Stunden lang bei 37°C in einer 5% Kohlendioxidatmosphäre inkubiert.

Trennung

[0224] Nach Inkubation werden die Platten 5 bis 10 Minuten lang bei 1000 U/min (~ $200 \times g$) bei 4°C zentrifugiert. Der Zellkulturüberstand wird mit einer sterilen Polypropylen-Pipette entfernt und in sterile Polypropylen-Röhrchen überführt. Die Proben werden bis zur Analyse bei –30°C bis –70°C gehalten. Die Proben werden auf Interferon (α) entweder durch ELISA oder Bioassay und auf Tumornekrosefaktor (α) durch ELISA analysiert.

Interferon-Bioassay-Analyse

[0225] Interferon wird unter Verwendung humaner Lungenkarzinomzellen A549, die Enzephalomyokarditis ausgesetzt sind, durch einen Bioassay bestimmt. Die Einzelheiten des Bioassayverfahrens sind von G. L. Brennan und L. H. Kronenberg in „Automated Bioassay of Interferons in Micro-test Plates“, Biotechniques, Juni/Juli, 78, (1983), das hier durch Bezugnahme aufgenommen ist, beschrieben worden. Das Verfahren ist wie folgt: A549-Zellen werden mit Verdünnungen von Proben oder einem Standardinterferon 24 Stunden lang bei 37°C inkubiert. Die inkubierten Zellen werden dann mit einer Impfkultur des Enzephalomyokarditis-Virus infiziert. Die infizierten Zellen werden vor der Bewertung der viralen zytopathischen Wirkung weitere 24 Stunden lang bei 37°C inkubiert. Die virale zytopathische Wirkung wird durch Färbung mit Kristallviolett, gefolgt von visuellem Bewerten der Platten quantitativ bestimmt. Die Ergebnisse werden als Alphabezugseinheiten/ml ausgedrückt, bezogen auf den Wert, der für den NIH humane Leukozyten-IFN-Standard erhalten wird.

Interferon (α)- und Tumornekrosefaktor (α)-Analyse durch ELISA

[0226] Die Interferon (α)-Konzentration wird unter Verwendung eines Human-Multi-Spezies-Kits von PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ gemäß den Anweisungen des Herstellers durch ELISA bestimmt.

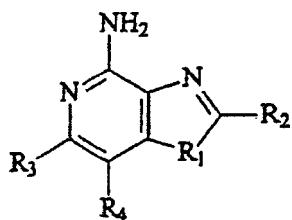
[0227] Die Tumornekrosefaktor (α)-Konzentration wird unter Verwendung von ELISA-Kits, die von Genzyme, Cambridge, MA; R & D Systems, Minneapolis, MN; oder Pharmingen, San Diego, CA erhältlich sind, gemäß den Anweisungen des Herstellers bestimmt.

[0228] In den nachstehenden Tabellen zeigt ein „+“ an, dass die Verbindung bei dieser bestimmten Konzentration das angezeigte Cytokin induzierte, zeigt ein „-“ an, dass die Verbindung bei dieser bestimmten Konzentration das angezeigte Cytokin nicht induzierte und zeigt ein „±“ an, dass die Ergebnisse bei dieser bestimmten Konzentration zweideutig waren.

Beispiel	Cytokin-Induktion in Humanzellen		Tumornekrosefaktor-Induktion	
	Interferon (α)-Induktion		Dosiskonzentration (μM)	
	0,12	0,37	1,11	3,33
12	-	-	-	+
18	-	-	+	+
20	-	-	+	-
24	-	-	-	-
42	-	-	-	-
53	-	-	-	-
58	-	-	-	+
60	-	-	-	+
62	-	-	-	-
63	-	-	+	+
64	-	+	+	+
			0,12	30
			0,37	0,37
			1,11	1,11
			3,33	3,33
			10	10
			30	30

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I:



(I)

wobei

R₁ ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und Selen;

