

Цей винахід стосується оксазоло, тiazоло і селеназоло[4,5-с]хінолін-, тетрагідрохінолін-4-амінів і їх гетероаналогів, а також проміжних сполук, що використовуються при їх одержанні. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять вищезгадані сполуки, а також використання цих сполук в якості імуномодуляторів і для стимулювання біосинтезу цитокіну, включаючи біосинтез α -інтерферону і/або біосинтез α -фактору некрозу пухлини.

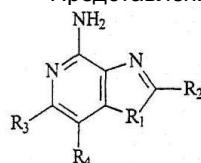
Передумови створення винаходу і попередній рівень техніки

Перший правдоподібний синтез 1Н-імідазо[4,5-с]хінолінової системи описаний Backman et al., J. Org. Chem. 15, 1278-1284 (1950), де описаний синтез 1-(6-метокси-8-хінолініл)-2-метил-1Н-імідазо[4,5-с]хіноліну для використання в якості антималярійного агента. Пізніше, були описані синтези різноманітних заміщених 1Н-імідазо[4,5-с]хінолінів. Наприклад, Jain et al., J. Med. Chem. 11, pp.87-92 (1968), синтезували 1-[2-(4-піперидил)етил]-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін для використання в якості антиконвульсанта і кардіоваскулярного агента. Також, Baranov et al., Chem. Abs. 85, 94362 (1976), і Berenyi et al., J. Heterocyclic Chem. 18,1537-1540 (1981), описали деякі 2-оксоімідазо[4,5-с]хіноліни.

В наступних повідомленнях, 1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміни і їх 1- і 2-заміщені похідні одержували для використання в якості антивірусних агентів, бронхолізаторів і імуномодуляторів. Серед них слід згадати патенти США 4689338; 4698348; 4929624; 5037986; 5266675; 5268376; 5346905; 5389640; 5605899; 5352784; 5446153 і 5482936. Shen et al., патент США №4038396 і 4131677, описують деякі оксазоло- і тiazолопіридини, що мають антизапальні, анальгетичні і жарознижуючі властивості.

Опис винаходу

Представлений винахід стосується сполуки формули I:



(I)

в якій:

R_1 вибирають з групи, що містить кисень, сірку і селен;

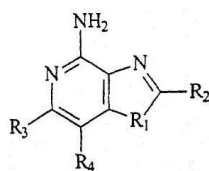
R_2 вибирають з групи, що містить

- водень;
- алкіл;
- алкіл-ОН;
- галогеналкіл;
- алкеніл;
- алкіл-Х-алкіл;
- алкіл-Х-алкеніл;
- алкеніл-Х-алкіл;
- алкеніл-Х-алкеніл;
- алкіл- $N(R_5)_2$;
- алкіл- N_3 ;
- $anKm-O-C(O)-N(R_5)_2$;
- гетероцикл;
- алкіл-Х-гетероцикл;
- алкеніл-Х-гетероцикл;
- арил;
- алкіл-Х-арил;
- алкеніл-Х-арил;
- гетероарил;
- алкіл-Х-гетероарил;
- алкеніл-Х-гетероарил;

R_3 і R_4 кожна незалежно:

- водень;
 - Х-алкіл;
 - галоген;
 - галогеналкіл;
 - $N(R_5)_2$;
- або коли узяті разом, R_3 і R_4 утворюють приконденсоване ароматичне, гетероароматичне, циклоалкільне або гетероциклічне кільце;
- Х вибирають з групи, що містить -О-, -S-, - NR_5 -, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- і зв'язок; і кожна R_5 , незалежно, Н або C_{1-8} алкіл;
- при умові, що коли R_1 є сіркою, R_3 не є - NH_2 ;
- або їх фармацевтично прийнятна сіль.

В другому аспекті, представлений винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I(a) і фармацевтично прийнятний наповнювач:



I(a)

в якій:

R_1 вибирають з групи, що містить кисень, сірку і селен;

R_2 вибирають з групи, що містить

- водень;
- алкіл;
- алкіл-ОН;
- галогеналкіл;
- алкеніл;
- алкіл-Х-алкіл;
- алкіл-Х-алкеніл;
- алкеніл-Х-алкіл;
- алкеніл-Х-алкеніл;
- алкіл- $N(R_5)_2$;
- алкіл- N_3 ;
- алюл-О-С(О)- $N(R_5)_2$;
- гетероцикл;
- алкіл-Х-гетероцикл;
- алкеніл-Х-гетероцикл;
- арил;
- алкіл-Х-арил;
- алкеніл-Х-арил;
- гетероарил;
- алкіл-Х-гетероарил; і
- алкеніл-Х-гетероарил;

R_3 і R_4 кожна незалежно:

- водень;
- Х-алкіл;
- галоген;
- галогеналкіл;
- $N(R_5)_2$;

або коли узяті разом, R_3 і R_4 утворюють приконденсоване ароматичне, гетероароматичне, циклоалкільне або гетероциклічне кільце;

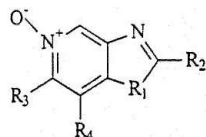
Х вибирають з групи, що містить -О-, -S-, - NR_5 -, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- і зв'язок; і

кожна R_5 , незалежно, Н або C_{1-8} алкіл;

або її фармацевтично прийнята сіль.

Сполуки формули I(a) використовуються для стимулювання біосинтезу деяких цитокінів у тварин, включаючи людей. Цитокіни, що можуть бути стимульовані сполуками винаходу включають, але не обмежуються інтерфероном, зокрема, α -інтерфероном і α -фактором некрозу пухлин. Винахід також стосується способу стимулювання біосинтезу цитокіну у тварин, що полягає у призначенні тварині ефективної кількості композицію, що включає ефективну кількість сполуки формули I(a). Оскільки сполуки винаходу здатні стимулювати біосинтез цитокіну вони можуть бути використані при лікуванні різноманітних станів, включаючи вірусні захворювання і новоутворення, і винахід в подальшому стосується способу лікування таких станів у суб'єктів, шляхом призначення суб'єкту терапевтично ефективної кількості композиції, що містить сполуку формули I(a).

Інший аспект представленого винаходу стосується проміжних сполук формули II:



(II)

в яких

R_1 вибирають з групи, що містить кисень, сірку і селен;

R_2 вибирають з групи, що містить

- водень;
- алкіл;
- алкіл-ОН;
- галогеналкіл;
- алкеніл;
- алкіл-Х-алкіл;
- алкіл-Х-алкеніл;
- алкеніл-Х-алкіл;
- алкеніл-Х-алкеніл;

- алкіл-N(R₅)₂;
- алкіл-N₃;
- алкіл-O-C(O)-N(R₅)₂;
- гетероцикл;
- алкіл-X-гетероцикл;
- алкеніл-X-гетероцикл;
- арил;
- алкіл-X-арил;
- алкеніл-X-арил;
- гетероарил;
- алкіл-X-гетероарил;
- алкеніл-X-гетероарил;
- SO₂CH₃; і
- CH₂-O-C(O)-CH₃;
- R₃ і R₄ кожна незалежно:
- водень;
- X-алкіл;
- галоген;
- галогеналкіл;
- N(R₅)₂;

або коли узяті разом, R₃ і R₄ утворюють приконденсоване ароматичне, гетероароматичне, циклоалکیلне або гетероциклічне кільце;

X вибирають з групи, що містить -O-, -S-, -NR₅-, -C(O)-, -C(O)O- і зв'язок; і кожна R₅, незалежно, H або C₁₋₈ алкіл.

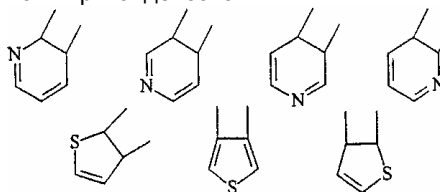
Детальний опис винаходу

Цей винахід включає сполуки формули I, фармацевтичні композиції, що містять сполуки формули I(a) і терапевтичні способи використання сполук формули I(a), а також проміжні сполуки формули II, що використовуються при одержанні сполук формули I і I(a).

Терміни "алкіл" і "алкеніл", що використовуються тут, якщо не вказано інше, стосуються розгалужених або нерозгалужених вуглеводневих груп або циклічних груп (тобто, циклоалкільних і циклоалкенільних), що містять від 1 до 20, переважно від 1 до 10, найбільш переважно від 1 до 8 атомів вуглецю. Типовими алкільними групами є, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил і їм подібні. Прикладами циклічних груп є циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклогексеніл і адамантил. Префікс "алк," коли використовується, наприклад, для "алкокси" і їм подібні, також означає теж саме.

Термін "арил" стосується карбоциклічного ароматичного кільця або циклічної системи. Арильна група, переважно, є шестичленним кільцем, таким як феніл або ароматичною поліциклічною системою, такою як нафтил. Більш переважно, арильною групою є феніл, який може бути незаміщеним або заміщеним одним або більшою кількістю замісників, як зазначено нижче. Прикладами інших придатних арильних груп є біфеніл, флуореніл і інденіл.

Термін "гетероарил" стосується ароматичного кільця або системи кілець, що містить один або більшу кількість гетероатомів, в якій гетероатоми вибирають з азоту, кисню і сірки. Придатними гетероарильними групами є фурил, тієніл, піридил, хінолініл, тетразоліл, імідазо і так далі. У випадку, коли R₃ і R₄ узяті разом і утворюють 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, гетероатомами є азот, кисень або сірка і кільце може містити один або більшу кількість таких атомів. Переважно, гетероатомом є азот або сірка. Переважно гетероароматичні кільця утворюються з R₃ і R₄ як показано в наступних формулах, де дві лінії показують, як вони приконденсовані.



Термін "гетероциклічний" і "гетероцикл" означають неароматичні кільця або системи кілець, що містять один або більшу кількість кільцевих гетероатомів (наприклад, O, S, N). Прикладами гетероциклічних груп є піролідиніл, тетрагідрофураніл, морфолініл, піперидино, піперазино, тіазолідиніл, імідазолідиніл і їм подібні.

Всі з вище згаданих кілець і кільцевих систем можуть бути заміщені одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з групи, що містить алкіл, алкокси, алкілтіо, гідрокси, галоген, галогеналкіл, полігалогеналкіл, пергалогеналкіл (наприклад, трифторметил), трифторалкокси (наприклад, трифторметокси), нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, алкілкарбоніл, алкенілкарбоніл, арилкарбоніл, гетероарилкарбоніл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикл, гетероциклоалкіл, нітрит і алкоксикарбоніл. Переважно замісниками є C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ алкокси, галоген, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, гідрокси, C₁₋₄ алкоксиметил і трифторметил.

Термін "галоген" означає атом галогену, такий як, наприклад, фтор, хлор, бром або йод.

Винахід включає сполуки описані тут в будь якій їх фармацевтично прийнятній формі, включаючи ізомери, такі як діастереомери і енантіомери, солі, сольвати, поліморфи і їм подібні.

Як зазначено вище, сполуки формули I і I(a) здатні утворювати "фармацевтично прийнятні солі". Фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі сполук формули I і I(a) включають солі, похідні від нетоксичних неорганічних кислот, таких як хлорводнева, азотна, фосфориста, сірчана, бромводнева, йодводнева, фторводнева, фосфорна, і їм подібні, а також солі, що є похідними від нетоксичних органічних кислот, таких як аліфатичні моно- і дикарбонових кислот, фенілзаміщених карбонових кислот,

гідроксикарбонових кислот, алканедіонових кислот, ароматичних кислот, аліфатичних і ароматичних сульфонових кислот та інших.

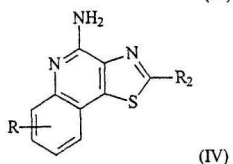
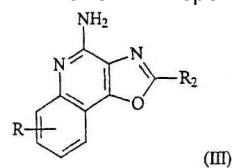
Такі солі також включають сульфатні, піросульфатні, бісульфатні, сульфітні, бісульфітні, нітратні, фосфатні, моногідрофосфатні, дигідрофосфатні, метафосфатні, пірофосфатні, хлоридні, бромідні, йодидні, ацетатні, трифтороацетатні, пропіонатні, каприлатні, ізобутиратні, оксалатні, малонатні, сукцинатні, субератні, себацатні, fumarатні, малеатні, манделатні, бензоатні, хлорбензоатні, метилбензоатні, гідроксинафтоатні, ксинафоатні, динітробензоатні, фталатні, бензолсульфонатні, толуолсульфонатні, фенілацетатні, цитратні, лактатні, малеатні, тартратні, метансульфонатні і їм подібні. Також передбачені солі амінокислот, такі як аргінінати і подібні, глюконати, галактурати (дивіться, наприклад, Berge SM, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977;66:1).

Кислотно-адитивні солі сполук одержують внаслідок взаємодії вільної основи з достатньою кількістю бажаної кислоти з виділенням солі використовуючи загальноприйняті методики. Вільна основа може бути одержана внаслідок взаємодії солі з основою і виділенням основи використовуючи загальноприйняті методики.

Переважними сполуками формули I і I(a) є ті в яких R₁ є киснем або сіркою. Переважно R₂ замісниками є алкіл і алкоксиалкіл, причому C₁₋₄ алкіл є особливо переважним.

Переважно R₃ і R₄ узяті разом утворюють приконденсоване бензольне або піридинове кільце, що можуть бути заміщені або незаміщені.

Найбільш переважними сполуками є сполуки формули III або IV:



в яких R₂ є такими як визначено вище і R є воднем, алкілом, алкокси, алкілтію, гідрокси, галогеном, галогеналкілом, полігалогеналкілом, пергалогеналкілом (наприклад, трифторметилом), трифторалкокси (наприклад, трифторметокси), нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, алкілкарбонілом, алкенілкарбонілом, арилкарбонілом, гетероарилкарбонілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарил алкілом, гетероциклом, гетероциклоалкілом, нітрилом і алкоксикарбонілом.

Приклади сполук винаходу включають:

- 2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-етилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-пентилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-бутилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-(1-метилетил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-(2-феніл-1-етеніл)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-(2-феніл-1-етил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-(4-амінотіазоло[4,5-с]хінолін-2-іл)-1,1-диметилетил карбамат;
- 2-(етоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-(метоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-(2-метилпропіл)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-бензилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 8-метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- (4-амінотіазоло[4,5-с]хінолін-2-іл)метанол;
- 2-метилоксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-етилоксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-бутилоксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4,8-діамін;
- 2-пропілоксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 8-бром-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 7-метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-бутил-7-метилоксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 7-метил-2-пропілоксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 7-фтор-2-пропілоксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 7-фтор-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-пропіл-7-(трифторметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-(4-морфоліно)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-(1-піролідіно)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 2-бутилтіазоло[4,5-с][1,5]нафтіридин-4-амін;
- 2-пропілтіазоло[4,5-с][1,5]нафтіридин-4-амін;
- 7-хлор-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;
- 7-метокси-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін;

і їх фармацевтично прийнятні солі, особливо їх гідрохлоридні солі.

Одержання сполук

Сполуки винаходу можуть бути одержані згідно до Реакційної схеми I, в якій R_1 , R_2 , R_3 і R_4 є такими як зазначено вище.

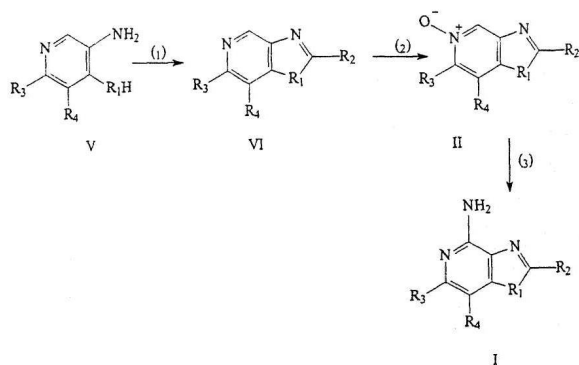
На стадії (1) Реакційної схеми I сполука формули V реагує з карбоною кислотою або її еквівалентом даючи сполуку формули VI. Придатними еквівалентами карбоною кислоти є ангідриди кислоти, хлорангідриди кислоти, ортоетери і 1,1-діалкоксиалконоати. Карбонову кислоту або її еквівалент вибирають таким чином щоб забезпечити бажаний R_2 замісник у сполуці формули VI. Наприклад, тріетилортоформіат забезпечить сполуку формули VI, в якій R_2 є воднем і оцтовий ангідрид забезпечить сполуку формули VI, в якій R_2 є метилом. Реакція може протікати у відсутності розчинника, в присутності кислоти, такої як поліфосфорна кислота або, переважно, в присутності карбоною кислоти формули $R_2C(O)OH$. Реакція проходить при достатньому нагріванні для відділення спирту або води, що утворюються внаслідок реакції. Сполуки формули V відомі або можуть бути одержані використовуючи загальновідомі методи (дивіться, наприклад, Bachman et. al., Journal of the American Chemical Society, 69, pp365-371 (1947); Ambrogi et. al., Synthesis, pp. 656-658 (1992); Adier et. al., Journal of the Chemical Society, pp. 1794-1797 (1960); Sbs et. al., Justus Liebigs Annalen der Chemie, 583, pp.150-160 (1953); i Siis et. al., Justus Liebigs Annalen der Chemie, 593, pp.91-126 (1955).

На стадії (2) Реакційної схеми I сполука формули VI окислюється з одержанням N-оксиду формули II. Окислення проводять використовуючи загальноприйняті окислюючі агенти, що здатні приводити до утворення N-оксидів. Переважно реакція полягає у взаємодії розчину сполуки формули VI в хлороформі з 3-хлорпероксибензойною кислотою при кімнатній температурі і тиску. Альтернативно, окислення може бути проведено використовуючи пероцтову кислоту в придатному розчиннику, такому як етил або метилацетат.

На стадії (3) Реакційної схеми I N-оксид формули II аминують одержуючи сполуку формули I. Стадія (3) включає (i) реакцію сполуки формули II з ацилюючим агентом і потім (ii) реакцію продукту з амініючим агентом. Частина (i) стадії (3) включає реакцію N-оксиду формули II з ацилюючим агентом. Придатними ацилюючими агентами є алкіл- або арилсульфонілхлориди (наприклад, бензолсульфонілхлорид, метансульфонілхлорид, п-толуолсульфонілхлорид). Арилсульфонілхлориди є переважними. Пара-толуолсульфонілхлорид є найбільш переважним. Частина (ii) стадії (3) включає реакцію продукту частини (i) з надлишком амініючого агента. Придатним амініючим агентом є аміак (наприклад, у формі гідроксиду амонію) і амонієві солі (наприклад, карбонат амонію, бікарбонат амонію, фосфат амонію). Гідроксид амонію є переважним. Реакцію переважно проводять розчиняючи або суспендуючи N-оксид формули II в інертному розчиннику, такому як дихлорметан або хлороформ, додають амініючий агент до розчину або суспензії і потім додають ацилюючий агент. Продукт або його фармацевтично прийнятну сіль можна виділити використовуючи загальновідомі методи.

Альтернативно, стадія (3) може бути проведена шляхом (i) реакції N-оксиду формули II з ізоціанатом і потім (ii) гідролізом одержаного продукту. Частина (i) включає реакцію N-оксиду з ізоціанатом, в якому ізоціанатна група зв'язана з карбонільною групою. Переважно ізоціанатом є трихлорацетилізоціанат і ароілізоціанат, такий як бензоілізоціанат. Реакцію ізоціанату з N-оксидом проводять в основному в безводному середовищі шляхом додавання ізоціанату до розчину N-оксиду в інертному розчиннику, такому як дихлорметан. Частина (ii) включає гідроліз продукту з частини (i). Гідроліз може бути проведений використовуючи загальноприйняті методи, такі як нагрівання в присутності води або нижчого спирту, необов'язково, в присутності каталізатору, такого як алкоголь лужного металу або амонію.

Реакційна схема I



Сполуки винаходу, в яких R_1 є киснем або сіркою і R_3 і R_4 разом утворюють, необов'язково, заміщене ароматичне кільце, можуть бути одержані згідно до Реакційної схеми II, в яких R і R_2 є такими як зазначено вище.

На стадії (1) Реакційної схеми II 3-амінохінолін-4-ол або 3-амінохінолін-4-тіол формули VII реагує з карбоною кислотою або її еквівалентом даючи оксазоло- або тіазоло[4,5-с]хінолін формули VIII. Придатними еквівалентами карбоною кислоти є ангідриди кислоти, хлорангідриди кислоти, ортоетери і 1,1-діалкоксиалконоати. Карбонову кислоту або її еквівалент вибирають таким чином щоб забезпечити бажаний R_2 замісник в сполуці формули VIII. Наприклад, тріетилортоформіат забезпечить сполуку формули VIII, в якій R_2 є воднем і оцтовий ангідрид забезпечить сполуку формули VI, в якій R_2 є метилом. Реакція може протікати у відсутності розчинника, в присутності кислоти, такої як поліфосфорна кислота або переважно в присутності карбоною кислоти формули $R_2C(O)OH$. Реакцію проводять при достатньому нагріванні для відділення спирту або води, що утворюються внаслідок реакції. 3-Амінохінолін-4-оли і 3-амінохінолін-4-тіоли формули VII є відомими або можуть бути одержані використовуючи відомі методи.

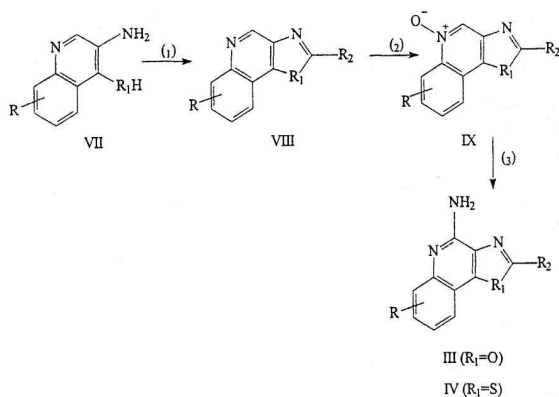
На стадії (2) Реакційної схеми II оксазоло- або тіазоло[4,5-с]хінолін формули VIII окислюють одержуючи оксазоло- або тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид формули IX, який є аналогом формули II. Окислення проводять використовуючи загальноприйняті окислюючі агенти, що здатні приводити до утворення N-оксидів.

Переважаю реакція полягає у взаємодії розчину сполуки формули VIII в хлороформі з 3-хлорпероксибензойною кислотою при кімнатній температурі і тиску. Альтернативно, окислення може бути проведено використовуючи пероцтову кислоту в придатному розчиннику, такому як етил або метилацетат.

На стадії (3) Реакційної схеми II N-оксид формули IX аминували одержуючи оксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін формули III або тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін формули IV, обидва з яких є аналогами формули I. Стадія (3) включає (i) реакцію сполуки формули IX з ацилюючим агентом і потім (ii) реакцію продукту з аминуючим агентом. Частина (i) стадії (3) включає реакцію N-оксиду формули IX з ацилюючим агентом. Придатним ацилюючим агентом є алкіл- або арилсульфонілхлориди (наприклад, бензолсульфонілхлорид, метансульфонілхлорид, п-толуолсульфонілхлорид). Арилсульфонілхлориди є переважними. Паратолуолсульфонілхлорид є найбільш переважним. Частина (ii) стадії (3) включає реакцію продукту частини (i) з надлишком аминуючого агента. Придатним аминуючим агентом є аміак (наприклад, у формі гідроксиду амонію) і амонієві солі (наприклад, карбонат амонію, бікарбонат амонію, фосфат амонію). Гідроксид амонію є переважним. Реакцію переважно проводять розчиняючи або суспендуючи N-оксид формули IX в інертному розчиннику, такому як дихлорметан або хлороформ, додають аминуючий агент до розчину або суспензії і потім додають ацилюючий агент. Продукт або його фармацевтично прийнятну сіль можна виділити використовуючи загальновідомі методи.

Альтернативно, стадія (3) може бути проведена шляхом (i) реакції N-оксиду формули IX з ізоціанатом і потім (ii) гідролізом одержаного продукту. Частина (i) включає реакцію N-оксиду з ізоціанатом, в якому ізоціанатна група зв'язана з карбонільною групою. Переважаю ізоціанатом є трихлорацетилізоціанат і ароілізоціанати, такі як бензоілізоціанат. Реакцію ізоціанату з N-оксидом проводять в основному в безводному середовищі шляхом додавання ізоціанату до розчину N-оксиду в інертному розчиннику, такому як дихлорметан. Частина (ii) включає гідроліз продукту з частини (i). Гідроліз може бути проведений використовуючи загальноприйняті методи, такі як нагрівання в присутності води або нижчого спирту, необов'язково, в присутності каталізатору, такого як алкоголь лужного металу або амонію.

Реакційна схема II



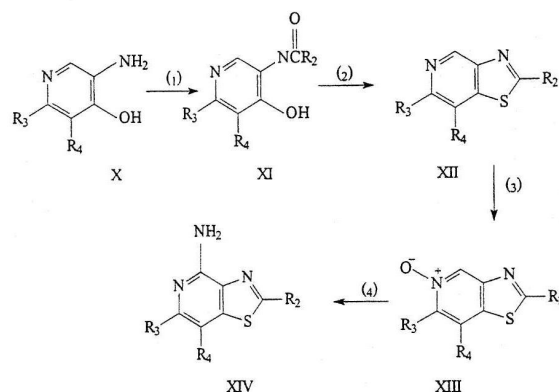
Сполуки винаходу, в яких R_1 є сіркою можуть бути одержані згідно до Реакційної схеми III, в яких R_2 , R_3 і R_4 є такими як визначено вище.

На стадії (1) Реакційної схеми III сполука формули X реагує з ацилгалоїдом формули $R_2C(O)Z$, в якому R_2 є такою як визначено вище і Z є хлором або бромом, внаслідок чого утворюється амід формули XI. Реакція може бути проведена шляхом контрольованого додавання ацилгалоїду (наприклад, по краплям) до розчину або суспензії сполуки формули X в придатному розчиннику, такому як піридин або дихлорметан в присутності третинного аміну.

На стадії (2) Реакційної схеми III амід формули XI реагує з пентасульфідом фосфору внаслідок чого утворюється сполука формули XII. Реакція може бути проведена шляхом додавання пентасульфиду фосфору до розчину або суспензії сполуки формули XI в придатному розчиннику, такому як піридин і нагріванні одержаної суміші.

Стадії (3) і (4) Реакційної схеми III можуть бути проведені аналогічно, що і стадії (2) і (3) Реакційної схеми I, внаслідок чого, відповідно, утворюється N-оксид формули XIII, який є аналогом формули II і сполука формули XIV, яка є аналогом формули I, відповідно.

Реакційна схема III



Сполуки винаходу, в яких R_1 є сіркою і R_3 і R_4 разом утворюють, необов'язково, заміщене ароматичне кільце, можуть бути одержані згідно до Реакційної схеми IV, в яких R і R_2 є такими як визначено вище.

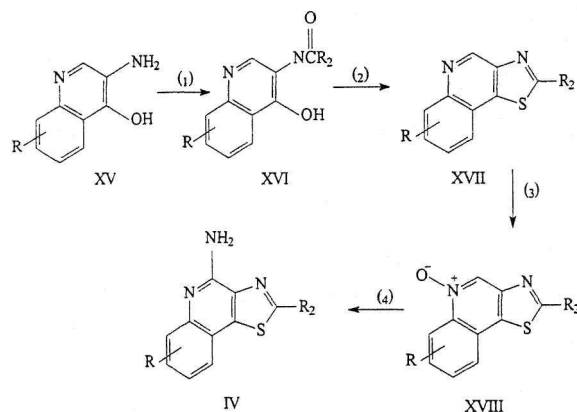
На стадії (1) Реакційної схеми IV 3-амінохінолін-4-ол формули XV реагує з ацилгалоїдом формули

$R_2C(O)Z$, в якому R_2 є такою як визначено вище і Z є хлором або бромом, внаслідок чого утворюється N-(4-гідроксхінолін-3-іл)амід формули XVI. Реакція може бути проведена шляхом контрольованого додавання ацилгалоїду (наприклад, по краплям) до розчину або суспензії сполуки формули XV в придатному розчиннику, такому як дихлорметан в присутності третинного аміну.

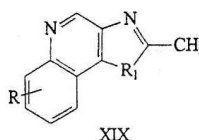
На стадії (2) Реакційної схеми IV N-(4-гідроксхінолін-3-іл)амід формули XVI реагує з пентасульфідом фосфору одержуючи тіазоло[4,5-с]хінолін формули XVII. Реакція може проведена шляхом додавання пентасульфиду фосфору до розчину або суспензії сполуки формули XVI в придатному розчиннику, такому як піридин і нагріванні одержаної суміші.

Стадії (3) і (4) Реакційної схеми IV можуть бути проведені аналогічно до стадій (2) і (3) Реакційної схеми II, відповідно, одержуючи тіазоло[4,5-с]хінолін-5М-оксид формули XVIII, що є аналогом формули II і тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін формули IV що є аналогом формули I, відповідно.

Реакційна схема IV



Замісники в 2-позицію можна ввести реакцією сполуки формули XIX:



в якій R_1 є киснем або сіркою і R є такою як зазначено вище, з літійовим агентом, таким як діізопропіламід літію або н-бутиллітію в полярному апротонному розчиннику одержуючи сполуку з літійованою метильною групою в положенні 2. Літійована сполука може реагувати з прийнятим реагентом, що містить групу, що відходить і що здатна замінити літій в метильній групі в 2 положенні. Прикладами придатних реагентів є галоїди, такі як метилйодид або хлорметилметилловий етер, альдегіди, такі як бензальдегід і кетони, такі як ацетон. Сполуки можуть бути окислені і аміновані, використовуючи методи описані вище, одержуючи сполуки формули 111 або IV.

Деякі сполуки формули I можуть бути одержані безпосередньо з інших сполук формули I. Наприклад, нітрування 2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну дає 8-нітро-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін і відновлення нітросполуки приводить до одержання 2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4,8-діаміну.

Фармацевтичні композиції і біологічна активність

Фармацевтичні композиції винаходу містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I(a) разом з фармацевтично прийнятним носієм.

Термін "терапевтично ефективна кількість", що використовується тут, означає кількість сполуки, що здатна викликати бажаний терапевтичний ефект, такий як біосинтез цитокіну, антипухлинну активність і/або антивірусну активність. Хоча точна кількість сполуки, що використовується в фармацевтичній композиції винаходу буде змінюватись згідно до факторів відомих спеціалісту в цій галузі, таких як фізична і хімічна природа сполуки, також як і природа носія, призначений режим дозування і стан, що підлягає лікуванню, це передбачає, що композиції винаходу будуть містити достатню кількість активного інгредієнту для одержання доз, що лежать в інтервалі від приблизно 100нг/кг до приблизно 50мг/кг, переважно від приблизно 10мкг/кг до приблизно 5мг/кг сполуки. Можуть бути використані будь які загальновідомі форми дозування, такі як таблетки, коржики, парентеральні рецептури, сиропи, креми, мазі, аерозольні рецептури, трансдермальні пластирі, пластирі для слизової оболонки і таке ін. Форми доз будуть також залежати від характеристик сполуки, що призначається. Наприклад, деякі сполуки формули I(a), особливо ті в яких R_1 є сіркою, мають тенденцію мати відносно низьку оральну біодоступність і легко засвоюються при введенні в кров. Такі властивості роблять такі сполуки особливо придатними для лікування станів, коли бажане місцеве призначення сполук з імуномодулюючими властивостями, таких як астма, карцинома базальних клітин, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія та ін.

Сполуки винаходу показують стимулювання продукування деяких цитокінів в експериментальних дослідженнях згідно до Методу тестування, що показаний нижче. Ці результати показали, що сполуки є такими, що при використанні в якості модифікаторів імунної відповіді можуть модулювати імунну відповідь декількома різними шляхами, що робить їх корисними для використання в лікуванні різноманітних захворювань.

Цитокінами, біосинтез яких стимулюється призначенням сполук згідно з винаходом в основному є α-інтерферон (α-ІФН) і/або α-фактор росту пухлин (α-ФРП), також як і деякі інтерлейкіни (ІЛ). Цитокіни, біосинтез яких може стимулюватися сполуками винаходу включають α-ІФН, α-ФРП, ІЛ-1, 6, 10 і 12, і різноманітні інші цитокіни. Серед інших ефектів, цитокіни інгібують продукування вірусів і ріст злоякісних клітин, що робить можливим використання сполук при лікуванні злоякісних утворень і вірусних захворювань.

На додаток до здатності стимулювати продукування цитокінів сполуки винаходу проявляють свою активність і в інших аспектах природної імунної відповіді. Наприклад, може бути стимульована активність природних клітин вбивць, що приводить до відповідної індукції цитокіну. Сполуки можуть також активувати макрофаги, які по черзі стимулюють секрецію окису азоту і продукування додаткових кількостей цитокінів. В подальшому, сполуки можуть викликати проліферацію і диференціацію В-лімфоцитів і можуть бути використані для *in vitro* визрівання дентдретичних клітин.

Сполуки винаходу також мають ефективність до набуття імунної відповіді. Наприклад, хоча не віриться, що призначення сполук будь як безпосередньо діє на Т клітини або безпосередньо цитокіни стимулюють Т клітини, продукування Т хелперів типу 1 (Th1) цитокіну γ -ІФН стимулюється безпосередньо і продукування Т хелперів типу 2 (Th2) цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5 і ІЛ-13 інгібується при призначенні сполук. Ця активність означає, що сполуки використовуються при лікуванні захворювань, де бажане збільшення регулювання Th1 відповіді і/або зменшення регулювання Th2 відповіді. В виду здатності сполук формули Іа інгібувати Th2 імунну відповідь, сполуки можуть бути використані при лікуванні atopій, наприклад, atopічних дерматитів, астми, алергії, алергічних ринітів і системної еритематозної вовчанки; як допоміжну вакцину для підвищення клітинного проміжного імунітету; і можливо для лікування рекурентних грибкових захворювань і хламідії.

Ефекти модифікації імунної відповіді сполуками можуть бути використані для лікування широкого спектру захворювань. Оскільки вони здатні стимулювати цитокіни, такі як α -ІФН і/або α -ФРП, сполуки зокрема використовуються для лікування вірусних захворювань і новоутворень. Ця імуномодуюча активність означає, що сполуки винаходу використовуються у лікуванні захворювань, таких як, але не обмежується, вірусні захворювання, наприклад, генітальні бородавки, звичайні бородавки, бородавки на підошві, гепатит В, гепатит С, герпес Симплекс типу І і типу ІІ, контагіозний молюск, ВІЛ, ЦМВ, ВПВ, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, людський папіломавірус і пов'язана з ним неоплазія; грибкові захворювання, наприклад, Кандіда, аспергілус, криптококальний менінгіт; неопластичні захворювання, наприклад, базальна клітинна карцинома, застаріла клітинна лейкемія, саркома Капосіса, ниркова клітинна карцинома, сквамозна клітинна карцинома, мієлогенна лейкемія, розсіяна мієлома, меланома, лімфома не-Ходжкіна, шкірна Т-клітинна лімфома і інші ракові захворювання; паразитарні захворювання, наприклад, пневмоцистоз, криптоспордіоз, гістоплазмоз, токсоплазмоз, трипаносомоз, лейшманіоз; і бактеріальні інфекції, наприклад, туберкульоз, пташиний туберкульоз. Додаткові захворювання і стани, що можуть бути виліковані використовуючи сполуки винаходу включають екзему, еозинофілію, первинну тромбоцитемію, проказу, розсіяний склероз, синдром Оммена, ревматоїдний артрит, системну еритематозну вовчанку, дискоїдну вовчанку, хворобу Бовена, папулозні Бовеноїди і підсилення і стимулювання загоєння ран, включаючи хронічні рани.

Відповідно, винахід забезпечує спосіб стимулювання біосинтезу цитокіну у тварин, що полягає у призначенні тварині ефективної кількості сполуки формули Іа. Кількість сполуки, що ефективна для стимулювання біосинтезу цитокіну є кількістю, що достатня для продукування одного або більшої кількості типів клітин, таких як моноцити, макрофаги, дендритичні клітини і В-клітини, кількістю, що підвищує рівень одного або більшої кількості цитокінів, таких як, наприклад, α -ІФН, α -ФРП, ІЛ-1, 6, 10 і 12 порівняно із звичайним рівнем таких цитокінів. Визначена кількість буде змінюватись в залежності від факторів відомих в цій галузі, але очікуємими є дози від приблизно 100нг/кг до приблизно 50мг/кг, переважно від приблизно 10мг/кг до приблизно 5 мг/кг. Винахід також забезпечує спосіб лікування вірусних інфекцій у тварин, що полягає у призначенні тварині ефективної кількості сполуки формули Іа. Ефективна для лікування або інгібування вірусної інфекції кількість є кількістю, що достатня для зменшення одного або більшої кількості проявлень вірусної інфекції, таких як вірусні пошкодження, обтяження вірусом, швидкість продукування вірусу і смертність, як порівняння з контрольними тваринами, що не лікуються. Визначена кількість буде змінюватись в залежності від факторів відомих в цій галузі, але очікуємими є дози від приблизно 100нг/кг до приблизно 50мг/кг; переважно від приблизно 10мг/кг до приблизно 5мг/кг.

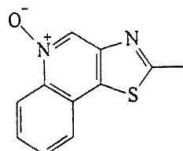
Сполуки винаходу можуть бути призначені суб'єкту у вигляді індивідуального терапевтичного агенту, або можуть бути сформовані як комбінація з одним або більшою кількістю інших агентів. Прикладами придатних агентів, що можуть бути використані в комбінації з сполуками, що модифікують імунну відповідь є, але не обмежуються, анальгетики, антибактеріальні, антизапальні агенти, антипухлинні агенти, антивірусні агенти, бронходилатори, наркотики і стероїди.

Наступні приклади ілюструють винахід, але вони не повинні розглядатися як такі, що обмежують його.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

2-Метилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид



Частина А

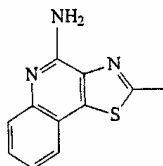
Суспензію 3-амінохінолін-4-тіол (приблизно 12г) у суміші оцтового ангідриду (150мл) і оцтової кислоти (300мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували видаляючи тонкодисперсну тверду речовину. Фільтрат випарювали під вакуумом. Залишок розводили етанолом потім кип'ятили протягом 30 хвилин. Розчин концентрували під вакуумом і залишок розводили водою. Водний залишок підлгоували використовуючи гідроксид натрію і потім екстрагували діетиловим ефіром. Ефірні екстракти об'єднували, сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат випарювали одержуючи 12,8г неочищеного продукту. Зразок (800мг) перекристалізували з гексану одержуючи 2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін у вигляді жовтого залишку, Тпл. 95,5-97,5°C. Аналіз: розраховано для C₁₁H₈N₂S: %C,65,97; %H, 4,03; %N, 13,99; знайдено: %C, 65,96; %H, 4,16; %N, 14,08.

Частина Б

2-Метилтіазоло[4,5-с]хінолін (5,0г, 25ммоль), 3-хлорпербензойну кислоту (9,5г 50-60%) і дихлорметан (150мл) об'єднували і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційний розчин розводили дихлорметаном (300мл) і потім екстрагували водним розчином карбонату натрію видаляючи кислоти. Органічний шар промивали водою, розводили етилацетатом видаляючи муть, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 4,5 г неочищеного продукту. Маленьку порцію перекристалізували з метанолу одержуючи жовтий залишок 2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид гідрату, Тпл. 150-160°C. Аналіз: Розраховано для $C_{11}H_{18}N_2OS + 0,75H_2O$: %C, 57,50; %H, 4,17; %N, 12,19; Знайдено: %C, 57,58; %H, 4,10; %N, 11,93.

Приклад 2

2-Метилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



2-Метилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид (1,5г, 6,9ммоль) додавали до суміші дихлорметану (10 мл) і гідроксиду амонію (25мл). При інтенсивному перемішуванні до реакційної суміші додавали розчин тозилхлориду (2,0г, 10,4ммоль) в дихлорметані (10мл). Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником додаючи дихлорметан і гідроксид амонію до тих пір доки тонкошарова хроматографія не показала, що реакція завершилася. Дихлорметан відганяли від суміші і жовтий продукт фільтрували з водного залишку. Тверду речовину промивали водою і потім сушили одержуючи 1,2г неочищеного продукту. Тверду речовину розчиняли в розведеній хлорводневій кислоті. Розчин розтирали з вугіллям і потім фільтрували. Фільтрат підлюговували розведеним гідроксидом натрію. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням, промивали водою, сушили і потім перекристалізували з суміші метанол/дихлорметан одержуючи 0,46г 2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді білого порошку, Тпл. 184-187°C. Аналіз: Розраховано для $C_{11}H_{18}N_3S$: %C, 61,37; %H, 4,21; %N, 19,52; Знайдено: %C, 61,32; %H, 4,52; %N, 19,68.

Приклад 3

2-Метилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін Альтернативний синтез

Трихлорацетилізоціанат (2,0мл, 16,8ммоль) додавали до суспензії 2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (3,03г, 14,0ммоль) в дихлорметані (150мл).

Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 50 хвилин. Дихлорметан концентрували під вакуумом одержуючи неочищений N-(2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетамід. Амід розчиняли в метанолі і потім додавали метоксид натрію (1мл 25% метоксиду натрію в метанолі). Реакційну суміш кип'ятили протягом 40 хвилин потім метанол випарювали під вакуумом. Одержану коричневу тверду речовину промивали водою і сушили одержуючи 2,85г неочищеного продукту. Цей матеріал розтирали з вугіллям і потім перекристалізували з етилацетату одержуючи 2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді твердої речовини, Тпл. 184-186°C. Аналіз: Розраховано для $C_{11}H_{18}N_3S$: %C, 61,37; %H, 4,21; %N, 19,52; Знайдено: %C, 61,48; %H, 4,17; %N, 19,60.

Приклад 4

2-Метилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну гідрохлорид

Концентровану хлорводневу кислоту (0,2мл 12,1М) додавали до розчину 2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну (0,5г) в метанолі (15мл). Додавали ізопропанол (15мл) і потім реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником видаляючи більшу частину метанолу. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням, промивали ізопропанолом і сушили одержуючи 2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну гідрохлорид у вигляді твердої речовини, Тпл. 323-325°C. Аналіз: Розраховано для $C_nH_gN_3S \cdot HCl$: %C, 52,48; %H, 4,00; %N, 16,69; Знайдено: %C, 52,46; %H, 4,08; %N, 16,52.

Приклад 5

Тіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну гідрохлорид гідрат

Частина А

3-Амінохінолін-2-тіол (приблизно 18,5г) додавали до триетилортоформіату (26,0мл). Реакційну суміш нагрівали на паровій бані протягом 20 хвилин. Додавали мурашину кислоту (400мл) і реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі. Основну масу мурашиної кислоти випарювали під вакуумом. Залишок об'єднували з етанолом і кип'ятили протягом 30 хвилин. Етанол випарювали під вакуумом. Залишок суспендували у воді і потім підлюговували додаючи гідроксид натрію. Утворювався осад.

Тверду речовину екстрагували декількома порціями дихлорметану. Екстракти об'єднували, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували одержуючи жовту тверду речовину, яку перекристалізували з гексану одержуючи 13,1г тіазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді жовтою кристалічної речовини, Тпл. 104-106°C.

Частина Б

Пероцтову кислоту (21мл 32% в оцтовій кислоті, 100ммоль) додавали до суспензії тіазоло[4,5-с]хіноліну (12,5г, 67ммоль) в метилацетаті (300мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі і потім охолоджували до кімнатної температури. Осад відокремлювали фільтруванням і потім суспендували у воді (100 мл). До суспензії додавали водний розчин бікарбонату натрію (100мл) і суміш перемішували протягом години. Тверду речовину тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду відокремлювали фільтруванням, промивали водою і сушили.

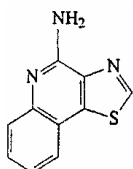
Частина В

Трихлорацетилізоціанат (0,72мл, 6,0ммоль) додавали до суспензії тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (1,10г, 5,4ммоль) в дихлорметані (100мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин і потім дихлорметан випарювали під вакуумом одержуючи неочищений N-(тіазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетамід. Амід об'єднували з 2М аміаком в метанолі і перемішували при кімнатній температурі

протягом 2 годин. Метанол випарювали під вакуумом. Залишок суспендували у воді, об'єднували з карбонатом натрію і потім перемішували 10 хвилин. Коричневу тверду речовину збирали, промивали водою і сушили. Тверду речовину суспендували у воді, додавали хлорводневу кислоту (100мл 6N) і суміш нагрівали на паровій бані. Суміш фільтрували, потім фільтрат залишали для повільного охолодження до кімнатної температури. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням і потім сушили одержуючи 0,75г коричневого залишку. Цей матеріал розчиняли у воді (100мл) при нагріванні. Додавали вугілля і суміш нагрівали при перемішуванні протягом 5 хвилин. Суміш фільтрували крізь шар Целіту®. Фільтрат нагрівали на паровій бані видаляючи більшу частину води і потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Осад відокремлювали фільтруванням і сушили одержуючи 0,30г тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін гідрохлорид гідрату у вигляді білих кристалів, Тпл. 284-285°C. Аналіз: Розраховано для $C_{10}H_7N_3S \cdot HCl \cdot H_2O$: %C, 46,97; %N, 3,94; %N, 16,43; Знайдено: %C, 46,96; %N, 3,99; %N, 16,34.

Приклад 6

Тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Частина А

Тіазоло[4,5-с]хінолін-2-тіол (8,7г, 0,04моль) суспендували в розчині гідроксиду натрію (1,4г, 0,04моль) у воді. До суспензії додавали декілька крапель 50% гідроксиду натрію доки більша частина твердої речовини не розчиниться. По краплях протягом 30 хвилин додавали пероксид водню (13,5мл 30%, 0,08моль) підтримуючи температуру реакційної суміші в межах 25-35°C за допомогою бані з холодною водою. Баню прибирали і реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин. По краплям до реакційної суміші додавали сірчану кислоту (2,5г 95,98%). Через 30 хвилин реакційну суміш підлугувували (pH9-9,5) 50% гідроксидом натрію. Реакційну суміш підкислювали (pH2,5) хлорводневою кислотою при цьому утворювалась жовто-коричнева тверда речовина. Суміш потім нагрівали на паровій бані протягом 15 хвилин і осад розчинявся. Розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури і утворювався осад. Суміші підлугувували (pH9) 50% гідроксидом натрію. Одержаний маслоподібний продукт екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали водою, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 3,3г тіазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді жовто-коричневої твердої речовини, Тпл. 104,4-105°C. Аналіз: Розраховано для $C_{10}H_6N_2S$: %C, 64,19; %H, 3,25; %N, 15,04; Знайдено: %C, 64,15; %H, 3,26; %N, 14,9.

Частина Б

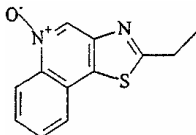
Пероцтову кислоту (4,7мл 32%) додавали до розчину тіазоло[4,5-с]хіноліну (2,8г) в метилацетаті. Через декілька хвилин утворювався осад. Реакційну суміш нагрівали до кипіння і потім розводили додаючи 10мл метилацетату. Більша частина осаду розчинялася. Через 1 годину додавали ще 3,1мл пероцтової кислоти. Реакційну суміш нагрівали протягом ночі і потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Метилацетат і оцтову кислоту азеотропували з гептану. Одержаний маслоподібний продукт суспендували у воді. Суміш підлугувували насиченим розчином бікарбонату натрію і потім екстрагували етилацетатом. Етилацетатні екстракти об'єднували, промивали водою, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 0,6г тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді оранжевої твердої речовини, Тпл. 178,4°C(роз).

Частина В

Розчин тозилхлориду (0,3г) у воді додавали по краплям до охолодженої (5°C) суспензії тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (0,3г) у суміші гідроксиду амонію (5 мл) і дихлорметану (50мл). Температуру підтримували в межах 4-6°C під час додавання. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Аналіз з використанням тонкошарової хроматографії показав присутність вихідного матеріалу. Реакційну суміш охолоджували і додавали 1 еквівалент тозилхлориду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Дихлорметан випарювали під вакуумом. Залишок суспендували в малій кількості води. Суміш фільтрували. Виділену тверду речовину промивали водою, сушили і потім перекристалізували з ізопропанолу одержуючи 0,2г тіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді оранжевого порошку, Тпл. 172,4°C (роз). Аналіз: Розраховано для $C_{10}H_7N_3S$: %C, 59,68; %H, 3,50; %N, 20,88; Знайдено: %C, 59,82; %H, 3,20; %N, 19,50.

Приклад 7

2-Етилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид



Частина А

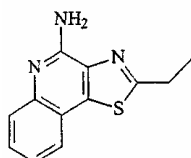
В атмосфері азоту, 2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін (1,0г, 10,0ммоль, Приклад 2 або 3) поміщали у висушену колбу. Додавали безводний тетрагідрофуран (50мл) і реакційну суміш охолоджували до -78°C на бані з сухим льодом. По краплям додавали діізопропіламід літію (6,7мл 1,5M в гексані, 10,0ммоль). 300 хвилин потому додавали метилйодид (0,95мл, 15,0ммоль). Через 40 хвилин реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили водою і потім екстрагували діетиловим ефіром (250мл). Екстракт промивали водою (3×100мл), сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 2,8г коричневого масла. Цей матеріал очищали використовуючи високо роздільну рідкісну хроматографію і в якості елюенту суміш 3:1 гексан:етилацетат одержуючи 1,47г 2-етилтіазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді жовтого масла.

Частина Б

3-Хлорпербензойну кислоту (0,44г) додавали до розчину 2-етилтіазоло[4,5-с]хінолін (0,53г) в хлороформі (20мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім розводили дихлорметаном (20мл), промивали бікарбонатом натрію, промивали водою (3×100мл), сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Одержану жовту тверду речовину перекристалізували з етилацетату одержуючи 0,32г 2-етилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді твердої речовини, Тпл. 128°C. Аналіз: Розраховано для $C_{12}H_{10}N_2OS$: %C, 62,59 %H, 4,38; %N, 12,16; Знайдено: %C, 62,59; %H, 4,27; %N, 12,12.

Приклад 8

2-Етилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Частина А

Трихлорацетилізоціанат (0,51мл, 4,3ммоль) додавали до суспензії 2-етилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (0,90г, 3,9ммоль) в дихлорметані (60мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім концентрували під вакуумом одержуючи 1,80г N-(2-етилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетаміду у вигляді жовтої твердої речовини.

Частина Б

N-(2-Етилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетамід (0,40г) суспендували в розчині аміаку в метанолі (20мл 2М) і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок промивали водою і потім сушили одержуючи 0,19г неочищеного продукту, який перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи 2-етилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді жовто-коричневого залишку, Тпл. 170-172°C. Аналіз: Розраховано для $C_{12}H_{11}N_3S$: %C, 62,85; %H, 4,83; %N, 18,32; Знайдено: %C, 62,58; %H, 4,78; %N, 18,08.

Приклад 9

2-Етилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін Альтернативний синтез

Частина А

Пропіоніл ангідрид (20мл) додавали до суспензії 3-аміно-хінолін-4-тіолу (15г) в пропіоновій кислоті (100мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі і потім фільтрували видаляючи осад. Фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок переносили в дихлорметан (200мл), промивали бікарбонатом натрію, потім водою і потім сушили над сульфатом магнію. Розчин фільтрували крізь шар силікагелю використовуючи в якості елюенту спочатку суміш 1:1 етилацетат/гексан і потім етилацетат. Фільтрат випарювали одержуючи 2,6г 2-етилтіазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді жовтого масла.

Частина Б

Пероцтову кислоту (7,4мл 32%) додавали до розчину 2-етилтіазоло[4,5-с]хіноліну (5г) в етилацетаті (100мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням, промивали гексаном і сушили одержуючи 3,4 г 2-етилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду.

Частина В

Трихлорацетилізоціанат (6,5мл, 54ммоль) додавали до суспензії 2-етилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (9,0г, 39,1ммоль) в дихлорметані (500мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім концентрували під вакуумом одержуючи неочищений N-(2-етилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетамід. Цей матеріал додавали до розчину аміаку в метанолі (500мл 2М) і перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 2 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок переносили в дихлорметан, промивали бікарбонатом натрію (2×150мл) потім водою (3×150мл), сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Залишок перекристалізували з 1,2-дихлоретану одержуючи жовто-коричневий залишок. Цей матеріал суспендували у воді, додавали один еквівалент концентрованої хлорводневої кислоти і суміш нагрівали до розчинення твердої речовини. Розчин розтирали з вугіллям і потім фільтрували. Фільтрат охолоджували і потім підлогували карбонатом натрію. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням, промивали водою і потім перекристалізували з 1,2-дихлоретану одержуючи 2-етилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді жовтого залишку, Тпл. 169-171°C. Аналіз: Розраховано для $C_{12}H_{11}N_3S$: %C, 62,85; %H, 4,83; %N, 18,32; Знайдено: %C, 62,79; %H, 4,86; %N, 18,22.

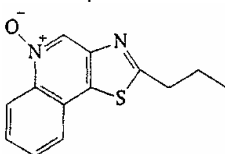
Приклад 10

2-Етилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну гідрохлорид

Концентровану хлорводневу кислоту (18,5ммоль) додавали до розчину 2-етилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну (4,25г) в гарячому ізопропанолі. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником до зменшення об'єму і виділення води. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Осад відокремлювали фільтруванням і потім сушили одержуючи 2-етилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну гідрохлорид у вигляді твердої речовини, Тпл. 268-270°C. Аналіз: Розраховано для $C_{12}H_{11}N_3S \cdot HCl$: %C, 54,23; %H, 4,55; %N, 15,81; Знайдено: %C, 54,25; %H, 4,63; %N, 15,71.

Приклад 11

2-Пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид



Частина А

Використовували загальну методику Прикладу 7 Частина А, 2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін (2,50г,

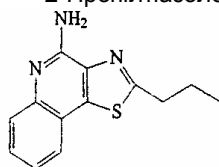
12,5ммоль) реагував спочатку з діізопропіламідом літію і потім з етильодидом одержуючи 0,28г 2-пропілтіазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді жовтої кристалічної речовини, Тпл. 54°C. Аналіз: Розраховано для $C_{13}H_{12}N_2S$: %C, 68,39; %H, 5,30; %N, 12,27; Знайдено: %C, 68,41; %H, 5,19; %N, 12,31.

Частина Б

Використовували загальну методику Прикладу 7 Частина Б, 2-пропілтіазоло[4,5-фінолін (1,05г, 4,6ммоль) окислювали 3-хлорпербензойною кислотою одержуючи 0,65г 2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді жовтої твердої речовини, Тпл. 123°C. Аналіз: Розраховано для $C_{13}H_{12}N_2OS$: %C, 63,91; %H, 4,95; %N, 11,47; Знайдено: %C, 63,53; %H, 4,88; %N, 11,44.

Приклад 12

2-Пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Використовували загальну методику Прикладу 8, 2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид (0,63г) піддавали реакції з трихлорацетилізоціанатом і одержаний проміжний амід гідролізували використовуючи розчин аміаку в метанолі одержуючи 0,22г 2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді білих кристалів, Тпл. 140-142°C. Аналіз: Розраховано для $C_{11}H_{13}N_3S$: %C, 64,17; %H, 5,38; %N, 17,27; Знайдено: %C, 64,31; %H, 5,39; %N, 17,13.

Приклад 13

2-Пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін

Альтернативний синтез

Використовували загальну методику Прикладу 9 Частина А, суспензію 3-аміно-хінолін-4-тіолу (15г) в бутановій кислоті піддавали реакції з ангідрид бутанової кислоти одержуючи 2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін у вигляді жовтого масла.

Частина Б

Використовували загальну методику Прикладу 9 Частина Б, 2-пропілтіазоло[4,5-фінолін (46г) окислювали пероцтовою кислотою одержуючи 2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид у вигляді жовтої кристалічної речовини.

Частина В

Гідроксид амонію (50мл) додавали до розчину 2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (20г) в хлороформі (500мл). Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані і потім по краплям додавали розчин тозилхлориду (16г) в хлороформі. Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 годин і потім розводили хлороформом і водою. Шари розділяли. Органічний шар промивали водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Залишок перекристалізували з 1,2-дихлоретану одержуючи 2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді жовто-коричневої твердої речовини, Тпл. 140-142°C. Аналіз: Розраховано для $C_{13}H_{13}N_3S$: %C, 64,17; %H, 5,38; %N, 17,27; Знайдено: %C, 64,10; %H, 5,47; %N, 17,29.

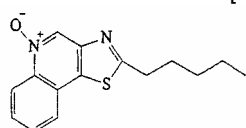
Приклад 14

2-Пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну гідрохлорид

Використовували загальну методику Прикладу 10, 2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін (1,75г) піддавали реакції з 1 еквівалентом концентрованої хлорводневої кислоти одержуючи 2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну гідрохлорид у вигляді майже білої кристалічної речовини, Тпл. 234-237°C. Аналіз: Розраховано для $C_{13}H_{13}N_3S \cdot HCl$: %C, 55,81; %H, 5,04; %N, 15,02; Знайдено: %C, 55,86; %H, 5,02; %N, 14,99.

Приклад 15

2-Пентилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид



Частина А

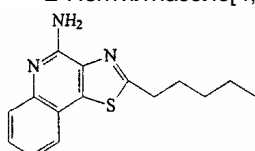
Використовували загальну методику Прикладу 7 Частина А, 2-метилтіазоло[4,5-фінолін (2,0г, 10ммоль) піддавали реакції спочатку з діізопропіламідом літію (5,5мл 2М в бензолі) і потім з 1-йодбутаном (1,8мл) одержуючи 1,1г 2-пентилтіазоло[4,5-с]хінолін у вигляді жовтої твердої речовини, Тпл. 62-64°C.

Частина Б

Пероцтову кислоту (1,50мл 32% в оцтовій кислоті) додавали до суспензії 2-пентилтіазоло[4,5-с]хіноліну (1,25г) в метилацетаті (50мл). Реакційну суміш кип'ятили протягом 6 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і потім розводили дихлорметаном і спочатку промивали бікарбонатом натрію і потім водою. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 1,20г блідо-жовтої твердої речовини. Цей матеріал перекристалізували з етилацетату одержуючи 0,90г 2-пентилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді білих кристалів, Тпл. 142-144°C. Аналіз: Розраховано для $C_{15}H_{16}N_2OS$: %C, 66,14; %H, 5,92; %N, 10,19; Знайдено: %C, 65,63; %H, 5,83; %N, 10,28.

Приклад 16

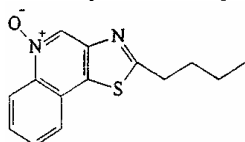
2-Пентилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Трихлорацетилізоціанат (0,51мл) додавали до розчину 2-пентилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (0,78г) в дихлорметані (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 75 хвилин і потім концентрували під вакуумом одержуючи неочищений N-(2-пентилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетамід. Амід об'єднували з розчином аміаку в метанолі (40мл 2М). Дихлорметан додавали до одержаного розчину. Закінчення реакції контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії, реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок замішували з дихлорметаном і бікарбонатом натрію. Органічний шар відокремлювали, промивали бікарбонатом натрію потім водою, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи білу тверду речовину. Цей матеріал перекристалізували з етилацетату одержуючи 2-пентилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді майже-білих кристалів, Тпл. 119-121 °С. Аналіз: Розраховано для C₁₅H₁₇N₃S: %C, 66,39; %H, 6,31; %N, 15,48; Знайдено: %C, 66,21; %H, 6,35; %N, 15,39.

Приклад 17

2-Бутилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид



Частина А

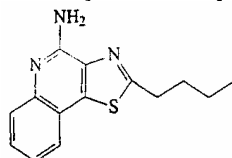
Використовували загальну методику Прикладу 7 Частина А, 2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін (2,50г, 12,5ммоль) піддавали реакції спочатку з діізопропіламідом літію (7,0мл 2М в бензолі) і потім з 1-йодпропаном (3,0г) одержуючи 1,19г 2-бутилтіазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді жовтого масла.

Частина Б

Використовували загальну методику Прикладу 15 Частина Б, 2-бутилтіазоло[4,5-с]хінолін (1,33г) окислювали пероцтовою кислотою одержуючи 0,5г 2-бутилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид у вигляді твердої речовини, Тпл. 133-135°C.

Приклад 18

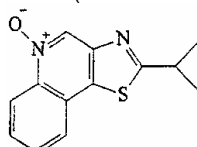
2-Бутилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Використовували загальну методику Прикладу 16, 2-бутилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид (0,50г) перетворювали у амід і потім гідролізували одержуючи 0,25г 2-бутилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді жовтою кристалічної речовини, Тпл. 149-151°C. Аналіз: Розраховано для C₁₄H₁₅N₃S: %C, 65,34; %H, 5,87; %N, 16,33; Знайдено: %C, 64,88; %H, 5,84; %N, 16,03.

Приклад 19

2-(1-Метилетил)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид



Частина А

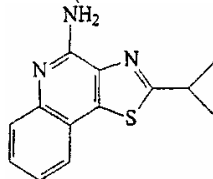
Використовували загальну методику Прикладу 7 Частина А, 2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін (1,50г, 7,5ммоль) піддавали реакції спочатку з діізопропіламідом літію (15,0мл 2М в бензолі) і потім з метилйодидом (2,4мл) одержуючи 0,97г 2-(1-метилетил)тіазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді жовтого масла.

Частина Б

Використовували загальну методику Прикладу 15 Частина Б, 2-(1-метилетил)тіазоло[4,5-с]хінолін (0,95г) окислювали пероцтовою кислотою одержуючи 0,84г 2-(1-метилетил)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді жовтої твердої речовини, Тпл. 161-162°C.

Приклад 20

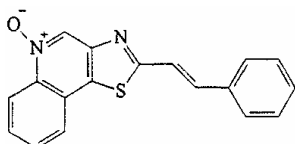
2-(1-Метилетил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Використовували загальну методику Прикладу 16, 2-(1-метилетил)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид (0,84г) перетворювали у амід і потім гідролізували одержуючи 0,16г 2-(1-метилетил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді жовтого залишку, Тпл. 163-165°C. Аналіз: Розраховано для C₁₃H₁₃N₃S: %C, 64,17; %H, 5,38; %N, 17,27; Знайдено: %C, 63,49; %H, 5,36; %N, 17,09.

Приклад 21

2-(2-Феніл-1-етеніл)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид



Частина А

Використовували загальну методику Прикладу 7 Частина А, 2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін (5,0г, 25ммоль) піддавали реакції спочатку з діізопропіламідом літію (15,0мл 2М в бензолі) і потім з бензальдегідом (3,8мл) одержуючи 5,3г 1-феніл-2-тіазоло[4,5-с]хінолін-2-іл-1-етанол у вигляді твердої речовини, Тпл. 147-148°C.

Частина Б

Концентровану хлорводневу кислоту додавали по краплям до суспензії 1-феніл-2-тіазоло[4,5-с]хінолін-2-іл-1-етанолу (2,16г) у воді (40мл) доки всі тверді речовини не розчинялися. Реакційну суміш нагрівали на паровій бані протягом додавання, нагрівання продовжували доки тонкошарова хроматографія не показала, що всі вихідні матеріали прореагували. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і утворювався осад. Реакційну суміш нейтралізували карбонатом натрію. Додавали дихлорметан і перемішували доки весь осад не розчинявся. Шари відокремлювали і водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднували, промивали водою, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 2,2 г зеленої твердої речовини. Цей матеріал перекристалізували з етилацетату одержуючи 1,55 г 2-(2-феніл-1-етеніл)тіазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді зелених кристалів. Аналіз: Розраховано для: $C_{18}H_{12}N_2S$: %C, 74,97; %H, 4,19; %N, 9,71; Знайдено: %C, 74,89; %H, 4,17; %N, 9,72.

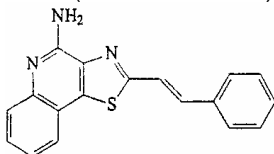
Частина В

Пероцтову кислоту (1,32мл 32% в оцтовій кислоті) додавали до суспензії 2-(2-феніл-1-етеніл)тіазоло[4,5-с]хіноліну (1,20г) в метилацетаті (50мл). Утворювався осад.

Етанол додавали до реакційної суміші доки весь осад не розчинявся. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі і потім охолоджували до кімнатної температури. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням, сушили і потім перекристалізували з суміші метанол/дихлорметан одержуючи 2-(2-феніл-1-етеніл)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид у вигляді жовтої твердої речовини, Тпл. 268-270°C. Аналіз: Розраховано для: $C_{13}H_{12}N_2OS$: %C, 71,03; %H, 3,97; %N, 9,20; Знайдено: %C, 69,94; %H, 3,87; %N, 9,05.

Приклад 22

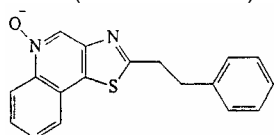
2-(2-Феніл-1-етеніл)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Використовували загальну методику Прикладу 16, 2-(2-феніл-1-етеніл)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид (0,67г) перетворювали у трихлорацетамід потім гідролізували одержуючи 0,43г 2-(2-феніл-1-етеніл)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді жовтої кристалічної речовини, Тпл. 239-241°C. Аналіз: Розраховано для $C_{18}H_{13}N_3S$: %C, 71,26; %H, 4,32; %N, 13,85; Знайдено: %C, 70,73; %H, 4,15; %N, 13,68.

Приклад 23

2-(2-Феніл-1-етил)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид



Частина А

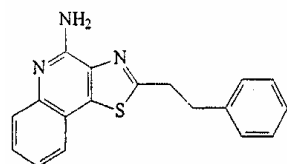
Маленьку кількість каталізатору (5% паладій на активованому вугіллі) додавали до суспензії 2-(2-феніл-1-етеніл)тіазоло[4,5-с]хіноліну (1,16г, Приклад 21 Частина Б) в оцтовій кислоті (200мл). Суміші відновлювали в апараті Парра при тиску водню 50 псі (3,5кг/см²) протягом 1 дня. Реакційну суміш фільтрували видаляючи каталізатор. Фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в дихлорметані, промивали бікарбонатом натрію потім водою, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 0,88г 2-(2-феніл-1-етил)тіазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді маслоподібної твердої речовини.

Частина Б

Використовували загальну методику Прикладу 15 Частина Б, 2-фенілетилтіазоло[4,5-с]хінолін (0,90г) окислювали пероцтовою кислотою одержуючи 0,63г 2-(2-феніл-1-етил)тіазоло[4,5-с]хінолін-5M-оксид у вигляді оранжевих кристалів, Тпл. 165-169°C. Аналіз: Розраховано для $C_{18}H_{14}N_2OS$: %C, 70,56; %H, 4,60; %N, 9,14; Знайдено: %C, 69,59; %H, 4,50; %N, 9,04.

Приклад 24

2-(2-Феніл-1-етил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін

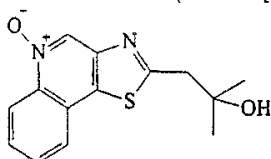


Використовували загальну методику Прикладу 16, 2-(2-феніл-1-етил)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид (0,63г) перетворювали у трихлорацетамід потім гідролізували одержуючи 0,21г 2-(2-феніл-1-етил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді жовтої кристалічної речовини, Тпл. 158-159°C. Аналіз: Розраховано для $C_{18}H_{15}NS$:

%C, 70,79; %H, 4,95; %N, 13,75; Знайдено: %C, 70,29; %H, 4,90; %N, 13,66.

Приклад 25

2-Метил-1-(тіазоло[4,5-с]хінолін-2-іл)-2-пропанол-5N-оксид



Частина А

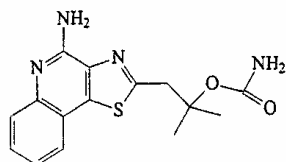
В атмосфері аргону, безводний тетрагідрофуран (150мл) додавали до сухої колби, що містила 2-метилтіазоло[4,5-с]хінолін (8,40г). Реакційну суміш охолоджували до -78°C на бані з сухим льодом. По краплям додавали діізопропіламід літію (23мл 2,0М в бензолі). Через приблизно 50 хвилин, додавали ацетон (5 мл) і реакційну суміш залишали нагріватися до 0°C . Через декілька годин реакційну суміш гасили водою, розводили хлороформом і потім промивали водою. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Залишок суспендували у воді (200мл) і суміш нагрівали. Повільно додавали хлорводневу кислоту (6N) доки вся тверда речовина не розчинялась. Додавали вугілля і суміш нагрівали при перемішуванні протягом приблизно 5 хвилин. Суміш фільтрували видаляючи вугілля. Фільтрат нейтралізували карбонатом натрію і потім екстрагували хлороформом. Хлороформний екстракт промивали декілька разів водою, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 8,0г світло-коричневої твердої речовини. Цей матеріал перекристалізували з суміші дихлорметан/гексан одержуючи 5,0г 2-метил-1-(тіазоло[4,5-с]хінолін-2-іл)-2-пропанолу у вигляді жовтої кристалічної речовини, Тпл. $155-157^{\circ}\text{C}$. Аналіз: Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$: %C, 65,08; %H, 5,46; %N, 10,84; Знайдено: %C, 64,97; %H, 5,33; %N, 10,90.

Частина Б

Пероцтову кислоту (4,8мл 32% в оцтовій кислоті) додавали до суспензії 2-метил-1-(тіазоло[4,5-с]хінолін-2-іл)-2-пропанолу (3,0г) в метилацетаті (200мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури і потім концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в дихлорметані і потім об'єднували з бікарбонатом натрію і інтенсивно перемішували. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням і потім розчиняли в суміші метанол/дихлорметан. Цей розчин концентрували під вакуумом. Залишок об'єднували з дихлорметаном і потім фільтрували видаляючи нерозчинений матеріал. Фільтрат концентрували під вакуумом одержуючи 2,6г бажаного N-оксиду. Маленьку порцію (0,2г) перекристалізували з суміші метанол/вода одержуючи 2-метил-1-(тіазоло[4,5-с]хінолін-2-іл)-2-пропанол-5N-оксид у вигляді твердої речовини, Тпл. $187-189^{\circ}\text{C}$. Аналіз: Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: %C, 59,98; %H, 5,27; %N, 9,99; Знайдено: %C, 60,09; %H, 5,03; %N, 10,00.

Приклад 26

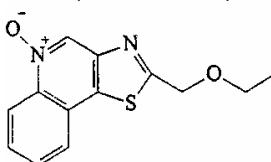
2-(4-Амінотіазоло[4,5-с]хінолін-2-іл)-1,1-диметилетил карбамат



Трихлорацетилізоціанат (3,2мл) додавали до розчину 2-метил-1-(тіазоло[4,5-с]хінолін-2-іл)-2-пропанол-5N-оксиду (2,4г) в дихлорметані (250мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім концентрували під вакуумом. Залишок перемішували з розчином аміаку в метанолі (150мл 2М) протягом 2 годин. Метанол видаляли під вакуумом. Залишок суспендували у суміші дихлорметану і етилацетату і потім промивали бікарбонатом натрію. Нерозчинений матеріал відокремлювали фільтруванням, промивали водою, промивали дихлорметаном і потім перекристалізували з суміші метанол/дихлорметан одержуючи 1,6 г 2-(4-амінотіазоло[4,5-с]хінолін-2-іл)-1,1-диметилетил карбамат у вигляді твердої речовини, Тпл. $222-223^{\circ}\text{C}$. Аналіз: Розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: %C, 56,94; %H, 5,09; %N, 17,70; Знайдено: %C, 56,71; %H, 5,08; %N, 17,52.

Приклад 27

2-(Етоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид



Частина А

Етоксиацетилхлорид (6мл, 53,8ммоль) додавали до суспензії 3-амінохінолін-4-тіолу (4,6г, 26,1ммоль) в етоксиоцтовій кислоті (50мл). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували під вакуумом видаляючи порцію етоксиоцтової кислоти. Залишок об'єднували з водою (100мл) і утворювався осад. Суміш підлогували 50% гідроксидом натрію. Осад відокремлювали фільтруванням, промивали водою і потім сушили одержуючи 2-(етоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін у вигляді пухкої зеленої твердої речовини.

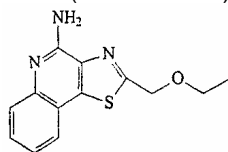
Частина Б

Пероцтову кислоту (1,0мл 32% в оцтовій кислоті) додавали до розчину 2-(етоксиметил)тіазоло[4,5-с]хіноліну (1,0г) в етанолі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 тижня. Реакційну суміш концентрували під вакуумом і потім азеотропували з гептану видаляючи оцтову кислоту. Залишок розчиняли в дихлорметані, промивали бікарбонатом натрію, промивали водою, сушили над

сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Залишок перекристалізували з ізопропанолу одержуючи 2-(етоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид у вигляді жовтою кристалічної речовини, Тпл. 138-140°C. Аналіз: Розраховано для $C_{13}H_{12}N_2O_2S$: %C, 59,98; %H, 4,65; %N, 10,76; Знайдено: %C, 59,85; %H, 4,66; %N, 10,71.

Приклад 28

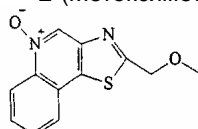
2-(Етоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Трихлорацетилізоціанат (0,7мл) додавали до розчину 2-(етоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (1,0г) в дихлорметані (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім концентрували під вакуумом одержуючи N-(2-(етоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетамід. Амід переносили в метанол і потім об'єднували з 1 еквівалентом метоксиду натрію. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім концентрували під вакуумом. Реакційну суміш повторювали другий раз використовуючи 2г N-оксиду. Продукти об'єднували і перекристалізували з ізопропанолу одержуючи 2,25г 2-(етоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді світло-жовтого залишку, Тпл. 149-151 °C. Аналіз: Розраховано для $C_{13}H_{13}N_3OS$: %C, 60,21; %H, 5,05; %N, 16,20; Знайдено: %C, 59,86; %H, 4,97; %N, 16,16.

Приклад 29

2-(Метоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-5M-оксид



Частина А

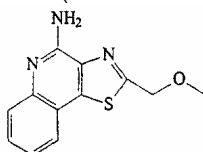
Метоксиацетилхлорид (1,8мл) додавали до суміші 3-амінохінолін-4-тіолу (2,8г) в метоксиоцтовій кислоті (15мл). Реакційну суміш нагрівали приблизно при 140°C протягом 1 години і потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили малою кількістю води, підлугували 10% гідроксидом натрію і потім екстрагували дихлорметаном (300мл). Екстракт промивали бікарбонатом натрію, промивали водою, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи неочищений продукт у вигляді темного масла. Масло розчиняли в дихлорметані і потім переносили на шар силікагелю. Силікагель елюювали сумішшю 1:1 гексан:етилацетат. Елюент концентрували під вакуумом одержуючи 2,3г 2-(метоксиметил)тіазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді оранжевої твердої речовини.

Частина Б

Використовували загальну методику Прикладу 27 Частина Б, 2-(метоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін (1,7г) окислювали одержуючи 1,8г 2-(метоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид у вигляді жовтого залишку, Тпл. 151-153°C. Аналіз: Розраховано для $C_{12}H_{10}N_2OS$: %C, 58,52; %H, 4,09; %N, 11,37; Знайдено: %C, 57,95; %H, 3,98; %N, 11,3.

Приклад 30

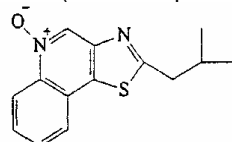
2-(Метоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Використовували загальну методику Прикладу 28, 2-(метоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-5M-оксид (1,3 г) піддавали реакції з утворенням трихлорацетаміду і потім його гідролізували одержуючи 2-(метоксиметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді світло-жовтого залишку, Тпл. 183-185°C. Аналіз: Розраховано для $C_{12}H_{11}NsOS$: %C, 58,76; %H, 4,52; %N, 17,13; Знайдено: %C, 58,69; %H, 4,34; %N, 17,14.

Приклад 31

2-(2-Метилпропіл)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид



Частина А

3-Амінохінолін-4-тіол (4,6г) додавали до поліфосфорної кислоти (80г). Додавали ізовалеріанову кислоту (3,5мл) і реакційну суміш нагрівали при 140°C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в суміш льоду і води (300мл). Суміші фільтрували крізь шар Целіту® видаляючи деякі нерозчинні матеріали. Фільтрат підлугували 50% гідроксидом натрію при цьому суміш охолоджували льодом і потім екстрагували хлороформі. Екстракт промивали водою, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи масло. Масло розчиняли в дихлорметані і потім поміщали на шар силікагелю і елюювали сумішшю 1:1 етилацетат:гексан. Елюент концентрували під вакуумом одержуючи 2-(2-метилпропіл)тіазоло[4,5-с]хінолін.

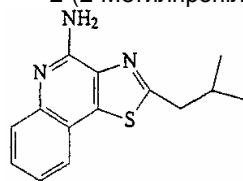
Частина Б

Використовували загальну методику Прикладу 27 Частина Б, 2-(2-метилпропіл)тіазоло[4,5-с]хінолін (5,2г) окислювали одержуючи 2,5г 2-(2-метилпропіл)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді жовтої твердої

речовини.

Приклад 32

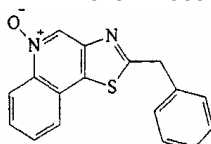
2-(2-Метилпропіл)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Використовували загальну методику Прикладу 28, 2-(2-метилпропіл)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид (2,5г) піддавали реакції з утворенням трихлорацетаміду і потім гідролізували одержуючи 2-(2-метилпропіл)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді світло-жовтих пластинок, Тпл. 123-125°C. Аналіз: Розраховано для $C_{14}H_{15}N_3S$: %C, 65,34; %H, 5,87; %N, 16,33; Знайдено: %C, 64,87; %H, 5,79; %N, 16,18.

Приклад 33

2-Бензилтіазоло[4,5-с]хінолін-5М-оксид



Частина А

Тіонілхлорид (1,5г) додавали по краплям до охолодженого розчину фенолоцтової кислоти (2г) в дихлорметані (10мл). Цю суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години одержуючи розчин, що містить фенолацетилхлорид. Триетиламін (4,3мл) додавали до суспензії 3-амінохінолін-4-олу в дихлорметані (10мл) і одержану суміш охолоджували на льодяній бані. Фенолацетилхлоридний розчин додавали по краплям до охолодженої суміші. Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі на ніч. Одержане мутне масло, що утворювалося, розводили водою (10мл) і потім швидко перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували. Тонкошарова хроматографія показала, що і виділена тверда речовина, і фільтрат містять бажаний продукт. Фільтрат розводили дихлорметаном і водою. Дихлорметановий шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Залишок об'єднували з попередньо виділеною твердою речовиною і перекристалізували з суміші 80:20 ізопропанол/вода одержуючи 1,3г М-(4-гідроксихінолін-3-іл)фенолацетаміду у вигляді залишку, Тпл, 253-255°C. Аналіз: Розраховано для: $C_{17}H_{14}N_2O_2$: %C, 73,37; %H, 5,07; %N, 10,07; Знайдено: %C, 73,16; %H, 5,03; %N, 10,07.

Частина Б

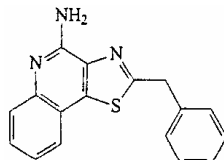
Пентасульфід фосфору (1,6г) додавали до суспензії N-(4-гідроксихінолін-3-іл)фенолацетаміду (1,0г) в піридині. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником до завершення реакції. Реакційну суміш концентрували під вакуумом і потім азеотропували з водою видаляючи більшу частину піридину. Залишок об'єднували з водою, нейтралізували карбонатом натрію і потім екстрагували дихлорметаном. Екстракт промивали водою, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 2-бензилтіазоло[4,5-с]хінолін у вигляді твердої речовини.

Частина В

Використовували загальну методику Прикладу 27 Частина Б, 2-бензилтіазоло[4,5-с]хінолін (3,3г) окислювали одержуючи 2,1г 2-бензилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид у вигляді жовтої твердої речовини, Тпл. 185-186°C. Аналіз: Розраховано для $C_{17}H_{12}N_2OS$: %C, 69,84; %H, 4,14; %N, 9,58; Знайдено: %C, 69,51; %H, 4,06; %N, 9,55

Приклад 34

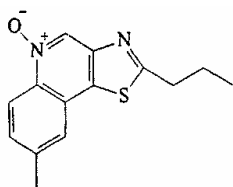
2-Бензилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну гідрохлорид



Трихлорацетилізоціанат (1,2мл, 10,3ммоль) додавали до розчину 2-бензилтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (2,0г, 6,8 ммоль) в дихлорметані (100мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім концентрували одержуючи неочищений N-(2-бензилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетамід. Амід розчиняли в метанолі. Додавали метоксид натрію (1 еквівалент). Реакційну суміш нагрівали на паровій бані протягом 30 хвилин і потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням і потім суспендували у суміші метанолу і ізопропанолу. Додавали хлорводневу кислоту (1 еквівалент) і всі тверді речовини розчинялись. Викристалізовували білу тверду речовину. Цей матеріал ізолювали нітрування, промивали ізопропанолом і потім сушили одержуючи 1,5г 2-бензилтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін гідрохлориду, Тпл. 152-155°C. Аналіз: Розраховано для: $C_{17}H_{13}N_3\cdot HCl$: %C, 62,28; %H, 4,30; %N, 12,82; Знайдено: %C, 62,05; %H, 4,23; %N, 12,82.

Приклад 35

8-Метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5М-оксид



Частина А

Каталізатор (0,10г 10% платина на вугіллі) додавали до розчину 6-метил-3-нітрохінолін-4-олу (1г) в етанолі (25мл) і гідроксиду амонію (0,5мл). Суміші відновлювали в апараті Парра при кімнатній температурі в атмосфері водню. Реакційну суміш фільтрували видаляючи каталізатор і потім концентрували під вакуумом. Залишок об'єднували з водою і нагрівали. По краплям додавали хлорводневу кислоту доки всі тверді речовини не розчинялись. До розчину додавали активоване вугілля. Суміш фільтрували. До нітрату додавали хлорводневу кислоту (2мл 12N). Це лерекристалізовували три рази одержуючи 0,50г 3-аміно-6-метилхінолін-4-ол гідрохлориду, Тпл. >310°C. Аналіз: Розраховано для $C_{10}H_{10}N_2O \cdot HCl$: %C, 57,02; %H, 5,26; %N, 13,30; Знайдено: %C, 56,92; %H, 5,16; %N, 13,24.

Частина Б

Триетиламін (11,46мл) додавали до суспензії 3-аміно-6-метилхінолін-4-ол пдрохлориду в дихлорметані (400мл). Додавали бутирілхлорид (4,46мл). Реакційну суміш нагрівали на паровій бані протягом 30 хвилин. Розчин розводили бікарбонатом натрію і потім фільтрували. Фільтрат промивали бікарбонатом і потім концентрували під вакуумом. Залишок перекристалізували з ізопропанолу одержуючи 3-бутирамід-6-метилхінолін-4-ол гемігідрат у вигляді твердої речовини, Тпл. 274-277°C. Аналіз: Розраховано для $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot 1/2H_2O$: %C, 66,39; %H, 6,76; %N, 11,06; Знайдено: %C, 66,56; %H, 6,46; %N, 11,03.

Частина В

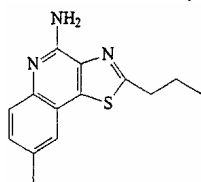
Пентасульфід фосфору (12,9г) додавали до суміші 3-бутирамід-6-метилхінолін-4-ол гемігідрату (7,12г) в піридині. Реакційну суміш кип'ятили протягом 90 хвилин, об'єднували з сумішшю льоду і карбонатом натрію і потім екстрагували дихлорметаном. Екстракт концентрували під вакуумом. Залишок розводили толуолом і потім концентрували під вакуумом одержуючи неочищену тверду речовину. Цей матеріал очищали використовуючи колоночну хроматографію, елюювали 20% дихлорметаном в етилацетаті одержуючи 8-метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін у вигляді жовтої твердої речовини.

Частина Г

Використовували загальну методику Прикладу 7 Частина Б, 8-метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін (4,0г) окислювали використовуючи 3-хлорпербензойну кислоту одержуючи 4,19г неочищеного продукту, який перекристалізували з ізопропанолу одержуючи 2,0г 8-метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді твердої речовини. Тпл. 143-145°C. Аналіз: Розраховано для $C_{14}H_{11}N_2OS$: %C, 65,09; %H, 5,46; %N, 10,84; Знайдено: %C, 64,86; %H, 5,40; %N, 10,88.

Приклад 36

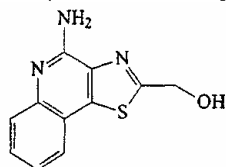
8-Метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Використовували загальну методику Прикладу 28, 8-метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид перетворювали у N-(8-метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетамід і потім гідролізували одержуючи 1,32г 8-метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді кристалічної речовини, Тпл. 147-149°C. Аналіз: Розраховано для $C_{14}H_{15}N_3S$: %C, 63,54; %H, 5,87; %N, 16,33; Знайдено: %C, 64,97; %H, 5,76; %N, 16,25.

Приклад 37

(4-Амінітіазоло[4,5-с]хінолін-2-іл)метанол



Частина А

Триетиламін (7,3мл) додавали до суспензії 3-амінохінолін-4-олу (5г) в дихлорметані (50мл). Суміш охолоджували на льодяній бані і потім по краплям додавали ацетоксіяцетилхлорид (3мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний тонкодисперсний залишок розводили водою (10мл), швидко перемішували протягом 20 хвилин і потім виділяли фільтруванням. Тонкошарова хроматографія показала, що і тверда речовина і фільтрат містять бажаний продукт. Фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок змішували з водою і потім фільтрували. Об'єднані тверді речовини перекристалізували з суміші 80:20 ізопропанол/вода одержуючи N-(4-гідроксихінолін-3-іл)ацетоксіяцетамід, Тпл. 224-225°C.

Частина Б

Використовували загальну методику Прикладу 33 Частина Б, N-(4-гідроксихінолін-3-іл)ацетоксіяцетамід (5,3г) піддавали реакції з пентасульфідом фосфору одержуючи 2,9г тіазоло[4,5-с]хінолін-2-ілметилацетату у вигляді твердої речовини.

Частина В

Використовували загальну методику Прикладу 27 Частина Б, тіазоло[4,5-с]хінолін-2-ілметилацетат (2,8г)

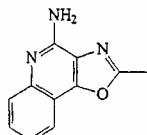
окислювали пероцтовою кислотою одержуючи тіазоло[4,5-с]хінолін-2-ілметилацетат-5N-оксид у вигляді жовто-коричневої кристалічної речовини.

Частина Г

Трихлорацетилізоціанат (0,65мл) додавали до розчину тіазоло[4,5-с]хінолін-2-ілметилацетат-5N-оксиду (1,0г) в дихлорметані (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в метанолі. Додавали метоксид натрію (1 еквівалент) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням і сушили одержуючи 0,68г (4-амінотіазоло [4,5-с]хінолін-2-іл)метанолу у вигляді білої твердої речовини, Тпл. 247-249°C. Аналіз: Розраховано для $C_{11}H_9N_3OS$: %C, 57,13; %H, 3,92; %N, 18,17; Знайдено: %C, 56,85; %H, 3,96; %N, 17,83.

Приклад 38

2-Метилксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Частина А

3-Амінохінолін-4-ол (6г) кип'ятили із зворотнім холодильником з оцтовому ангідриді (8ек.) доки тонкошарова хроматографія не показала, що реакція завершилася. Реакційну суміш охолоджували, розводили льодом і водою, підлугувували 10% гідроксидом натрію і потім екстрагували дихлорметаном. Екстракт промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель елюювали сумішшю метанол/етилацетат) одержуючи 5,1г 2-метилксазоло[4,5-с]хіноліну.

Частина Б

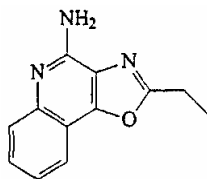
Суміш 2-метилксазоло[4,5-с]хіноліну (5,0г), пероцтової кислоти (5ек.) і етанолу перемішували при кімнатній температурі. Через 2 годин додавали меншу частину пероцтової кислоти (2ек.) і зміст перемішували протягом ще 3 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок азеотропували з гептаном одержуючи 4,2г 2-метилксазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду.

Частина В

Трихлорацетилізоціанат (3,6мл) повільно додавали до охолодженої суміші 2-метилксазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (4,0г) і дихлорметану. Реакційну суміш перемішували протягом декількох годин і потім концентрували під вакуумом одержуючи неочищений N-2-метилксазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетамід. Цей матеріал об'єднували з розчином аміаку в метанолі (2М) і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, розводили водою і потім екстрагували дихлорметаном. Екстракт промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель елюювали сумішшю етилацетат/гексан) одержуючи 1,2г 2-метилксазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді твердої речовини, Тпл. 195-197°C. Аналіз: Розраховано для $C_{11}H_9N_3O$: %C, 66,32; %H, 4,55; %N, 21,09; Знайдено: %C, 65,96; %H, 4,44; %N, 20,68.

Приклад 39

2-Етилоксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Частина А

3-Амінохінолін-4-олу гідрохлорид (6г) кип'ятили із зворотнім холодильником з пропіоновим ангідридом (8ек.) доки тонкошарова хроматографія не показала, що реакція завершилася. Реакційну суміш охолоджували, розводили льодом і водою, підлугувували 10% гідроксидом натрію і потім екстрагували дихлорметаном. Екстракт промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель елюювали сумішшю метанол/етилацетат) одержуючи 4,0г 2-етилксазоло[4,5-с]хіноліну.

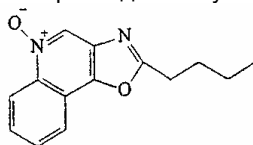
Частина Б

2-Етилоксазоло[4,5-с]хінолін (3,5г), пероцтову кислоту (4,5мл 32% в оцтовій кислоті) і метилацетаті (40мл) об'єднували і нагрівали при 50°C протягом декількох годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок суспендували в гексані і потім фільтрували одержуючи 2,5г 2-етилксазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді твердої речовини.

Частина В

Трихлорацетилізоціанат (2мл) повільно додавали до охолодженої суміш 2-етилксазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (2,5г) і дихлорметану. Реакційну суміш перемішували протягом декількох годин і потім концентрували під вакуумом одержуючи неочищений N-(2-етилксазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетамід. Цей матеріал об'єднували з розчином аміаку в метанолі (2М) і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, розводили водою і потім екстрагували дихлорметаном. Екстракт промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель елюювали сумішшю етилацетат/гексан) одержуючи 2-етилксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді твердої речовини, Тпл. 175-178°C. Аналіз: Розраховано для $C_{12}H_{11}N_3O$: %C, 67,59; %H, 5,20; %N, 19,71; Знайдено: %C, 67,19; %H, 4,86; %N, 20,43.

Приклад 40 2-Бутилоксазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид



Частина А

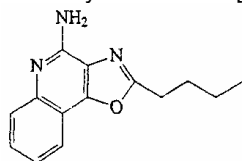
3-Амінохінолін-4-олу гідрохлорид (1,97г, 10,0ммоль), триетиламін (1,01г, 10,1ммоль) і валеріановий ангідрид (9,3г, 50,0ммоль) об'єднували і потім кип'ятили протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і потім виливали на лід. Суміш доводили до pH12 10% гідроксидом натрію. Суміш перемішували доки весь лід на не розтанув і потім екстрагували діетиловим ефіром. Ефірні екстракти об'єднували, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи жовто-коричневу тверду речовину. Цей матеріал очищали за допомогою флеш хроматографії елюювали сумішшю 3:2 етилацетат/дихлорметан одержуючи 1,45г 2-бутилоксазоло[4,5-с]хіноліну.

Частина Б

Пероцтову кислоту (1,6г, 6,8ммоль 32% в оцтовій кислоті) додавали при перемішуванні до розчину 2-бутилоксазоло[4,5-с]хіноліну (1,4г, 6,2ммоль) в етанолі (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів і потім гасили насиченим розчином карбонату калію. Шари розділяли. Органічний шар концентрували під вакуумом одержуючи жовто-коричневу тверду речовину. Цей матеріал суспендували в діетиловому ефірі і потім фільтрували одержуючи 0,6г 2-бутилоксазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду, Тпл. 120-121°C. Аналіз: Розраховано для $C_{14}H_{14}N_2O_2$: %C, 69,41; %H, 5,82; %N, 11,56; Знайдено: %C, 69,22; %H, 5,76; %N, 11,59.

Приклад 41

2-Бутилоксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін

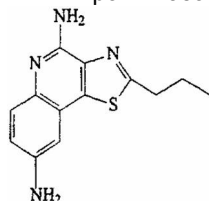


В атмосфері азоту, трихлорацетилізоціанат (0,6г, 3,40ммоль) додавали при перемішуванні до розчину 2-бутилоксазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (0,55г, 2,27ммоль) в безводному дихлорметані (20мл). Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім концентрували під вакуумом одержуючи неочищений N-(2-бутилоксазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетамід у вигляді масла. Масло переносили в метанол (25мл). До розчину додавали метоксид натрію (0,49 г 25%, 2,27ммоль). Реакційну суміш кип'ятили протягом 2 годин і потім концентрували під вакуумом. Залишок переносили в етилацетат і промивали водою. Етилацетатний шар концентрували під вакуумом одержуючи оранжеву тверду речовину. Цей матеріал очищали використовуючи флеш хроматографію, елюювали спочатку етилацетатом і потім 30% дихлорметаном в етилацетаті одержуючи 0,15г 2-бутилоксазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну, Тпл. 96-98°C. Аналіз:

Розраховано для $C_{14}H_{15}N_3O$: %C, 69,69; %H, 6,27; %N, 17,41; Знайдено: %C, 69,23; %H, 6,06; %N, 17,07.

Приклад 42

2-Пропілтiazоло[4,5-с]хінолін-4,8-діамін



Частина А

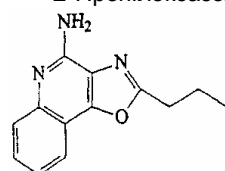
Нітрат калію (0,46г, 4,52ммоль) додавали до розчину 2-пропілтiazоло[4,5-с]хінолін-4-аміну (1г, 4,11ммоль, Приклад 12) в сірчаній кислоті (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім виливали на лід, нейтралізували (рН=7) гідроксидом амонію (150 мл) і потім екстрагували дихлорметаном. Екстракт промивали бікарбонатом натрію, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 1г жовтої твердої речовини. Цей матеріал перекристалізували з суміші ізопропанол/вода одержуючи 0,84г 8-нітро-2-пропілтiazоло[4,5-с]хіноліну у вигляді жовтої твердої речовини, Тпл. 228-230°C. Аналіз: Розраховано для $C_{13}H_{12}N_4O_2S$: %C, 54,15; %H, 4,20; %N, 19,43; Знайдено: %C, 54,22; %H, 4,05; %N, 19,04.

Частина Б

Каталізатор (0,13г паладій на вугіллі) додавали до розчину 8-нітро-2-пропілтiazоло[4,5-с]хіноліну (1,31г) в етанолі. Суміші відновлювали в апараті Парра в атмосфері водню. Реакційну суміш фільтрували видаляючи каталізатор і осад на фільтрі промивали етанолом. Фільтрат концентрували під вакуумом при 50°C і потім сушили в атмосфері азоту одержуючи 2-пропілтiazоло[4,5-с]хінолін-4,8-діамін у вигляді жовтої кристалічної речовини, Тпл. 190-192°C. Аналіз: Розраховано для $C_{13}H_{14}N_4S$: %C, 60,44; %H, 5,46; %N, 21,69; Знайдено: %C, 60,11; %H, 5,45; %N, 21,96.

Приклад 43

2-Пропілоксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Частина А

Суміш 3-амінохінолін-4-ол гідрохлориду (1,97г, 10,0ммоль), ангідрид бутанової кислоти (3,15г, 20ммоль) і піридин (25мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували і потім виливали на лід. Суміш підлюговували (рН11) 1N гідроксидом натрію і потім екстрагували діетиловим ефіром (3×100мл). Осад видаляли фільтруванням. Ефірні екстракти об'єднували, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували одержуючи 1,1г 2-пропілоксазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді майже-білої твердої речовини.

Частина Б

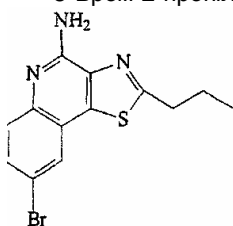
33-Хлорпербензойну кислоту (1,0ек. 60%) додавали при перемішуванні до розчину 2-пропілоксазоло[4,5-с]хіноліну (1,0 г, 4,7 ммоль) в хлороформі (30мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім гасили насиченим розчином карбонату калію. Шари розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднували і концентрували. Одержаний неочищений продукт очищали за допомогою флеш хроматографії, елюювали сумішшю 8:2 етилацетат:дихлорметан, одержуючи 1,0г 2-пропілоксазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді жовто-коричневої твердої речовини.

Частина В

Трихлорацетилізоеанат (0,9г, 5,25ммоль) додавали при перемішуванні до розчину 2-пропілоксазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (0,8г, 3,5ммоль) в дихлорметані (30мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин і потім концентрували під вакуумом одержуючи неочищений N-(2-пропілоксазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетамід. Амід розчиняли в метанолі (50мл) і потім об'єднували з метоксидом натрію (1,0ек 25% в метанолі) і кип'ятили протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок переносили в суміш діетилового ефіру і води. Ефірний шар відокремлювали і концентрували одержуючи жовто-коричневу тверду речовину. Цей матеріал очищали за допомогою флеш хроматографії використовуючи дві колонки (першу елюювали сумішшю 8:2 етилацетат:дихлорметан; другу сумішшю 1:1 етилацетат:дихлорметан) одержуючи 0,1г 2-пропілоксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді жовтого порошку, Тпл. 159,0-160,0°C. Аналіз: Розраховано для $C_{13}H_{13}N_3O$: %C, 68,71; %H, 5,77; %N, 18,49; Знайдено: %C, 68,03; %H, 5,77; %N, 18,14.

Приклад 44

8-Бром-2-пропілтiazоло[4,5-с]хінолін-4-амін

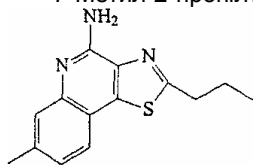


2-Пропілтiazоло[4,5-с]хінолін-4-амін (1,0г, 0,41ммоль) об'єднували з оцтовою кислотою (15 мл) і нагрівали при 60°C. По краплям додавали бром (0,10мл, 1,94ммоль) і реакційну суміш перемішували при 60°C протягом

18 годин. Реакційну суміш розводили водою і одержаний залишок відокремлювали фільтруванням одержуючи 0,25г 8-бром-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді жовтої твердої речовини, Тпл. 177-180°C. Аналіз: Розраховано для $C_{13}H_{12}BrN_3S$: %C, 48,46; %H, 3,75; %N, 13,04; Знайдено: %C, 47,98; %H, 3,95; %N, 12,70.

Приклад 45

7-Метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Частина А

Діетил етоксиметилмалонат (37,8мл, 187ммоль) і м-толуїдин (20,0мл, 187ммоль) об'єднували і нагрівали при 100°C протягом приблизно 3 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і з неї висаджувалася тверда речовина. Додавали даутерм А (350мл) і реакційну суміш кип'ятили протягом приблизно 30 хвилин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Одержаний залишок виділяли фільтруванням, промивали ацетоном і сушили одержуючи 33г етил 4-гідрокси-7-метил-3-хінолінкарбоксилат у вигляді жовто-коричневого порошку.

Частина Б

Етил 4-гідрокси-7-метил-3-хінолінкарбоксилат (32г, 138ммоль) суспендували в гідроксиді натрію (500мл 10% водного розчину) і потім кип'ятили протягом приблизно 30 хвилин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і потім її підкислювали концентрованою хлорводневою кислотою. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням, добре промивали водою і потім сушили одержуючи 4-гідрокси-7-метил-3-хінолінкарбонову кислоту (28г). Порцію (2г) перекристалізували двічі з N,N-диметилформаміду одержуючи пухку білу тверду речовину, Тпл. 264-265°C. Аналіз: Розраховано для $C_{11}H_9NO_3$: %C, 65,02; %H, 4,46; %N, 6,89; Знайдено: %C, 65,22; %H, 4,42; %N, 6,88.

Частина В

4-Гідрокси-7-метил-3-хінолінкарбонову кислоту (32 г) поміщали в круглодонну колбу і потім нагрівали на бані з металом Буду при 310°C протягом декількох хвилин доки всі тверді речовини не розплавляться перетворившись у світло-коричневу в'язку рідину і не завершилося виділення газу. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Неочищену тверду речовину перекристалізували з суміші етилацетат/етанол одержуючи 9,8г 7-метил-4-хінолінолу. Під час перекристалізації порція твердої речовини не розчинилася, цей матеріал відокремлювали фільтруванням і потім перекристалізовували одержуючи 1,1г 7-метил-4-хінолінолу у вигляді жовто-коричневих пластинок, Тпл. 233-235°C. Аналіз: Розраховано для $C_{10}H_9NO$: %C, 75,45; %H, 5,70; %N, 8,80; Знайдено: %C, 75,23; %H, 5,54; %N, 8,76.

Частина Г

Азотну кислоту (6мл 70%) повільно додавали до гарячого (125°C) розчину 7-метил-4-хінолінолу (10,5г) в пропіоновій кислоті (125мл). Реакційну суміш перемішували протягом приблизно 1,5 годин і потім її залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням, добре промивали етанолом і водою і потім сушили одержуючи 6,9г 7-метил-3-нітро-4-хінолінолу у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Частина Д

Об'єднували 7-метил-3-нітро-4-хінолінол (11,8г, 58ммоль), метанол (приблизно 300 мл), гідроксид амонію (50мл) і паладій на вугіллі (1г 10%). Суміш поміщали в апарат Парра з тиском водню 35-40псі (2,4-2,8Кг/см²) і гідрували протягом приблизно 1 години. Реакційну суміш фільтрували крізь шар Целіту® і залишок добре промивали метанолом. Фільтрат розтирали з вугіллем і потім концентрували під вакуумом одержуючи пухку блідо-зелену тверду речовину. Цей матеріал розтирали з ацетонітрилом одержуючи 8,5г 3-аміно-7-метил-4-хінолінолу.

Частина Е

В атмосфері азоту, триетиламін (0,71мл, 5,1ммоль) додавали до суспензії 3-аміно-7-метил-4-хінолінолу (800мг, 4,6ммоль) в дихлорметані (30мл). Додавали бутирільхлорид (0,53мл, 5,1ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 2 годин. Тонкошарова хроматографія (силікагель елюювали сумішшю 9:1 дихлорметан: метанол) показав наявність вихідного матеріалу. Реакційну суміш нагрівали до кипіння і потім залишали приблизно на 30 хвилин. Додавали ще розчинник і реакційну суміш нагрівали при кипінні протягом години, тонкошарова хроматографія показала відсутність вихідного матеріалу. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням і потім промивали дихлорметаном і водою одержуючи 650мг N-(4-гідрокси-7-метилхінолін-4-іл)бутирамід у вигляді блідо-рожево-жовто-коричневої твердої речовини.

Частина Є

В атмосфері азоту, додавали пентасульфід фосфору (1,15г, 2,6ммоль) до суміші N-(4-гідрокси-7-метилхінолін-4-іл)бутирамід (630мг, 2,6ммоль) в піридині (20мл). Реакційну суміш нагрівали до кипіння. Реакційна суміш ставала темно-жовтою і всі тверді речовини розчинялись. Реакційну суміш кип'ятили протягом приблизно 2 годин і потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакційну суміш екстрагували водою, водним розчином бікарбонату натрію і дихлорметаном. Органічний шар розтирали з насиченим розчином сульфату міді, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи масло. Масло сушили під високим вакуумом одержуючи 410мг 7-метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін у вигляді оранжевої твердої речовини.

Частина Ж

3-Хлорпербензойну кислоту (2,4г 57-86%) додавали до суміші 7-метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хіноліну (2г) і хлороформу (100мл). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2 годин. Тонкошарова хроматографія показала відсутність вихідних матеріалів, але показала присутність двох продуктів. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще протягом години і потім її

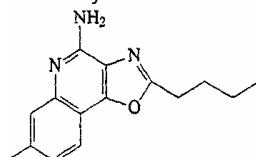
екстрагували дихлорметаном і водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили з сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи жовто-оранжеве масло. Масло сушили під високим вакуумом одержуючи 2,1 г 7-метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді твердої речовини.

Частина 3

В атмосфері азоту, трихлорацетилізоціанат (1,4мл, 12,1ммоль) додавали до суміші 7-метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (2,1г, 8,1ммоль) і дихлорметану (100мл). Одержаний темно-коричневий розчин залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом приблизно 2 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом одержуючи N-(7метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетамід у вигляді масла. Масло об'єднували з метанолом і метоксидом натрію (1,9мл 25% в метанолі, 8,1ммоль) і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням і потім двічі перекристалізовували з ізопропанолу одержуючи 500мг 7-метил-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді жовто-коричневого порошку, Тпл. 186-187°C. Аналіз: Розраховано для $C_{14}H_{15}N_3S$: %C, 65,34; %H, 5,87; %N, 16,33; Знайдено: %C, 64,95; %H, 5,77; %N, 16,08.

Приклад 46

2-Бутил-7-метилоксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Частина А

В атмосфері азоту, суміш 3-аміно-7-метил-4-хінолінолу (5г, 28,7ммоль) і валеріанового ангідриду (28мл, 143,5ммоль) кип'ятили протягом приблизно 20 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, потім її підлгоували 10% гідроксидом натрію і перемішували ще протягом години при кімнатній температурі. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи темно-коричневу рідину. Рідину очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель елюювали сумішшю 3:2 етилацетат:дихлорметан) одержуючи 4,7г темно-коричневої майже твердої речовини. Порцію (приблизно 700мг) очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель елюювали сумішшю 95:5 дихлорметан:метанол) одержуючи 2-бутил-7-метилоксазоло[4,5-с]хінолін, Тпл. 52-55°C. Аналіз: Розраховано для $C_{15}H_{16}N_2O$: %C, 74,97; %H, 6,71; %N, 11,66; Знайдено: %C, 74,80; %H, 6,73; %N, 11,53.

Частина Б

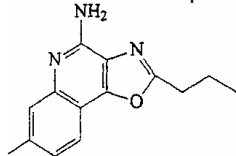
3-Хлорпербензойну кислоту (4,6г 57-86%) додавали до розчину 2-бутил-7-метилоксазоло[4,5-с]хіноліну (3,9г, 16,2ммоль) в хлороформі (100мл). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш промивали водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 4,2г 2-бутил-7-метилоксазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді темно коричневого-оранжевого масла.

Частина В

В атмосфері азоту, трихлорацетилізоціанат (2,9мл, 24ммоль) додавали до суміші 2-бутил-7-метилоксазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (4,2г, 16ммоль) і дихлорметану (100мл). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом приблизно 3 годин потім її концентрували під вакуумом. Одержаний залишок переносили в метанол і потім об'єднували з метоксидом натрію (3,7мл 25 % в метанолі, 16ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Метанол випарювали і одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель елюювали сумішшю 95:5 дихлорметан:метанол) одержуючи коричневу тверду речовину. Цю тверду речовину перекристалізували з ацетонітрилу одержуючи 550мг 2-бутил-7-метилоксазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді доброго жовто-коричневого залишку, Тпл. 187-188°C. Аналіз: Розраховано для $C_{15}H_{17}N_3O + 0,1H_2O$: %C, 70,07; %H, 6,74; %N, 16,34; Знайдено: %C, 70,07; %H, 6,49; %N, 16,58.

Приклад 47

7-Метил-2-пропілоксазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Частина А

В атмосфері азоту суміш 3-аміно-7-метил-4-хінолінолу (3,4г, 20ммоль) і ангідриду бутанової кислоти (16мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і потім її виливали на лід. рН суміші доводили до 12 додаючи 10% гідроксид натрію і потім екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом. Залишок все ще містив ангідрид тому до нього додавали 10% гідроксид натрію і перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміші екстрагували з дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи коричневе масло. Масло очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель елюювали сумішшю 3:2 етилацетат:дихлорметан) одержуючи 3,1г 7-метил-2-пропілоксазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді світло-коричневого масла, яке тверділо при стоянні, Тпл. 65-68°C. Аналіз: Розраховано для $C_{14}H_{14}N_2O$: %C, 74,31; %H, 6,24; %N, 12,38; Знайдено: %C, 73,69; %H, 6,07; %N, 12,15.

Частина Б

3-Хлорпербензойну кислоту (3,8г 57-86%) додавали до розчину 7-метил-2-пропілоксазоло[4,5-с]хіноліну (3г) в хлороформі (100мл). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом

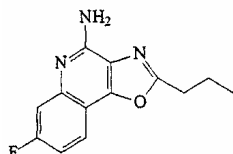
ночі. Реакційну суміш двічі промивали бікарбонатом натрію, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 3,1г 7-метил-2-пропілоксазол[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді біло-оранжевої твердої речовини.

Частина В

В атмосфері азоту, трихлорацетилізоціанат (2,3мл, 19,2ммоль) додавали до розчину 7-метил-2-пропілоксазол[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (3,1г, 12,8ммоль) в дихлорметані (100мл). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім розчинник видаляли під вакуумом. До одержаного оранжевого залишку додавали метанол (100 мл) після чого додавали метоксид натрію (2,9мл 25% в метанолі, 12,8ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням і потім перекристалізували з ізопропанолу одержуючи 450мг 7-метил-2-пропілоксазол[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді білої твердої речовини, Тпл. 188-189°C. Аналіз: Розраховано для $C_{14}H_{15}N_3O + 0,2H_2O$: %C, 68,66; %H, 6,34; %N, 17,16; Знайдено: %C, 68,44; %H, 6,11; %N, 17,42.

Приклад 48

7-Фтор-2-пропілоксазол[4,5-с]хінолін-4-амін



Частина А

В атмосфері азоту, об'єднували 3-фторанілін (50,0г, 0,45ммоль) і діетилетоксиметилмалонат (91мл, 0,45ммоль) і нагрівали при 100°C протягом 3 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і вона тверділа. Додавали доутерм А (200мл) і реакційну суміш нагрівали при 240°C протягом 4 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням, промивали гексаном і потім сушили в вакуумі одержуючи 71,5г етил 7-фтор-4-гідрокси-3-хінолінкарбоксилату.

Частина Б

Суспензію етил 7-фтор-4-гідрокси-3-хінолінкарбоксилату (65г, 0,28ммоль) в 10% гідроксиді натрію (250мл) кип'ятили протягом 3 годин внаслідок чого утворювався розчин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і потім її фільтрували крізь паперовий фільтр під вакуумом. Фільтрат підкислювали концентрованою хлорводневою кислотою. Одержаний залишок збирали, промивали водою і потім сушили одержуючи 53,5г 7-фтор-4-гідрокси-3-хінолінкарбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

Частина В

7-Фтор-4-гідрокси-3-хінолінкарбонову кислоту (25г) поміщали в круглодонну колбу і нагрівали до 330-350°C під час чого починав виділятися діоксид вуглецю і матеріал перетворювався на рідину. Через приблизно 2 хвилин додавали ще 25г 7-фтор-4-гідрокси-3-хінолінкарбонової кислоти. Нагрівання продовжували ще протягом 4-6 хвилин під час чого більше не спостерігалось виділення діоксиду вуглецю. Розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Одержану тверду речовину відокремлювали фільтруванням одержуючи 35,6г 7-фтор-4-хінолінолу у вигляді рожевої твердої речовини.

Частина Г

Азотну кислоту (20мл 70%) додавали до гарячого (125°C) розчину 7-фтор-4-хінолінолу (35г, 214ммоль) в пропіоновій кислоті (200мл). Реакційну суміш перемішували при 125°C протягом приблизно 1,5 годин і потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Одержаний жовтий осад відокремлювали фільтруванням, промивали водою, і потім етанолом, і потім перекристалізували з суміші N,N-диметилформамід/вода одержуючи 18г 7-фтор-3-нітро-4-хінолінолу.

Частина Д

Суміш, що містить 7-фтор-3-нітро-4-хінолінол (17г, 81,7ммоль), гідроксид амонію (80 мл), метанол (200 мл) і паладій на вугіллі (1г 10% витримували в апараті Парра в атмосфері водню з тиском приблизно 30псі (2,1Кг/см²) протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували видаляючи каталізатор. Фільтрат розтирали з вугіллям потім концентрували під вакуумом одержуючи темно-жовто-коричневу тверду речовину, яка перетворювалася у дуже темно-коричневу при висушуванні. Тверду речовину розчиняли в метанолі потім додавали хлорводневу кислоту в діетиловому ефірі. Негайно утворювався сірий осад. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом декількох годин. Осад відокремлювали фільтруванням і добре промивали ефіром одержуючи 6,6г 3-аміно-7-фтор-4-хінолінол гідрохлориду.

Частина Е

В атмосфері азоту, об'єднували 3-аміно-7-фтор-4-хінолінолу гідрохлорид (3,4г, 19,1ммоль), триетиламін (2,9мл, 21,0ммоль) і ангідрид бутанової кислоти (15,6 мл, 95,5ммоль) і кип'ятили протягом приблизно 18 годин. Реакційну суміш виливали на лід і підлогували до приблизно pH12 10% гідроксидом натрію. Одержану суспензію перемішували доки весь лід не розтанув і потім її екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи масло. Масло очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель елюювали спочатку дихлорметаном і потім сумішшю 9:1 дихлорметан:метанол) одержуючи 2,6г 7-фтор-2-пропілоксазол[4,5-с]хіноліну у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

Частина Є

7-Фтор-2-пропілоксазол[4,5-с]хінолін (2,6г, 11,3ммоль), 3-хлорпербензойну кислоту (3,3г 57-86%) і хлороформ (90мл) об'єднували і перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 3 годин. Тонкошарова хроматографія (силікагель елюювали сумішшю 95:5 дихлорметан:метанол) показала наявність вихідних матеріалів. Додавали ще 0,5 еквівалентів 3-хлорпербензойної кислоти і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще протягом 2 годин, після чого тонкошарова хроматографія показала відсутність вихідних матеріалів. Реакційну суміш розводили дихлорметаном і потім двічі промивали

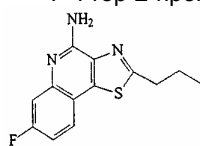
бікарбонатом натрію. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 2,8г 7-фтор-2-пропілоксазол[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді жовто-оранжевої маслоподібної твердої речовини.

Частина Ж

В атмосфері азоту, трихлорацетилоціанат (2,0мл, 17,0ммоль) додавали до розчину 7-фтор-2-пропілоксазол[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (2,8г, 11,3ммоль) в дихлорметані (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім дихлорметан видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли в метанолі і потім об'єднували з метоксидом натрію (2,4мл 25% в метанолі, 11,3ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім фільтрували видаляючи незначну кількість твердої речовини. Фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в дихлорметані, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи коричневе масло. Масло очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель елюювали сумішшю 95:5 дихлорметан.метанол) одержуючи світло-коричневу клейку тверду речовину. Цей матеріал перекристалізували з ацетонітрилу одержуючи 200мг 7-фтор-2-пропілоксазол[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді рудого порошку, Тпл. 184-187°C. Аналіз: Розраховано для C₁₃H₁₂FN₃O: %C, 63,67; %H, 4,93; %N, 17,13; Знайдено: %C, 63,43; %H, 4,57; %N, 16,74.

Приклад 49

7-Фтор-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Частина А

В атмосфері азоту, триетиламін (6,4мл, 46,2ммоль) додавали до суспензії 3-аміно-7-фтор-4-хінолінол гідрохлориду (3г, 14,0ммоль) в тетрагідрофурані (50мл). По краплям при кімнатній температурі додавали бутирілхлорид (1,6мл, 15,4ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додавали водний розчин бікарбонату натрію і реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом приблизно 1 години. Одержану біфазну суміш фільтрували видаляючи тверду речовину, Тверду речовину промивали діетиловим ефіром одержуючи злегка-рожевий порошок. Тетрагідрофурановий шар концентрували під вакуумом одержуючи темно-рожеву тверду речовину. Цю тверду речовину розтирали з ефіром і потім сушили. Тверді речовини об'єднували одержуючи 3,0г N-(7-фтор-4-гідроксихінолін-3-іл)бутанаміду. 300 мг порцію перекристалізували з суміші етилацетат/етанол одержуючи світло-сіру пухку тверду речовину, Тпл. 306-308°C. Аналіз: Розраховано для C₁₃H₁₃FN₂O₂: %C, 62,90; %H, 5,28; %N, 11,28; Знайдено: %C, 62,95; %H, 5,34; %N, 11,14.

Частина Б

В атмосфері азоту, пентасульфід фосфору (4,7г, 10,5ммоль) додавали до суміші N-(7-фтор-4-гідроксихінолін-3-іл)бутанаміду (2,6г, 10,5ммоль) і піридину (80мл). Реакційну суміш кип'ятили протягом 2 годин і потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакційну суміш екстрагували сумішшю бікарбонат натрію/дихлорметан. Органічний шар відокремлювали, двічі промивали водою, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи руду тверду речовину. Цей матеріал перекристалізували з метанолу одержуючи 1,8г 7-фтор-2-пропілтіазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді рудого пластинкоподібного залишку.

Частина В

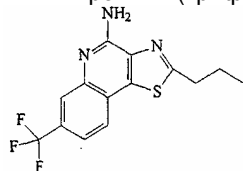
3-Хлорпербензойну кислоту (2,1г 57-86%) додавали до розчину 7-фтор-2-пропілтіазоло[4,5-с]хіноліну (1,8г, 7,3ммоль) в хлороформі (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Тонкошарова хроматографія (силікагель елюювали сумішшю 95:5 дихлорметан:метанол) показала наявність вихідних матеріалів, тому додавали ще 0,5 еквівалент 3-хлорпербензойної кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш двічі промивали бікарбонатом натрію, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 1,8г 7-фтор-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини.

Частина Г

В атмосфері азоту, трихлорацетилоціанат (1,2мл, 10,4ммоль) додавали до суміші 7-фтор-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (1,8г, 6,9ммоль) і дихлорметану (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім концентрували під вакуумом одержуючи N-(7-фтор-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-іл)трихлорацетамід у вигляді оранжевого масла. Масло розчиняли в метанолі і потім об'єднували з метоксидом натрію (1,5мл 25ваг.% в метанолі). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 3 годин. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням і потім перекристалізували спочатку з ацетонітрилу і потім з метанолу одержуючи 1,1г 7-фтор-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді жовто-коричневого порошку, Тпл. 192,5-193,5°C. Аналіз: Розраховано для C₁₃H₁₂FN₃S: %C, 59,75; %H, 4,63; %N, 16,08; Знайдено: %C, 59,55; %H, 4,69; %N, 16,12.

Приклад 50

2-Пропіл-7-(трифторметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Частина А

В атмосфері азоту, суміш 3-(трифторметил)аніліну (40мл, 0,32ммоль) і діетил етоксиметилмалонат

нагрівали при 100°C протягом 3 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури після чого розчин твердів, що давало 102г діетил 2-[[3-(трифторметил)аніліно]метилен]малонату у вигляді твердої речовини кремового кольору.

Частина Б

В атмосфері азоту, суміш діетил 2-[[3-(трифторметил)аніліно]метилен]малонату (80г, 0,24моль) і доутерм А нагрівали до 240°C і потім перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і потім перемішували протягом 16 годин. Тверді речовини виділяли фільтруванням потім промивали гексаном одержуючи 47,5г етил 4-гідрокси-7-(трифторметил)-3-хінолінкарбоксилату у вигляді майже-білої твердої речовини.

Частина В

Суміші етил 4-гідрокси-7-(трифторметил)-3-хінолінкарбоксилату (43,4г, 0,521моль) і 10% гідроксид натрію (150мл) нагрівали до кипіння. Більша частина естеру не розчинялася, тому додавали метанол (150мл) для полегшення розчинення. Після кип'ятіння протягом 2 годин одержували розчин. Розчин кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ще 2 годин і потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури протягом ночі. Метанол видаляли при пониженому тиску і одержаний водний розчин підкислювали концентрованою хлорводневою кислотою. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням, промивали водою і потім сушили в вакуумі при 120°C протягом 24 годин одержуючи 38,5г 4-гідрокси-7-(трифторметил)-3-хінолінкарбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

Частина Г

У круглодонну колбу завантажували 4-гідрокси-7-(трифторметил)-3-хінолінкарбонову кислоту (34,1г, 0,132моль) і потім нагрівали на бані з металом Вуда протягом 5 хвилин під час чого спостерігалось виділення діоксиду вуглецю і матеріал перетворювався з твердої речовини на рідину. Через 5 хвилин газ більше не виділявся, тому колбу прибирали з бані і залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Одержану тверду речовину відокремлювали фільтруванням одержуючи 27,75г 7-(трифторметил)-4-хінолінолу.

Частина Д

Суміш 7-(трифторметил)-4-хінолінолу (22,7г, 0,106моль) і пропіонової кислоти (106 мл) нагрівали до 120°C. По краплям додавали азотну кислоту (10мл 70%) і нагрівання продовжували ще протягом 2 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням потім промивали водою і діетиловим ефіром одержуючи 13,3г 3-нітро-7-(трифторметил)-4-хінолінолу у вигляді майже-білої твердої речовини.

Частина Е

У колбу Парра завантажували метанол (40мл), гідроксид амонію (10мл), 3-нітро-7-(трифторметил)-4-хінолінол (12,8г, 49,6ммоль) і паладій на вугіллі (1,0г 10%). Суміш витримували в апараті Парра в атмосфері водню при тиску 40 псі (2,8кг/см²) протягом 4 годин. Суміші фільтрували і каталізатор промивали метанолом і дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти концентрували під вакуумом одержуючи зелену тверду речовину. Тверду речовину розчиняли в метанолі і потім об'єднували з 1N хлорводневою кислотою в безводному діетиловому ефірі (150мл). Негайно утворювався осад. Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 16 годин. Осад відокремлювали фільтруванням, промивали діетиловим ефіром і потім сушили в вакуумі при 80°C одержуючи 9,3г 3-аміно-7-(трифторметил)-4-хінолінол гідрохлориду у вигляді майже-білої твердої речовини.

Частина Є

Бутирільхлорид (1,5мл, 14,5ммоль) додавали по краплям до суміші 3-аміно-7-(трифторметил)-4-хінолінол гідрохлориду (3,5г, 13,2ммоль), триетиламіну (6,1 мл, 43,6ммоль) і безводного тетрагідрофурану (30мл). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 16 годин. Додавали незначну кількість водного розчину бікарбонату натрію і реакційну суміш перемішували протягом 0,5 годин. Тетрагідрофуран видаляли під вакуумом. Одержану тверду речовину перемішували з діетиловим ефіром, відділяли фільтруванням, промивали водою і діетиловим ефіром, і потім сушили в вакуумі при 80°C протягом ночі одержуючи 3,3г N-[4-гідрокси-7-(трифторметил)хінолін-3-іл]бутанаміду у вигляді твердої речовини кремового кольору.

Частина Ж

Суміш N-[4-гідрокси-7-(трифторметил)хінолін-3-іл]бутанаміду (3,0г, 10,05ммоль), пентасульфід фосфору (4,5г, 10,05ммоль) і піридину (30мл) кип'ятили протягом 6 годин. Розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури і потім його розводили дихлорметаном і водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар відокремлювали, промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи жовту тверду речовину. Цей матеріал розтирали з гексаном і потім виділяли фільтруванням одержуючи 1,7г 2-пропіл-7-(трифторметил)тіазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. Гексановий фільтрат концентрували одержуючи додатково 0,6 г продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

Частина З

3-Хлорпербензойну кислоту (193г, 6,88моль) додавали до суміші 2-пропіл-7-(трифторметил)тіазоло[4,5-с]хіноліну (2,0г, 6,75ммоль) в хлороформі (30мл). Одержану розчину залишали перемішуватися протягом 24 годин. Реакційну суміш розводили водним розчином бікарбонату натрію і потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи 1,98г 2-пропіл-7-(трифторметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді жовтої твердої речовини.

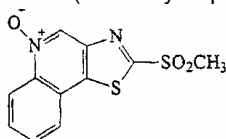
Частина І

В атмосфері азоту, трихлорацетилизюанат (0,75мл, 6,24ммоль) додавали до суміші 2-пропіл-7-(трифторметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (1,3г, 4,16ммоль) і безводного дихлорметану (20мл). Одержаний розчин залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник видаляли при пониженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в метанолі (40мл) потім об'єднували з метоксидом натрію (1,43мл 25% в метанолі, 6,24ммоль). Одержаний розчин залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 16 годин під час чого утворювався осад. Осад відокремлювали фільтруванням, промивали малою кількістю метанолу і потім сушили протягом 16 годин в вакуумі при 80°C одержуючи 0,96г 2-пропіл-7-(трифторметил)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді білої твердої речовини.

Тпл. 215-16°C. Аналіз: Розраховано для $C_{14}H_{12}F_3N_3S$: %C, 54,01; %H, 3,89; %N, 13,50; Знайдено: %C, 53,82; %H, 3,66; %N, 13,37.

Приклад 51

2-(Метилсульфоніл)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид



Частина А

N^4 -(2-метилпропіл)хінолін-3,4-діамін (5,4г, 25ммоль) об'єднували з дисульфідом вуглецю (9мл, 150ммоль) і етанолом (55мл) і потім нагрівали із зворотнім холодильником на паровій бані протягом 2 годин. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням, промивали етанолом і потім сушили на повітрі одержуючи 4,4 г неочищеного продукту. Порцію (1г) розчиняли в гарячому розведеному розчині гідроксиду натрію і потім висаджували оцтовою кислотою. Осад відокремлювали фільтруванням ще гарячим, промивали гексаном і потім сушили на повітрі одержуючи тіазоло[4,5-с]хінолін-2-тіол у вигляді твердої речовини, Тпл. 282-284°C. Аналіз: Розраховано для $C_{10}H_6N_2S_2$: %C, 55,02; %H, 2,77; %N, 12,83; Знайдено: %C, 54,96; %H, 2,69; %N, 12,74.

Частина Б

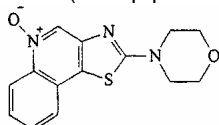
Метоксид натрію (15,8мл 25% в метанолі, 69ммоль) і метилйодид (3,9мл, 63ммоль) додавали до розчину тіазоло[4,5-с]хінолін-2-тіолу (13,65г, 63ммоль) в метанолі (160мл). Реакційну суміш нагрівали на паровій бані протягом 1 години. Розчинник видаляли під вакуумом. Одержану світло-зелено-жовту тверду речовину суспендували у воді, виділяли фільтруванням і промивали водою одержуючи 9,8г неочищеного продукту. Порцію (1г) перекристалізували з метанолу одержуючи 2-(метилтіо)тіазоло[4,5-с]хінолін у вигляді твердої речовини, Тпл. 116-119°C. Аналіз: Розраховано для $C_{11}H_8N_2S_2$: %C, 56,87; %H, 3,47; %N, 12,06; Знайдено: %C, 57,09; %H, 3,57; %N, 12,04.

Частина В

Пероцтову кислоту (27,8мл 32%, 132ммоль) додавали до суміші 2-(метилтіо)тіазоло[4,5-с]хіноліну (7,7г, 33ммоль) і оцтової кислоти (100мл). Реакційну суміш нагрівали приблизно при 60°C протягом приблизно 4 годин і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Одержаний жовтий осад відокремлювали фільтруванням одержуючи 5,6г неочищеного продукту. Фільтрат концентрували під вакуумом потім залишок розводили толуолом (100мл). Толуол видаляли під вакуумом одержуючи ще 4 г неочищеного продукту. Порцію (1г) перекристалізували з N,N-диметилформаміду одержуючи 2-(метилсульфоніл)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид у вигляді жовтої твердої речовини, Тпл. 245-247°C. Аналіз: Розраховано для $C_{11}H_8N_2O_3S_2$: %C, 47,13; %H, 2,88; %N, 9,99; Знайдено: %C, 47,08; %H, 3,08; %N, 10,14.

Приклад 52

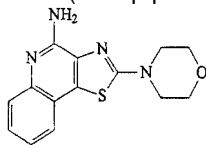
2-(4-Морфоліно)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид



2-(Метилсульфоніл)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид (2,5г, 8,9ммоль) і морфолін (~50мл) об'єднували і потім нагрівали на паровій бані протягом 9 годин. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням одержуючи 0,9г неочищеного продукту у вигляді жовтої твердої речовини. Фільтрат охолоджували на льодяній бані. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням одержуючи 0,8г неочищеного продукту у вигляді жовтої твердої речовини. Дві порції об'єднували і потім порцію (0,5г) перекристалізували з метанолу одержуючи 2-(4-морфоліно)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид у вигляді твердої речовини, Тпл. 241-242°C. Розраховано для $C_{14}H_{13}N_3O_2S$: %C, 58,52; %H, 4,56; %N, 14,62; Знайдено: %C, 58,24; %H, 4,38; %N, 14,43.

Приклад 53

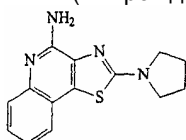
2-(4-Морфоліно)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Гідроксид амонію (18мл) додавали до суміші 2-(4-морфоліно)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (1,2г, 4,2ммоль) і дихлорметану (24мл). Суміші охолоджували і потім повільно додавали тозилхлорид (0,88г, 4,6ммоль) в дихлорметані (10мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і потім перемішували протягом ночі. Органічну фазу відокремлювали, промивали водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували під вакуумом одержуючи неочищений продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Цей матеріал очищали за допомогою колоночної хроматографії, потім розчиняли в хлорводневій кислоті і осаджували гідроксидом натрію. Осад відокремлювали фільтруванням і потім двічі перекристалізовували з метанолу одержуючи 0,26г 2-(4-морфоліно)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді твердої речовини, Тпл. 225-227°C. Аналіз: Розраховано для $C_{14}H_{14}N_4OS$: %C, 58,72; %H, 4,93; %N, 19,57; Знайдено: %C, 58,47; %H, 4,63; %N, 19,23.

Приклад 54

2-(1-Піролідіно)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Частина А

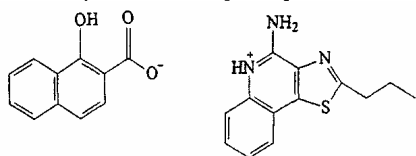
2-(Метилсульфоніл)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид (2,5г, 8,9ммоль) і піролідін (~70 мл) об'єднували і потім кип'ятили на паровій бані протягом 3 днів. Одержаний жовтий осад відокремлювали фільтруванням одержуючи 0,4г 2-(1-піролідино)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид. Фільтрат охолоджували на льодяній бані. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням одержуючи 0,7г 2-(1-піролідино)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді жовтої твердої речовини. Дві порції об'єднували.

Частина Б

Гідроксид амонію (12мл) додавали до суміші 2-(1-піролідино)тіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (0,8г, 2,95 ммоль) і дихлорметану (50мл). Суміш охолоджували і потім повільно додавали тозилхлорид (0,6г, 3,2ммоль) в дихлорметані (10мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і потім перемішували протягом ночі. Органічну фазу відокремлювали, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і потім концентрували під вакуумом одержуючи неочищений продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Цей матеріал очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії, потім суспендували у гарячому метанолі, охолоджували і виділяли фільтруванням 0,14г 2-(1-піролідино)тіазоло[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді твердої речовини, Тпл. 259-261°C. Аналіз: Розраховано для $C_{14}H_{14}N_4S$: %C, 62,20; %H, 5,22; %N, 20,49; Знайдено: %C, 61,76; %H, 5,25; %N, 20,72.

Приклад 55

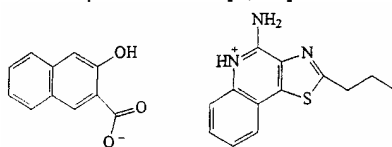
2-Пропілтiazоло[4,5-с]хінолін-4-амін ксинофоат



2-Пропілтiazоло[4,5-с]хінолін-4-амін (3,0г, 12,3ммоль) і 1-гідрокси-2-нафтойну кислоту (2,3г, 12,3ммоль) окремо один від одного розчиняли в метанолі з використанням дихлорметану, якщо потрібно. Два розчини об'єднували і загальний одержаний об'єм розчину зменшували. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням одержуючи 3,6г 2-пропілтiazоло[4,5-с]хінолін-4-амін ксинофоату у вигляді безбарвної кристалічної речовини, Тпл. 185-189°C (розкладається). Аналіз: Розраховано для $C_{24}H_{21}N_3O_3S$: %C, 66,80; %H, 4,91; %N, 9,74; Знайдено: %C, 66,71; %H, 5,07; %N, 9,78.

Приклад 56

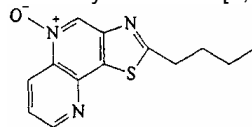
2-Пропілтiazоло[4,5-с]хінолін-4-амін 3-гідрокси-2-нафтоат



Розчин 3-гідрокси-2-нафтойної кислоти (1,9г, 10ммоль) в метанолі (30мл) додавали до розчину 2-пропілтiazоло[4,5-с]хінолін-4-аміну (2,4г, 10ммоль) в гарячому метанолі (70 мл). Негайно утворювався осад. Суміші нагрівали ще 5 хвилин і потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Осад відокремлювали фільтруванням, промивали метанолом і сушили одержуючи 4,0 г продукту у вигляді жовто-коричневого порошку. Цей матеріал перекристалізували з суміші метанол/дихлорметан одержуючи 3,2г, 2-пропілтiazоло[4,5-с]хінолін-4-амін 3-гідрокси-2-нафтоат у вигляді білого порошку. Розраховано для $C_{24}H_{21}N_3O_3S$: %C, 66,80; %H, 4,91; %N, 9,74; Знайдено: %C, 66,28; %H, 4,92; %N, 9,59.

Приклад 57

2-Бутилтіазоло[4,5-с][1,5]нафтіридин-5N-оксид



Частина А

Суміш, що містить 3-нітро[1,5]нафтіридин-4-ол (7,5г), метанол (200мл), гідроксид амонію (50мл) і 5% платину на вугіллі (0,75 г) витримували в апараті Парра протягом 6 годин. Реакційну суміш фільтрували видаляючи каталізатор і потім фільтрували другий раз використовуючи Целіт®. Фільтрат концентрували під вакуумом одержуючи 6,1г 3-аміно[1,5]нафтіридин-4-ол у вигляді коричневої твердої речовини.

Частина Б

Валерілхлорид (4,3г, 35ммоль) додавали по краплям до суспензії 3-аміно[1,5]нафтіридин-4-олу (5,2г, 32ммоль) в піридині (100мл). Реакційну суміш кип'ятили протягом 2 годин. Піридин видаляли. Одержаний залишок переносили в гарячу воду і потім залишали охолоджуватися. Одержаний сірий осад відокремлювали фільтруванням, добре промивали гарячою водою і потім сушили одержуючи 2,3г N-(4-гідрокси[1,5]нафтіридин-3-іл)пентаміду у вигляді сірої твердої речовини.

Частина В

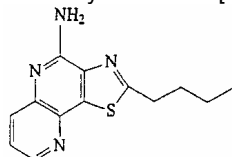
Пентасульфід фосфору (4,2г, 9,4ммоль) додавали до суспензії N-(4-гідрокси[1,5]нафтіридин-3-іл)пентаміду (2,3г, 9,4ммоль) в піридині (150мл). Реакційну суміш кип'ятили протягом 2 годин. Піридин видаляли. Одержаний залишок переносили у суміш води, 10% карбонату натрію і 10% гідроксиду натрію (кількості достатньої для одержання pH>8) і потім двічі екстрагували дихлорметаном. Дихлорметанові екстракти об'єднували, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили і потім концентрували під вакуумом. Залишок розводили толуолом і потім концентрували під вакуумом одержуючи 2г чорного сиропу. Цей матеріал очищали використовуючи колоночну хроматографію на силікагелі одержуючи 1,4 г 2-бутилтіазоло[4,5-с][1,5]нафтіридину у вигляді рідини бурштинового кольору. Масспектрометрія високої роздільної здатності (EI): Розраховано для $C_{13}H_{13}N_3S$ (M^+) 243,0830; Знайдено 243,0825.

Частина Г

Розчин 3-хлорпербензойної кислоти (1,1г 57-86%) в хлороформі (50мл) додавали шляхом прикапування до розчину 2-бутилтіазоло[4,5-с][1,5]нафтіридину (1,4г, 5,8 ммоль) в хлороформі (100мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин і потім розводили дихлорметаном, двічі промивали 10% гідроксидом натрію, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили і концентрували під вакуумом одержуючи світло-жовтий сироп, який твердів при стоянні. Цей матеріал очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі одержуючи 1,2г біло-жовтої твердої речовини. Цей матеріал перекристалізували з петролейного ефіру (15мл) і гексану (100мл) одержуючи 2-бутилтіазоло[4,5-с][1,5]нафтіридин-5N-оксид, Тпл. 65-69°C. Аналіз: Розраховано для $C_{13}H_{13}N_3OS$: %C, 60,21; %H, 5,05; %N, 16,20; Знайдено: %C, 60,43; %H, 5,17; %N, 16,18. Масспектрометрія високої роздільної здатності (EI): Розраховано для $C_{13}H_{13}N_3OS$ (M^+) 259,0779; Знайдено 259,0789.

Приклад 58

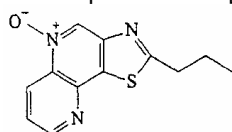
2-Бутилтіазоло[4,5-с][1,5]нафтіридин-4-амін



Розчин 2-бутилтіазоло[4,5-с][1,5]нафтіридин-5N-оксиду (0,5г, 1,9ммоль) в дихлорметані (100мл) охолоджували на льодяній бані. По краплям додавали розчин трихлорацетилізоціанату (0,4г, 2,1ммоль) в дихлорметані (25мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Додаючи аміак в метанолі реакційну суміш робили основною і потім залишали на ніч. Реакційну суміш ще розводили дихлорметаном і потім двічі промивали 10% гідроксидом натрію, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили і концентрували під вакуумом одержуючи 0,6г біло-жовтої твердої речовини. Цей матеріал очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі і потім перекристалізували з ацетонітрилу (8мл) одержуючи 0,15г 2-бутилтіазоло[4,5-с][1,5]нафтіридин-4-аміну у вигляді білих кристалів, Тпл. 136-138°C. Аналіз: Розраховано для $C_{13}H_{14}N_4S$: %C, 60,44; %H, 5,46; %N, 21,69; Знайдено: %C, 60,12; %H, 5,42; %N, 21,51. Масспектрометрія високої роздільної здатності (EI) Розраховано для $C_{13}H_{14}N_4S$ (M^+) 258,0941 Знайдено: 258,0939. Хімічні зсуви ЯМР в $CDCl_3$ (м.ч.) 8,637 дд (1H, j= 3,6; 1,2 Гц), 8,048 дд (1H, j=8,5; 1,2Гц), 7,486дд (1H, j=8,5; 3,6Гц), 5,691 шс (2H), 3,196т (2H, j=7Гц), 1,918 квінтет (2H, j=7Гц), 1,509 секстет (2H, j=7Гц), 1,003 т(3H, j=7Гц).

Приклад 59

2-Пропілтiazоло[4,5-с][1,5]нафтіридин-5N-оксид



Частина А

Використовували загальну методику Прикладу 57 Частина Б, 3-аміно[1,5]нафтіридин-4-ол (1,8г, 11,2ммоль) піддавали реакції з бутирільхлоридом (1,3 г, 12,3 ммоль) одержуючи 1,2г N-(4-гідрокси[1,5]нафтіридин-3-іл)бутанамід у вигляді твердої речовини вугільно-сірого кольору, Тпл. >360°C.

Частина Б

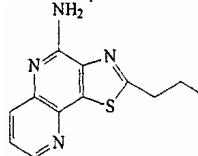
Використовували загальну методику Прикладу 57 Частина В, N-(4-гідрокси[1,5]нафтіридин-3-іл)бутанамід (1,2г, 5,2ммоль) піддавали реакції з пентасульфідом фосфору (2,3г, 5,2ммоль) одержуючи 0,9г 2-пропілтiazоло[4,5-с][1,5]нафтіридину у вигляді сиропу бурштинового кольору.

Частина В

Використовували загальну методику Прикладу 57 Частина Г, 2-пропілтiazоло[4,5-с][1,5]нафтіридин (0,9г, 3,9ммоль) окислювали одержуючи 0,7 г 2-пропілтiazоло[4,5-с][1,5]нафтіридин-5N-оксид у вигляді біло-жовтої твердої речовини, Тпл. 139-142°C. Аналіз: Розраховано для $C_{12}H_{11}N_3OS$: %C, 58,76; %H, 4,52; %N, 17,13; Знайдено: %C, 58,66; %H, 4,59; %N, 17,16. Масспектрометрія високої роздільної здатності: (EI) розраховано для $C_{12}H_{11}N_3OS$ (M^+) 245,0623; Знайдено 245,0612.

Приклад 60

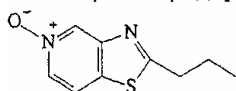
2-Пропілтiazоло[4,5-с][1,5]нафтіридин-4-амін



Використовували загальну методику Прикладу 58, 2-пропілтiazоло[4,5-с][1,5]нафтіридин-5N-оксид (0,5г, 2ммоль) амінували одержуючи 0,2г 2-пропілтiazоло[4,5-с][1,5]нафтіридин-4-аміну у вигляді залишку кольору слонової кістки, Тпл. 135-136°C. Аналіз: Розраховано для $C_{12}H_{12}N_4S$: %C, 58,99; %H, 4,95; %N, 22,93; Знайдено: %C, 59,06; %H, 4,96; %N, 22,97. Масспектрометрія високої роздільної здатності (EI) Розраховано для $C_{12}H_{12}N_4S$ (M^+) 244,0783; Знайдено 244,0785.

Приклад 61

2-Пропілтiazоло[3,4-гі][1,3]тіазол-5N-оксид



Частина А

Суспензію 3-нітропіридин-4-олу (1,0г, 7,1ммоль) в метанолі (110мл) і малу кількість нікелю Ренея завантажували в пляшку Парра і гідрували протягом 4 годин. Реакційну суміш підкислювали розчином хлорводневої кислоти в етанолі і потім фільтрували видаляючи каталізатор. Фільтрат фільтрували ще раз використовуючи Целіт. Фільтрат концентрували під вакуумом одержуючи 1,2г 3-амінопіридин-4-олу у вигляді коричневого порошку, Тпл. 199-200°C.

Частина Б

N,N-Діізопропілетиламін (33мл, 180ммоль) додавали до суспензії 3-амінопіридин-4-олу (8,5г, 46ммоль) в дихлорметані (100мл). По краплям додавали розчин бутирілхлориду (5,4г, 51ммоль) в дихлорметані (100мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім при кип'ятінні протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували видаляючи чорний осад. Фільтрат концентрували під вакуумом. Одержаний світло-коричневий залишок розтирали з гарячим етилацетатом (250мл) і потім залишали на ніч. Суміш фільтрували видаляючи тверді речовини (9,1г) і тверді речовини промивали свіжим етилацетатом. Фільтрат концентрували під вакуумом одержуючи 13г світло-бурштинового сиропу. Сироп розчиняли у воді і потім двічі екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили і потім концентрували під вакуумом одержуючи 2,5г сиропу бурштинового кольору. Цей матеріал очищали за допомогою колоночної хроматографії одержуючи 1,2 г N-(4-гідроксипірид-3-іл)бутанаміду у вигляді світло-бурштинового сиропу, який твердів при стоянні.

Частина В

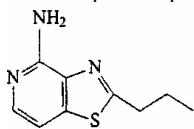
Використовували загальну методику Прикладу 57 Частина В, N-(4-гідроксипірид-3-іл)бутанамід (1,1г, 6,1ммоль) піддавали реакції з пентасульфідом фосфору (2,7 г, 6,1ммоль) одержуючи 0,4г 2-пропілпіридо[3,4-d][1,3]тіазол у вигляді сиропу бурштинового кольору, який твердів при стоянні, Тпл. 44-47°C.

Частина Г

Використовували загальну методику Прикладу 57 Частина Г, 2-пропілпіридо[3,4-d][1,3]тіазол (0,4г, 2,2ммоль) окислювали одержуючи 0,2г 2-пропілпіридо[3,4-d][1,3]тіазол-5N-оксиду у вигляді залишку кольору слюнової кістки після кристалізації з етилацетату (7мл), Тпл. 137-139°C. Аналіз: Розраховано для C₉H₁₀N₂O₂: %C, 55,65; %H, 5,19; %N, 14,42; Знайдено: %C, 55,47; %H, 5,25; %N, 14,34.

Приклад 62

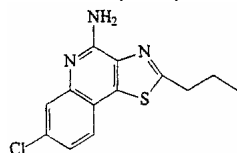
2-Пропілпіридо[3,4-c][1,3]тіазол-4-амін трифторацетат



Розчин трихлорацетилізоціанату (0,11г, 0,6ммоль) в дихлорметані (5 мл) додавали по краплям до охолодженого (баня з льодом) розчину 2-пропілпіридо[3,4-d][1,3]тіазол-5N-оксиду (0,1г, 0,5ммоль) в дихлорметані (20мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Додавали ще трихлорацетилізоціанат (0,2г) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш швидко нагрівали до кипіння і потім залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом приблизно 3 годин. Крізь реакційну суміш барботували аміак, яку потім залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розводили дихлорметаном, двічі промивали 10% гідроксидом натрію, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили і потім концентрували під вакуумом одержуючи сироп бурштинового кольору. Реакцію повторювали знову. Продукти об'єднували одержуючи 0,1 г сиропу бурштинового кольору. Цей матеріал очищали за допомогою напівпрепаративною ВЕРХ використовуючи систему Гілсона (колонка Rainin Microsorb C18, 21,4×250мм, розмір часток 8 мікрон, пори 60А, 10мл/хв., градієнт елюентів від 2-95% В в 25хв., утримання при 95% В протягом 5 хв., де А=0,1% трифтороцтова кислота/вода і В=0,1% трифтороцтова кислота/ацетонітрил, пік визначали при 254нм для запускаючої фракційної колекції). Фракції напівпрепаративної ВЕРХ аналізували використовуючи РХ-АРСІ/МС і придатні фракції ліофілізували одержуючи бажаний продукт у вигляді трифторацетатної солі, Тпл. 160-162°C. Аналіз: Розраховано для C₉H₁₁N₃S+CF₃C(O)₂H: %C, 42,99; %H, 3,94; %N, 13,67; Знайдено: %C, 42,84; %H, 3,98; %N, 13,52. Масспектрометрія високої роздільної здатності: (EI) розраховано для C₉H₁₁N₃S (M⁺) 193,0674; Знайдено 193,0681.

Приклад 63

7-Хлор-2-пропілтіазоло[4,5-c]хінолін-4-амін



Частина А

7-Хлор-4-гідроксихінолін (35г, 0,195ммоль; одержували від Aldrich, Milwaukee, WI) і азотну кислоту (350мл 70%) об'єднували і кип'ятили протягом 75 хвилин. Реакційну суміш виливали на льод гарячою. Одержаний темно-жовтий осад відокремлювали фільтруванням і потім промивали 3 рази етилацетатом, що кипить, одержуючи 17,3г 7-хлор-3-нітро-4-гідроксихіноліну у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

Частина Б

7-Хлор-3-нітро-4-гідроксихінолін (4,48г, 20ммоль), дигідрат хлориду олова (II) (22,6г, 100ммоль) і етанол (200мл) об'єднували і потім кип'ятили протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і потім виливали у воду (250мл). рН суміші доводили до нейтрального додаючи насичений розчин бікарбонату натрію і потім фільтрували видаляючи сіль олова. Фільтрат екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили над сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом одержуючи 1,8г 3-аміно-7-хлор-4-гідроксихіноліну у вигляді зеленого порошку.

Частина В

В атмосфері азоту, бутирілхлорид (0,76мл, 7,3ммоль) по краплям додавали до суміші 3-аміно-7-хлор-4-гідроксіноліну (1,3г, 6,7ммоль), триетиламіну (3,0мл, 21,5ммоль) і безводного тетрагідрофурану (20мл). Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням, промивали водою, потім тетрагідрофураном і потім сушили під вакуумом одержуючи 1,05г N-(7-хлор-4-гідроксінолін-3-іл)бутанаміду у вигляді жовто-коричневого порошку.

Частина Г

Суміш N-(7-хлор-4-гідроксінолін-3-іл)бутанаміду (0,9г, 3,4ммоль), пентасульфід фосфору (1,51г, 3,4ммоль) і піридину (25мл) кип'ятили із зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом 2,5 годин і потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакційну суміш розділяли між дихлорметаном (100мл) і насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл). Водний шар екстрагували з дихлорметаном (2×100мл). Органічні фракції об'єднували, промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом одержуючи неочищений продукт. Цей матеріал очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, (97:3 дихлорметан:метанол, 10г SiO₂) одержуючи 0,62г 7-хлор-2-пропілтіазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді золотисто-жовтої твердої речовини.

Частина Д

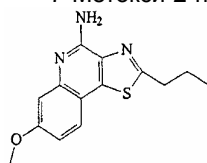
В атмосфері азоту 3-хлорпербензойну кислоту (0,7г 57-86%) додавали до суміші 7-хлор-2-пропілтіазоло[4,5-с]хіноліну (0,5г, 1,9ммоль) і хлороформу (20мл). Через 2 годин при кімнатній температурі ще додавали 3-хлорпербензойну кислоту (0,2г) і реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на 14 годин. Реакційну суміш розводили дихлорметаном і потім двічі промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічні фракції сушили над сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом одержуючи 0,52г 7-хлор-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду у вигляді оранжевої твердої речовини.

Частина Е

В атмосфері азоту трихлорацетилізоціанат (0,32мл, 2,7ммоль) додавали до суміші 7-хлор-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксиду (0,50г, 1,8ммоль) і дихлорметану (20 мл). Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на 2 години і потім концентрували під вакуумом. Одержаний маслоподібний залишок розчиняли в метанолі (10мл), додавали метоксид натрію (1мл 25%, 4,4ммоль) і реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на 2,5 дні. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням і промивали гексаном одержуючи 0,28г бажаного продукту у вигляді золотисто-жовтого порошку. Порцію 50мг перекристалізували з метанолу одержуючи 7-хлор-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді золотисто-жовтої кристалічної речовини, Тпл. 159-160°C. ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (д, J=8,5Гц, 1H), 7,60 (д, j=2,0Гц, 1H), 7,27 (дд, j=8,5, 2,1Гц, 1H), 7,10 (с, 2H), 3,16 (т, j=7,4Гц, 2H), 1,87 (секстет, j=7,4Гц, 2H), 1,02 (т, j=7,4Гц, 3H); МС (EI) t/e 277,0441 (277,0440 розраховано для C₁₃H₁₂ClN₃S).

Приклад 64

7-Метокси-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін



Частина А

3-Метоксианілін (12,3г, 0,1моль) і діетил етоксиметиленмалонат (21,6г, 0,1моль) об'єднували і нагрівали при 120°C протягом 3 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і потім витримували під вакуумом протягом ночі одержуючи 28,5г діетил 2-[3-(метоксианіліно)метилен]малонату у вигляді оранжевого масла.

Частина Б

Доутерм А (~200мл) завантажували у колбу споряджену мішалкою, вводом азоту, насадкою Діна-Старка і холодильником. Розчинник нагрівали до інтенсивного кипіння і потім додавали 2-[3-(метоксианіліно)метилен]малонат (20,0г, 68ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 0,5 г і коричневий розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням, промивали ацетоном і потім сушили на повітрі одержуючи 12,5г етил 4-гідрокси-7-метоксінолін-3-карбоксилату у вигляді жовтого порошку.

Частина В

Суспензію етил 4-гідрокси-7-метоксінолін-3-карбоксилату (12,0г, 48ммоль) в 10% гідроксиді натрію/вода (200мл) кип'ятили протягом 1,5г. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і потім підкислювали (рН=3) прикапуючи концентровану хлорводневу кислоту. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням, двічі промивали водою і потім сушили протягом ночі в вакуумі при 80°C одержуючи 10,4г 4-гідрокси-7-метоксінолін-3-карбонової кислоти.

Частина Г

Суспензію 4-гідрокси-7-метоксінолін-3-карбонової кислоти (4,0г) в доутермі А (75мл) кип'ятили протягом 2г. Одержаний коричневий розчин залишали для повільного охолодження до кімнатної температури. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням і потім сушили в вакуумі при 80°C протягом 2,5 днів одержуючи 3,1г 7-метоксінолін-4-олу у вигляді світло-жовто-коричневої твердої речовини.

Частина Д

Суміш 7-метоксінолін-4-олу (5,0г, 28,5ммоль) і пропіонової кислоти (50мл) нагрівали до кипіння. По краплям протягом 15 хвилин додавали азотну кислоту (3,2мл 70%, 50ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2г і потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням, промивали холодним етанолом, потім гексаном і потім сушили одержуючи 3,9г 7-метокси-3-нітрохінолін-4-олу у вигляді сірої твердої речовини.

Частина Е

Об'єднували 7-метокси-3-нітрохінолін-4-ол (4,5г, 20,4ммоль), метанол (250 мл), гідроксид амонію (5 мл) і паладій на вугіллі (400мг 10%). Суміш витримували в апараті Парра при тиску водню 40псі (2,8Кг/см²)

протягом 2г. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували під вакуумом одержуючи зелену тверду речовину. Цей матеріал розчиняли в метанолі (20мл) і потім додавали хлорводневу кислоту в діетиловому ефірі (75мл). Одержаний залишок відокремлювали фільтруванням і сушили одержуючи 2,6г 3-аміно-7-метоксихінолін-4-ол гідрохлориду у вигляді рожевої твердої речовини.

Частина Є

Бутирлхлорид (0,63мл, 6,1ммоль) додавали по краплям до розчину, що містить 3-аміно-7-метоксихінолін-4-олу гідрохлорид (1,0г, 5,26ммоль), триетиламін (2,35мл, 16,8ммоль), дихлорметан (30мл) і N,N-диметилформамід (10мл). Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом ночі. N,N-Диметилформамід видаляли під вакуумом і одержану тверду речовину розділяли між дихлорметаном (100 мл) і водою (100мл). Органічну фракцію промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом одержуючи 0,86г N-(4-пдрокси-7-метоксихінолін-3-іл)бутанаміду у вигляді жовто-коричневої твердої речовини.

Частина Ж

В атмосфері азоту суміш N-(4-гідрокси-7-метоксихінолін-3-іл)бутанаміду (0,66г, 2,54ммоль), піридину (20мл) і пентасульфід фосфору (1,13г, 2,54ммоль) нагрівали із зворотнім холодильником і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат розділяли між дихлорметаном (100мл) і насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл). Водну фракцію екстрагували додаючи дихлорметан (100мл). Органічні фракції об'єднували, промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували під вакуумом одержуючи тверду речовину. Цей матеріал очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (15 г SiO₂ елюювали сумішшю 95:5 дихлорметан: метанол) одержуючи 0,45г 7-метокси-2-пропілтіазоло[4,5-с]хіноліну у вигляді блідо-жовтого порошку.

Частина З

Використовуючи метод Прикладу 63 Частина Д, 7-метокси-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін (0,40г, 1,55ммоль) окислювали одержуючи 7-метокси-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-5N-оксид у вигляді оранжевої твердої речовини.

Частина І

Використовуючи метод Прикладу 63 Частина Е, N-оксид з Частини Д піддавали реакції з трихлорацетилізоціанатом і одержаний амід гідролізували одержуючи 190мг бажаного продукт у вигляді майже-білої твердої речовини. Аналітичний зразок одержували внаслідок кристалізації з метанолу одержуючи 7-метокси-2-пропілтіазоло[4,5-с]хінолін-4-амін у вигляді майже-білого залишку, Тпл. 152-154°C. ¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 7,67 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,06 (д, j=2,4Гц, 1H), 6,91 (дд, j=8,7, 2,5Гц, 1H), 6,82 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,11 (т, j=7,4Гц, 2H), 1,85 (секстет, j=7,4Гц, 2H), 1,01 (т, j=7,4Гц, 3H); МС (EI) t/e 273,0934 (273,0936 розраховано для C₁₄H₁₅N₃OS).

СТИМУЛЮВАННЯ ІНТЕРФЕРОНУ (α) В ЛЮДСЬКИХ КЛІТИНАХ

Для оцінки стимулювання інтерферону сполуками винаходу in vitro були використані людські клітини крові. Дослідження ґрунтується на вимірюванні секреції інтерферону в культурному середовищі. Вміст інтерферону вимірювали використовуючи біологічну пробу.

Одержання клітин крові для культурного середовища

Цільну кров збирали венепункцією в ЕДТА вакутейнерних колб. Моноядерні клітини периферійної крові (МКПК) відокремлювали від всієї маси крові використовуючи або LeucoPREP™ Brand Cell Separation Tubes (одержали від Becton Dickinson), або розчин Ficoll-Paque® (одержали від Pharmacia LKB Biotechnology Inc, Piscataway, NJ). МКПК суспендували одержуючи концентрацію 1×10⁶/мл в середовищі RPMI 1640 (одержали від GIBC(O), Grand Island, NY), що містило 25ММ HEPES (N-2-гідроксиетилпіперазин-N'-2-етансульфонова кислота) і L-глутамін (додавали 1% розчин пеніцилін-стрептоміцин) з додаванням 10% інактивованої нагріванням (56°C протягом 30 хвилин) ембріональної телячої сироватки. 200мкл порції суспензії МКПК додавали до 96 лункової (плоске дно) платівки, що містила стерильну культуру тканин (Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ).

Одержання сполук

Сполуки розчиняли в етанолі, диметилсульфоксиді або воді культури тканин, потім розводили водою культури тканин, 0,01N гідроксидом натрію або 0,01N хлорводневою кислотою (вибір розчинника залежить від хімічних характеристик сполуки, що буде досліджуватися). Концентрація етанолу або ДМСО не повинна перевищувати кінцевої концентрації, що становить 1%, після додавання до лунок з культурою. Сполуки спочатку досліджували при концентрації, що лежить в інтервалі від приблизно 0,1мкг/мл до приблизно 5мкг/мл. Сполуки, які показали активність при концентрації 0,5мкг/мл потім досліджували при більш широкій інтервалі значень.

Інкубація

Розчин тестуємих сполук додавали в об'ємі (менше ніж або еквівалент 50мкл) до лунок, що містять 200мкл розведеної крові або МКПК середовище. Розчинник і/або середовище додавали до контрольних лунок (лунки без тестуємих сполук) і якщо потрібно доводили кінцевий об'єм в кожній лунці до 250мкл. Платівки покривали пластиковою плівкою, обережно перемішували і потім інкубували протягом 48 годин при 37°C в атмосфері, що містить 5% діоксиду вуглецю.

Розділення

Після інкубування, платівки покривали параплівкою і потім центрифугували при 1000об/хв протягом від 10 до 15 хвилин при 4°C в центрифугі Damon EC Model CRU-5000. Середовище (приблизно 200мкл) видаляли з 4-8 лунок і об'єднували в 2мл стерильних охолоджених пляшечках. Зразки зберігали при -70°C до аналізу.

Аналіз/підрахунок інтерферону

Вміст інтерферону визначали шляхом біопроби в якому використовували людські клітини A549, виділені з карциноми жіночих грудей викликаній енцефаломіокардитом. Деталі методу біопроб описані G. L. Brennan і L. H. Kronenberg в "Automated Bioassay interferons in Micro-test Plates", Biotechniques, June/July, 78, 1983, включеної сюди в якості посилання. Коротко вказаний спосіб виглядає наступним чином: розведений інтерферон і клітини A549 інкубували при 37°C протягом 12-24 годин. Інкубовані клітини інфікували вірусом енцефаломіокардиту. Інфіковані клітини інкубували протягом ще деякого часу при 37°C перед визначенням

вірусного цитопатогенного ефекту. Вірусний цитопатичний ефект визначали шляхом вимірювання спектрофотометричного поглинання. Результати виражали у вигляді альфа відношення одиниць/мл ґрунтуючись на значеннях одержаних для NIH HU IF-L стандарту. Інтерферон визначали як по суті весь інтерферон альфа шляхом визначення в шахматному порядку нейтралізуючих досліджень разом з кролячим анти-людським інтерфероном (бета) і козлиний антилюдський інтерферон (альфа) використовуючи моношари A549 клітин спровокованого вірусом енцефаломіокардиту.

Сполуки винаходу досліджували на їх здатність індукувати інтерферон в людських клітинах використовуючи метод дослідження описаний вище. Результати приведені в таблиці, що розташована нижче, в якій "+" означає, що сполука індукує а-інтерферон, зокрема, при цій концентрації, "-" означає, що сполука не індукує а-інтерферон, зокрема, при цій концентрації, і "±" означає, що результати є сумнівними, зокрема, при цій концентрації.

Стимулювання а-інтерферону в людських клітинах									
Приклад	Концентрація (мкг/мл)								
	0,01	0,05	0,10	0,50	1,0	5,0	10,0	25,0	50,0
2	-	-	+	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
4	-	-	-	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
5	-	-	-	-	+	+	+	+	+
8	-	-	-	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
12	-	+	+	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
14	-	-	-	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
16	-	-	-	-	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
18	-	-	+	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
20	-	-	-	-	-	+	+	+	+
22	-	-	-	-	-	-	+	+	+
24	-	-	-	-	-	-	+	+	+
26	-	-	-	-	-	+	+	+	+
28	-	-	-	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
30	-	-	-	-	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
32	-	-	-	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
34	-	-	-	-	-	-	не проводили	не проводили	не проводили

Стимулювання гх-інтерферону в людських клітинах									
Приклад	Концентрація (мкг/мл)								
	0,01	0,05	0,10	0,50	1,0	5,0	10,0	25,0	50,0
36	-	-	-	-	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
37	-	-	-	-	-	-	не проводили	не проводили	не проводили
38	-	-	-	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
39	-	-	+	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
41	+	+	+	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
42	-	-	-	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
43	-	+	+	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
44	не проводили	не проводили	-	-	+	+	+	+	+
45	-	+	+	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
46	-	+	+	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
47	-	+	+	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
48	-	-	-	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
49	-	-	+	+	+	+	не проводили	не проводили	не проводили
50	не проводили	не проводили	-	+	+	+	+	+	+
53	-	-	-	-	-	-	-	+	+
54	-	-	-	-	-	-	-	+	+

СТИМУЛЮВАННЯ ЦИТОКІНУ В ЛЮДСЬКИХ КЛІТИНАХ

Для оцінки стимулювання цитокіну сполуками винаходу in vitro були використані людські клітини крові. Дослідження ґрунтується на вимірюванні секреції а-інтерферону і а-фактору некрозу пухлин (ІФН і ФРН, відповідно) в культурному середовищі, як описано Testerman et. al. в "Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", Journal of Leukocyte Biology. 58, 365-372 (September, 1995).

Одержання клітин крові для культурного середовища

Цільну кров збирали венепункцією в ЕДТА вакуутинерних колб у здорових людей донорів. Моноядерні клітини периферійної крові (МКПК) відокремлювали від всієї маси крові шляхом центрифугування використовуючи Histopaque®-1077 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO). МКПК суспендували одержуючи концентрацію 3-4×10⁶/мл в середовищі RPMI 1640, що містило 10% ембріональну телячу сироватку, 2мМ L-глутаміну і 1% розчин пеніцилін/стрептоміцин (RPMI повне). Суспензію МКПК додавали до 48 лункової плоскодонної платівки, що містила стерильну культуру тканин (Costar, Cambridge, MA or Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ), що містили рівні об'єми RPMI повного середовища, що містило тестуєму сполуку.

Одержання сполук

Сполуки розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО). Концентрація ДМСО не повинна перевищувати кінцевої концентрації, що становить 1%, після додавання до лунок з культурою. Сполуки в основному

досліджували при концентрації, що лежить в інтервалі від приблизно 0,12 до 30мкМ.

Інкубація

Розчин тестуємої сполуки додавали в 60мкМ до першої лунки, що містить RPMI повне і робили серію з 3 розведень. Суспензію МКПК додавали до лунок в рівних об'ємах, доводячи концентрацію тестуємих сполук до бажаного інтервалу (0,12-30мкМ). Кінцева концентрація суспензії МКПК становить $1,5-2 \times 10^6$ клітин/мл. Платівки покривали стерильною пластиковою плівкою, обережно перемішували і потім інкубували протягом 18-24 годин при 37°C в атмосфері, що містить 5% діоксиду вуглецю.

Розділення

Після інкубування, платівки центрифугували потягом 5-10 хвилин при 1000об/хв ($\approx 200 \times g$) при 4°C. Надосадкову рідину з культурою клітин видаляли за допомогою стерильної поліпропіленової піпетки і переносили до стерильної поліпропіленової колби. Зразки до аналізу зберігали при температурі від -30 до -70°C. Зразки аналізували на вміст ос-інтерферону або за методом ELISA, або біопроби або на вміст α -фактору некрозу пухлин за методом ELISA.

Аналіз біопроби інтерферону

Вміст інтерферону визначали шляхом методу біопроби, в якому використовували людські клітини A549, виділені з карциноми жіночих грудей викликаній енцефаломіокардитом. Деталі методу біопроби описані G.L. Brennan і L.H. Kronenberg в "Automated Bioassay interferons в Micro-test Plates", Biotechniques, June/July, 78, 1983, включеної сюди в якості посилання. Коротко вказаний спосіб виглядає наступним чином: клітини A549 інкубували з розведеним зразком або стандартним інтерфероном при 37°C протягом 24 годин. Інкубовані клітини інфікували вірусом енцефаломіокардиту. Інфіковані клітини інкубували протягом ще протягом 24 годин при 37°C перед визначенням вірусного цитопатогенного ефекту. Вірусний цитопатичний ефект визначали по ступеню забарвлення кристалічного фіолетового після візуального аналізу платівок. Результати виражали у вигляді альфа відношення одиниць/мл ґрунтуючись на значеннях одержаних для NIH HU IF-L стандарта.

Аналіз вмісту α -інтерферону і α -фактору некрозу пухлини за методом ELISA

Концентрацію α -інтерферону визначали за методом ELISA використовуючи набір Human Multi-Species від PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ, згідно до інструкції, що додавалась.

Концентрацію α -фактору некрозу пухлини (ФНП) визначали за методом ELISA набори отримали від Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis, MN; або Pharmingen, San Diego, CA, згідно до інструкції, що додавалась.

В таблицях приведених нижче, "+" означає, що сполука індукує цитокін, зокрема, при цій концентрації, "-" означає, що сполука не індукує цитокін, зокрема, при цій концентрації, і "±" означає, що результати є сумнівними, зокрема, при цій концентрації.

Стимулювання цитокіну в людських клітинах												
Приклад	Стимулювання α -інтерферону						Стимулювання фактору некрозу пухлини					
	Концентрація (мкМ)						Концентрація (мкМ)					
	0,12	0,37	1,11	3,33	10	30	0,12	0,37	1,11	3,33	10	30
12	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
42	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58	-	-	-	-	±	±	-	+	+	+	+	+
60	-	-	-	-	-	-	-	±	+	+	+	+
62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
64	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Представлений винахід був описаний з посиланням на його деякі втілення. Попередній детальний опис і приклади приведені для забезпечення тільки чіткості розуміння і не повинні розглядатися як такі, що обмежують його. Повинно бути цілком зрозуміло спеціалісту в цій галузі, що можуть мати місце багато змін у описаних втіленнях без відходу від суті і рамок винаходу. Таким чином, рамки винаходу не повинні обмежуватися суттєвими деталями композицій і хімічних структур описаних тут, але скоріше деталями формули винаходу, що приведена далі.