R₂ ausgewählt ist aus

- einem Wasserstoffatom;
- einem Alkylrest;
- einem Alkyl-OH-Rest;
- einem Halogenalkylrest;
- einem Alkenylrest;
- einem Alkyl-X-alkylrest;
- einem Alkyl-X-alkenylrest;
- einem Alkenyl-X-alkylrest;
- einem Alkenyl-X-alkenylrest;
- einem Rest Alkyl-N(R₅)₂;
- einem Rest Alkyl-N₃;
- einem Rest Alkyl-O-C(O)-N(R₅)₂;
- einem Heterocyclrest;
- einem Alkyl-X-heterocyclrest;
- einem Alkenyl-X-heterocyclrest;
- einem Arylrest;
- einem Alkyl-X-arylrest;
- einem Alkenyl-X-arylrest;
- einem Heteroarylrest;
- einem Alkyl-X-heteroarylrest; und
- einem Alkenyl-X-heteroarylrest;

R₃ und R₄ zusammengenommen einen kondensierten Pyridinring bilden, welcher unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, die ausgewählt sind aus einem C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxyrest, einem Halogenatom, einer Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxymethyl- und Trifluormethylgruppe;

X ausgewählt ist aus -O-, -S-, -NR₅-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- und einer Bindung; und

R₅ jeweils unabhängig H oder ein C₁₋₈-Alkylrest ist; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R₁ ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei R₂ ein C₁₋₄-Alkylrest ist.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R₁ ein Schwefelatom ist.

5. Verbindung gemäß Anspruch 4, wobei R₂ ein C₁₋₄-Alkylrest ist.

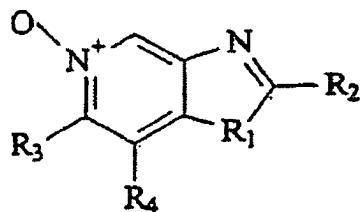
6. Verbindung gemäß Anspruch 4, wobei R₂ ein n-Propylrest ist.

7. Verbindung, welche ausgewählt ist aus 2-Butylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin-4-amin; 2-Propylthiazolo[4,5-c][1,5]naphthyridin-4-amin; und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon.

8. Arzneimittel, welches eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Induzierung einer Cytokinbiosynthese in einem Säuger.
10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, wobei das Cytokin IFN- α umfasst.
11. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, wobei das Cytokin TNF- α umfasst.
12. Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Behandlung einer Viruserkrankung in einem Säuger.
13. Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Behandlung einer neoplastischen Erkrankung in einem Säuger.
14. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, 12 oder 13, wobei die Zusammensetzung topisch verabreicht werden soll.

15. Verbindung der Formel II:



(II)

wobei

R_1 ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und Selen;

R_2 ausgewählt ist aus

- einem Wasserstoffatom;
- einem Alkylrest;
- einem Alkyl-OH-Rest;
- einem Halogenalkylrest;
- einem Alkenylrest;
- einem Alkyl-X-alkylrest;
- einem Alkyl-X-alkenylrest;
- einem Alkenyl-X-alkylrest;
- einem Alkenyl-X-alkenylrest;
- einem Rest Alkyl-N(R_5)₂;
- einem Rest Alkyl-N₃;
- einem Rest Alkyl-O-C(O)-N(R_5)₂;
- einem Heterocyclrest;
- einem Alkyl-X-heterocyclrest;
- einem Alkenyl-X-heterocyclrest;
- einem Arylrest;
- einem Alkyl-X-arylrest;
- einem Alkenyl-X-arylrest;
- einem Heteroarylrest;
- einem Alkyl-X-heteroarylrest;
- einem Alkenyl-X-heteroarylrest;
- SO₂CH₃; und
- CH₂-O-C(O)-CH₃,

R_3 und R_4 zusammengenommen einen kondensierten Pyridinring bilden, welcher unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, die ausgewählt sind aus einem C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxyrest, einem Halogenatom, einer Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxymethyl- und Trifluormethylgruppe;

X ausgewählt ist aus -O-, -S-, -NR₅-, -C(O)-, -C(O)O- und einer Bindung; und

R_5 jeweils unabhängig H oder ein C₁₋₈-Alkylrest ist.

16. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Induzierung einer Cytokinbiosynthese in einem Säuger.

17. Verwendung gemäß Anspruch 16, wobei das Cytokin IFN- α oder TNF- α umfasst.
18. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Virus- oder neoplastischen Erkrankung in einem Säuger.
19. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei die Zusammensetzung topisch verabreicht werden soll.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen