

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

292 544

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2001 - 503

(22) Přihlášeno: 12.08.1999

(30) Právo přednosti:

12.08.1998 JP 1998/241062

30.07.1999 JP 1999/216125

(40) Zveřejněno: 14.11.2001

(Věstník č. 11/2001)

(47) Uděleno: 25.08.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15.10.2003

(Věstník č. 10/2003)

(86) PCT číslo: PCT/JP99/04381

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 00/009506

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/04

A 61 P 25/28

C 07 D 471/14

A 61 P 35/00

C 07 D 491/113

C 07 D 495/14

A 61 K 31/435

A 61 K 31/47

A 61 P 29/00

A 61 P 11/06

(73) Majitel patentu:

HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD., Katsuyama-shi, JP;

(72) Původce vynálezu:

Kato Hideo, Katsuyama-shi, JP;

Sakaguchi Jun, Katsuyama-shi, JP;

Aoyama Makoto, Katsuyama-shi, JP;

Izumi Tomoyuki, Katsuyama-shi, JP;

Kato Ken-ichi, Katsuyama-shi, JP;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název vynálezu:

Deriváty 1H-imidazopyridinu a léčiva na jejich bázi

(57) Anotace:

Deriváty 1H-imidazopyridinu vzorce I, kde

R¹ je hydroxyskupina, styrylskupina, nebo arylová skupina,

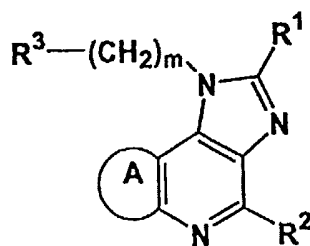
R² je alkyl, halogen, amino,

A je heterocyklický kruh,

R³ je heterocyklický kruh s dusíkem a

m je celé číslo 0 až 3,

pro preventivní nebo terapeutickou léčbu chorob, na kterých se podílí cytokin.



(I)

CZ 292544 B6

Deriváty 1H-imidazopyridinu a léčiva na jejich bázi

Oblast techniky

5

Vynález se týká nových derivátů 1H-imidazopyridinu nebo jejich solí, které jsou účinnými inhibitory tvorby TNF („tumor necrosis faktor“) nebo interleukinu-1 (IL-1) a jsou vhodné jako léčiva pro prevenci nebo terapeutickou léčbu chorob lidí a živočichů které jsou zprostředkované cytokinem jako TNF, IL-1 a které zahrnují chronická zánětlivá onemocnění (například revmatoidní artritidu, osteoartritidu, atd.), alergickou rinitidu, atopickou dermatitidu, kontaktní dermatitidu, astma, sepsi, septický šok, různé autoimunitní choroby [jako jsou autoimunitní choroby krve (jako je například hemolytická anemie, aplastická anemie, idiopatická trombocytémie atd.), autoimunitní střevní choroby (jako je např. ulcerativní kolitida, Crohnova choroba, atd.), autoimunitní korneitida (například koretoconjunktivitis sicca, tzv. jarní katar atd.), endokrinní oftalmopatie, Cravesova choroba, sarkoidní granulom, roztroušená skleróza, systémový erythematodes, polychondritida, pachydermie, aktivní chronická hepatitida, myasthenia gravis, psoriasis, intersticiální pulmonární fibróza, a podobně], diabetes, kachexii při zhoubném nádorovém onemocnění, kachexii při infekcích HIV a podobně.

20

Dosavadní stav techniky

Jsou známy určité 1H-imidazochinolinové sloučeniny, analogické se sloučeninami podle vynálezu. V Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 11, str. 87 (1968) je uveden 1-(2-piperidinoethyl)-1H-imidazol[4,5-c]chinolin, v dosud neudělené japonské patentové publikaci (KOKAI) Sho 60-123488/1985 je popsán 1-izobutyl-1-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (synonymum: imiquimod) chinolin-4-amin (synonymum: imiquimod) jako sloučenina mající protivirové účinky a v maďarském patentovém spise 34479 (patent 190109) je uveden 1-(2-diethylaminoethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin jako sloučenina mající analgetické a antikonvulzivní účinky. Nicméně, dosud nejsou popsány 1H-imidazopyridinové deriváty, jako jsou sloučeniny podle vynálezu.

Navíc, výše uvedený imiquimod má, jak je popsáno v Journal of Interferon Research, Vol. 14, str. 81 (1994) indukční účinek na několik druhů cytokinů, jako je interferon (IFN), TNF, IL-1 a podobně. Nicméně deriváty 1H-imidazopyridinu nebo deriváty 1H-imidazochinolinu mající inhibiční účinek na tvorbu TNF nebo IL-1, tedy aktivitu zcela opačnou než se popisuje v dosavadních pracích týkajících se tohoto oboru, nejsou dosud známy.

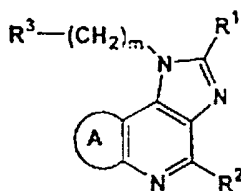
40

Podstata vynálezu

Cílem vynálezu je poskytnout nové sloučeniny mající vynikající inhibiční účinky vůči tvorbě cytokinů jako je TNF a IL-1 a podobně a které mají vhodné použití jako léčiva.

Autoři vynálezu provedli s cílem dosáhnout výše uvedeného cíle rozsáhlé studie. Jejich výsledkem a dosažením uvedeného cíle jsou nové 1H-imidazopyridinové deriváty mající vynikající inhibiční účinky vůči tvorbě TNF a IL-1.

Vynález se týká nových 1H-imidazopyridinových derivátů znázorněných následujícím obecným vzorcem I nebo jejich solí:



(I)

kde

5 R^1 představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z atomu halogenu, hydroxyskupiny, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, styrylskupinu nebo pěti- až devítičlennou monocyklickou nebo anelovanou arylskupinu, která popřípadě obsahuje jeden až čtyři heteroatomy zvolené z atomů dusíku, kyslíku a síry a popřípadě nese jeden nebo

10 více substituentů zvolených ze souboru sestávajícího z atomu halogenu, hydroxyskupiny, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, aryloxykupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, trifluormethylskupiny, arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylthio-

15 skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylsulfonyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;

15 R^2 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, která popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty zvolené ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, cykloalkylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylskupiny, benzylskupiny, p-methoxybenzylskupiny a 4-pyridylmethyl-

20 skupiny, tří- až sedmičlennou cyklickou aminoskupinu, která popřípadě obsahuje jeden až tři heteroatomy zvolené z atomů dusíku, kyslíku a síry a popřípadě nese jeden nebo více alkylskupin s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo fenoxyskupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo více atomy halogenu;

25 kruh A představuje pěti- až osmičlenný homocyklický nebo heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje jeden až tři heteroatomy zvolené z atomů dusíku, kyslíku a síry, přičemž tento kruh popřípadě obsahuje jeden nebo více substituentů zvolených ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a atomů halogenu;

30 R^3 představuje nasycenou dusíkatou tří- až sedmičlennou heterocyklickou skupinu, která popřípadě dále obsahuje jeden až tři atomy kyslíku nebo síry a popřípadě nese jeden nebo více substituentů zvolených ze souboru sestávajícího z hydroxyskupiny, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupiny, alkanoylskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, trifenylmethyl-

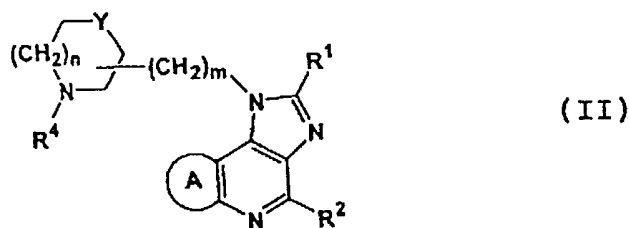
35 skupiny, alkoxykarbonylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, benzyloxykarbonylskupiny, alkylsulfonyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, benzensulfonyskupiny, která může být substituována jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z methylskupiny, methoxyskupiny a atomu fluoru, oxoskupiny, hydroxyiminoskupiny, amidinoskupiny, thiokarbamoylskupiny substituované alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

40 aminoskupiny, terc-butoxykarbonylaminoskupiny a ethylendioxykupiny; a

m představuje celé číslo s hodnotou od 0 do 3;

45 přičemž, když R^3 představuje nesubstituovanou piperidinoskupinu, alespoň jeden ze symbolů R^1 a R^2 je odlišný od vodíku; a jejich soli.

Druhé provedení vynálezu poskytuje nové 1H-imidazopyridinové deriváty znázorněné obecným vzorcem II



kde

- 5 R^1 představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z atomu halogenu, hydroxyskupiny, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a arylskupiny se 6 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku styrylskupinu nebo pěti- až devítičlennou monocyklickou nebo anelovanou arylskupinu, která popřípadě obsahuje jeden až tři heteroatomy zvolené z atomů dusíku, kyslíku a síry a popřípadě nese jeden nebo více substituentů zvolených ze souboru sestávajícího z atomu halogenu, hydroxyskupiny, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, aryloxyskupiny se 6 až 12 atomy uhlíku, trifluormethylskupiny, arylskupiny se 6 až 12 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylsulfonylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;
- 10 R^2 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, která popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty zvolené ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, cykloalkylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylskupiny, benzylskupiny, p-methoxyskupiny a 4-pyridylmethylskupiny, tří- až sedmičlennou cyklickou aminoskupinu, která popřípadě obsahuje jeden až tři heteroatomy zvolené z atomů dusíku, kyslíku a síry a popřípadě nese jeden nebo více alkylskupin s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo fenoxykupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo více atomy halogenu;
- 15 kruh A představuje pěti- až osmičlenný homocyklický nebo heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje jeden až tři heteroatomy zvolené z atomů dusíku, kyslíku a síry, přičemž tento kruh popřípadě obsahuje jeden nebo více substituentů zvolených ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a atomů halogenu;
- 20 R^4 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, enzylskupinu, trifenylmethylskupinu, alkanoylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxykarbonylskupiny, thiokarbamoylskupinu substituovanou alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzensulfonylskupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z methylskupiny, methoxyskupiny a fluoru nebo imidinoskupinu;
- 25 Y představuje methylenkupinu, atom kyslíku, atom síry, atom dusíku, iminoskupinu nebo jednoduchou vazbu a
- 30 m představuje celé číslo s hodnotou od 0 do 3;
- n představuje celé číslo s hodnotou od 0 do 2;
- 35 a jejich soli.

45

Podle třetího provedení vynálezu poskytuje v rámci sloučenin znázorněných výše uvedenými obecnými vzorci I a II sloučeniny, ve kterých kruh A znamená benzenový nebo thiofenový kruh, nebo jejich sole.

Dalším aspektem vynálezu je, že poskytuje léčivo obsahující jako účinnou složku sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I nebo II nebo jejich farmakologicky přijatelnou sůl. Uvedené léčivo je vhodné pro prevenci nebo terapeutickou léčbu savců včetně lidí které jsou zprostředkované cytokinem jako TNF, IL-1, a které zahrnují chronická zánětlivá onemocnění (například revmatoidní artritidu atd.), alergickou rinitidu, atopickou dermatitidu, kontaktní dermatitidu, astma, sepsi, septický šok, různé autoimunitní choroby [jako jsou autoimunitní choroby krve (jako je například hemolytická anemie, aplastická anemie, idiopatická trombocytémie atd.), autoimunitní střevní choroby (jako je např. ulcerativní kolitida, Crohnova choroba, atd.), autoimunitní korneitida (například keratoconjunktivitida sicca, tzv. jarní katar atd.), endokrinní oftalmopatie, gravesova choroba, sarkoidní granulom, roztroušená skleróza, systémový erythematodes, polychondritida, pachydermie, aktivní chronická hepatitida, myesthenia gravis, psoriasis, intersticiální pulmonární fibróza, a podobně], diabetes, kachexie při zhoubném nádorovém onemocnění, kachexie při infekcích HIV a podobně.

Podle dalšího aspektu vynálezu poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce I nebo II nebo její farmakologicky přijatelné sole pro přípravu výše uvedeného léčiva; a způsob preventivní nebo terapeutické léčby choroby zprostředkované cytokinem jako je TNF, IL-1, který zahrnuje stupeň podávání preventivní nebo terapeuticky účinné dávky sloučeniny obecného vzorce I nebo II nebo její farmakologicky přijatelné soli danému savci zahrnujícího člověka. Kromě toho vynález poskytuje inhibitor tvorby TNF (tumor necrosis faktor) nebo interleukinu-1 (IL-1), který obsahuje jako účinnou složku sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I nebo II nebo její farmakologicky přijatelnou sůl.

Nejvýhodnější způsob provedení vynálezu

Níže je uvedený specifický popis sloučenin výše uvedených obecných vzorců I a II. Sloučeniny znázorněné výše uvedeným obecným vzorcem II jsou charakterizované tím, že mají jako R^3 v rámci sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I specifickou nasycenou dusík obsahující heterocyklickou skupinu, která může být substituovaná specifickými substituenty. Nicméně vynález není omezený na sloučeniny znázorněné výše uvedeným obecným vzorcem II, a je tomu třeba rozumět tak, že všechny sloučeniny mající jako R^3 nasycenou dusík obsahující heterocyklickou skupinu vynález rovněž zahrnuje.

Ve výše uvedených obecných vzorcích I a II zahrnují příklady alkylových skupin ve významu R^1 , R^2 , nebo R^4 například skupinu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, sek. butyl, terc.butyl, pentyl, izopentyl, neopentyl, hexyl, a podobně.

Příklady cykloalkylové skupiny ve významu skupiny R^1 zahrnují například skupinu ze skupiny zahrnující cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopeny, cyklohexyl, cykloheptyl, a podobně. Příklady arylové skupiny ve významu skupiny R^1 zahrnují například skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 3-pyridaziny, 4-pyridaziny, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, pyrazinyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 5-pyrazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 3-izoxazolyl, 4-izoxazolyl, 5-izoxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-izothiazolyl, 4-izothiazolyl, 5-izothiazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1-tetrazolyl, 5-tetrazolyl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1-indolyl, 2-indolyl, 3-indolyl a podobně.

Příklady atomů halogenu skupiny R^2 zahrnují například atom fluoru, chloru, bromu a jodu. Příklady aminové skupiny mající případně jeden nebo dva substituenty ve významu skupiny R^2 zahrnují například skupinu ze skupiny amino, methylamino, ethylamino, propylamino, izopropylamino, cyklopropylamino, cyklobutylamino, cyklopentylamino, cyklohexylamino, dimethylamino, diethylamino, anilino, pyridylamino, 4-pyridylmethylamino, benzylamino, p-methoxybenzylamino, dibenzylamino a podobně. Příklady cyklických aminoskupin ve významu skupiny

R^2 zahrnují například skupinu ze skupiny zahrnující 1-azaridiny, 1-azetidiny, 1-pyrrolidiny, piperidino, 1-piperaziny, hexahydro-1H-azapin-1-yl, hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl, morfolino, 4-thiomorfoliny a podobně.

5 Příklady homocyklického nebo heterocyklického kruhu znázorněného v obecných vzorcích I a II kruhem A, zahrnují například kruhy ze skupiny zahrnující benzen, cyklopenten, cyklohexen, cyklohepten, cyklookten, cykloheptadien, thiofen, furan, pyridin, pyrazin, pyrrol, thiazol, oxazol, azepin a podobně. Příklady alkylové skupiny, která může být substituentem homocyklického nebo heterocyklického kruhu zahrnují například methyl, ethyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl,
10 sek-butyl, terc-butyl, pentyl, izopentyl, neopentyl, hexyl a podobně. Příklady alkoxylové skupiny která může být substituentem na uvedeném kruhu zahrnují například methoxy, ethoxy, propoxy, izopropoxy, butoxy, izobutoxy, sek.butoxy, terc.butoxy, pentyloxy, izopentyloxy, neopentyloxy, hexyloxy, a podobně. Příklady atomu halogenu, který může být substituentem uvedeného kruhu zahrnují například fluor, chlor, brom a jod. Počet a druh substituentů není
15 zvláště omezen, a pokud jejich může být dva nebo více, tak mohou mít stejný nebo různý význam.

Nasyčená dusík obsahující heterocyklická skupina ve významu R^3 ve výše uvedeném obecném vzorci I znamená nasyčenou dusík obsahující heterocyklickou skupinu, která obsahuje jeden nebo
20 více atomů dusíku jako atomu (atomů) tvořících kruh, a která může dále obsahovat jeden nebo více atomů kyslíku nebo síry jako atomů tvořících kruh. Příklady těchto skupin zahrnují 1-aziridiny, 2-aziridiny, 1-azetidiny, 2-azetidiny, 3-azetidiny, 1-pyrrolidiny, 2-pyrrolidiny, 3-pyrrolidiny, pyrazolidiny, imidazolidiny, piperidino, 2-piperidiny, 3-piperidy,
25 4-piperidy, 1-piperaziny, 2-piperaziny, hexahydro-1H-azepin-1-yl, hexahydro-1H-azepin-2-yl, hexahydro-1H-azepin-3-yl, hexahydro-1H-azepin-4-yl, hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl, hexahydro-1H-1,4-diazepin-2-yl, hexahydro-1H-1,4-diazepin-3-yl, hexahydro-1H-1,4-diazepin-4-yl, hexahydro-1H-1,4-diazepin-5-yl, hexahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl, 2-morfoliny, 3-morfoliny, morfolino, 2-thiomorfoliny, 3-thiomorfoliny, 4-thiomorfoliny, 3-izoxazolidiny, 3-izothiazolidiny, 1,2,3-triazolidin-4-yl, 1,2,4-triazolidin-3-yl, 1,2,5-thiadiazolin-3-yl a podobně, a výhodné skupiny zahrnují například 3-piperidy,
30 4-piperidy, 1-piperaziny, 2-piperaziny, 3-pyrrolidiny, 2-azetidiny, 3-azetidiny, 2-morfoliny, 2-thiomorfoliny a podobně.

Alkanoylová skupina, která může být substituovaná a znamená R^4 ve výše uvedeném obecném vzorci II znamená například skupinu ze skupiny zahrnující formyl, acetyl, propionyl, butyryl,
35 izobutyryl, valeryl, izovaleryl, pivaloyl, fluoracetyl, difluoracetyl, trifluoracetyl, chloracetyl, dichloracetyl, trichloracetyl, a podobně. Příklady alkoxykarbonylové skupiny ve významu skupiny R^4 zahrnují například methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, izopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, izobutoxykarbonyl, sek-butoxykarbonyl, terc-butoxykarbonyl, pentyloxykarbonyl, hexyloxykarbonyl a podobně. Příklady thiokarbonylové skupiny, která
40 může být substituována, ve významu R^4 zahrnují například thiokarbonyl, methylthiokarbonyl, ethylthiokarbonyl, propylthiokarbonyl, izopropylthiokarbonyl, butylthiokarbonyl, izobutylthiokarbonyl, sek-butylthiokarbonyl, terc-butylthiokarbonyl, a podobně. Příklady alkylsulfonové skupiny ve významu R^4 zahrnují například methansulfonyl, ethansulfonyl, propansulfonyl, butansulfonyl a podobně.

45 Substituční/vazebné polohy v tomto popise s ohledem na „arylové skupiny“, „homocyklické nebo heterocyklické skupiny“ a „nasyčené heterocyklické skupiny obsahující dusík“ zahrnují všechny skupiny v jejich uvedeném významu, které mohou být substituované/navázané do kterékoliv polohy na substituovatelném/vazebném prvku v rámci atomů tvořících kruh, pokud uvedená
50 substituční/vazebná poloha není zvláště omezena, jak znázorňují některé příklady uvedené výše.

Jestliže ve výše uvedených obecných vzorcích I a II podle vynálezu jsou některé funkční skupiny označené jako „která může být substituovaná“ nebo „která může obsahovat substituenty“, tak uvedený substituent může být každá skupina která může být substituovaná na uvedených
55 funkčních skupinách. Počet a druh substituentů není zvláště omezen, a jestliže mohou být

přítomné dva nebo více substituentů, tak mohou mít stejný nebo různý význam. Příklady těchto skupin zahrnují atomy halogenu jako fluor, chlor, a brom; hydroxylovou skupinu; alkylové skupiny jako je methyl, ethyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, sek-butyl, terc-butyl, pentyl, izopentyl, neopentyl, a hexyl; trifluormethylovou skupinu; arylové skupiny jako je methoxy, ethoxy, propoxy, izopropoxy, butoxy, izobutoxy, sek-butoxy, a terc-butoxy; aryloxyskupiny jako je fenoxi; aminoskupiny, které mohou být substituované, jako je amino, methylamino, ethylamino, propylamino, izopropylamino, cyklopropylamino, cyklobutylamino, cyklopentylamino, cyklohexylamino, dimethylamino, diethylamino, anilino, pyridylamino, benzylamino, dibenzylamino, acetylamino, trifluoracetylamino, terc-butoxykarbonylamino, benzyloxykarbonylamino, benzhydrylamino, a trifenylmethylamino; formylovou skupinu; alkanoylové skupiny jako je acetyl, propionyl, butyryl, izobutyryl, valeryl, izovaleryl, pivaloyl, fluoracetyl, difluoracetyl, trifluoracetyl, chloracetyl, dichloracetyl, a trichloracetyl; alkoxykarbonylové skupiny jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, izopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, izobutoxykarbonyl, sek.butoxykarbonyl, terc-butoxykarbonyl, pentyloxykarbonyl, a hexyloxykarbonyl; benzyloxykarbonylovou skupinu; karbamoylovou skupinu; alkyلكarbamoylové skupiny jako je methylkarbamoyl, ethylkarbamoyl, propylkarbamoyl, izopropylkarbamoyl, butylkarbamoyl, izobutylkarbamoyl, sek.butylkarbamoyl, a terc.butylkarbamoyl; thiokarbamoylovou skupinu; alkylthiokarbamoylové skupiny jako je methylthiokarbamoyl, ethylthiokarbamoyl, propylthiokarbamoyl, izopropylthiokarbamoyl, butylthiokarbamoyl, izobutylthiokarbamoyl, sek. butylthiokarbamoyl, a terc-butylthiokarbamoyl; amidinoskupinu; alkylthioskupiny jako je methylthioskupina; alkansulfinylové skupiny jako je methansulfinyl; alkansulfonylové skupiny jako je methansulfonyl; arylsulfonylové skupiny jako je p-toluensulfonyl, p-methoxybenzen-sulfonyl a p-fluorbenzen-sulfonyl; aralkylové skupiny jako je benzyl, naftyl, pyridylmethyl, furfuryl a trifenylmethyl; nitro; kyan; sulfamoyl; oxo; hydroxyimino; alkoxyiminoskupiny jako je methoxyimino, ethoxyimino, propoxyimino a izopropoxyimino; ethylendioxyskupinu a podobně.

Sloučeniny výše uvedených obecných vzorců I a II podle vynálezu lze podle potřeby převést na jejich soli, výhodně na farmakologicky přijatelné soli; nebo je možné ze získaných solí připravit volné báze.

Příklady těchto solí, výhodně farmakologicky přijatelných solí sloučenin výše uvedených obecných vzorců I a II podle vynálezu zahrnují adiční soli s kyselinami například soli s minerálními kyselinami jako je kyselina chlorovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina dusičná, kyselina sírová a kyselina fosforečná; a soli s organickými kyselinami jako je kyselina octová, kyselina propionová, kyselina máselná, kyselina mravenčí, kyselina valerová, kyselina maleinová, kyselina citronová, kyselina šťavelová, kyselina jablečná, kyselina jantarová, kyselina mléčná, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzen-sulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina mandlová, kyselina 10-kafrsulfonová, kyselina vinná, kyselina stearová, kyselina glukonová, kyseliny nikotinová, kyselina trifluoroctová a kyselina benzoová.

Některé výše uvedené sloučeniny obecných vzorců I a II podle vynálezu, které obsahují asymetrické atomy uhlíku, mohou existovat ve formě optických izomerů. Předložený vynález zahrnuje tyto opticky aktivní sloučeniny a jejich směsi.

Sloučeniny výše uvedených obecných vzorců I a II a jejich soli podle vynálezu mohou existovat v kterýchkoli krystalických formách v závislosti na podmínkách přípravy, nebo mohou být ve formě hydrátů nebo solvátů. Vynález zahrnuje uvedené krystalické formy, hydráty, solváty a jejich směsi.

Výhodně sloučeniny podle vynálezu zahrnují například sloučeniny z následující skupiny sloučenin; vynález však není omezen na tyto uvedené příklady sloučenin:

- (1) 4-chlor-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (2) 4,8-dichlor-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;

- (3) 4-chlor-8-methyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (4) 4-chlor-8-methyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (5) 4-chlor-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (6) 4,8-dichlor-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- 5 (7) 4-chlor-8-methyl-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (8) 4-chlor-8-methoxy-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (9) 4-chlor-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-2-trifluormethyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (10) 4,8-dichlor-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-2-trifluormethyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (11) 4-chlor-8-methyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-2-trifluormethyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- 10 (12) 4-chlor-8-methoxy-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-2-trifluomethyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (13) 4-chlor-2-(4-methoxyfenyl)-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (14) 4-chlor-2-(4-methoxyfenyl)-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (15) 4-chlor-2-(4-fluorfenyl)-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (16) 4-chlor-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-2-(4-trifluomethylfenyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- 15 (17) 4-chlor-2-(2-fenyl)-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (18) 4-chlor-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-2-(2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (19) 4-chlor-2-(2-imidazolyl)-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazol[4,5-c]chinolin;
- (20) 4-chlor-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-2-(2-thiazolyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (21) 4-chlor-2-(5-methyl-2-thienyl)-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- 20 (22) 4-chlor-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-2-(2-pyrrolyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (23) 4-methyl-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (24) 2-(4-fluorfenyl)-4-methyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (25) 4-methyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-2-(4-fluormethylfenyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (26) 2-(2-furyl)-4-methyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- 25 (27) 4-methyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-2-(2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (28) 2-(2-imidazolyl)-4-methyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (29) 4-methyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-2-(2-thiazolyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (30) 4-methyl-2-(3-methyl-2-thienyl)-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (31) 4-methyl-2-(5-methyl-2-thienyl)-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- 30 (32) 4-methyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-2-(2-pyrrolyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (33) 4-methyl-2-(1-methyl-2-pyrrolyl)-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]-
chinolin;
- (34) 4-chlor-6,7,8,9-tetrahydro-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (35) 4-chlor-6,7-dihydro-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[5,4-d]cyklopenta[d]-
pyridin;
- 35 (36) 4-chlor-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[5,4-d]thieno[3,2-b]pyridin;
- (37) 4-chlor-2-fenyl-1-[2-(3-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (38) 4-chlor-1-[2-(2-morfolinyl)ethyl]-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- (39) 4-chlor-2-fenyl-1-[2-(1-piperazinyl)ethyl]1H-imidazo[4,5-c]chinolin;
- 40 (40) 4,6,7,8,9-pentachlor-2-ethoxymethyl-1-[2-(4-thiomorfolinyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]-
chinolin;

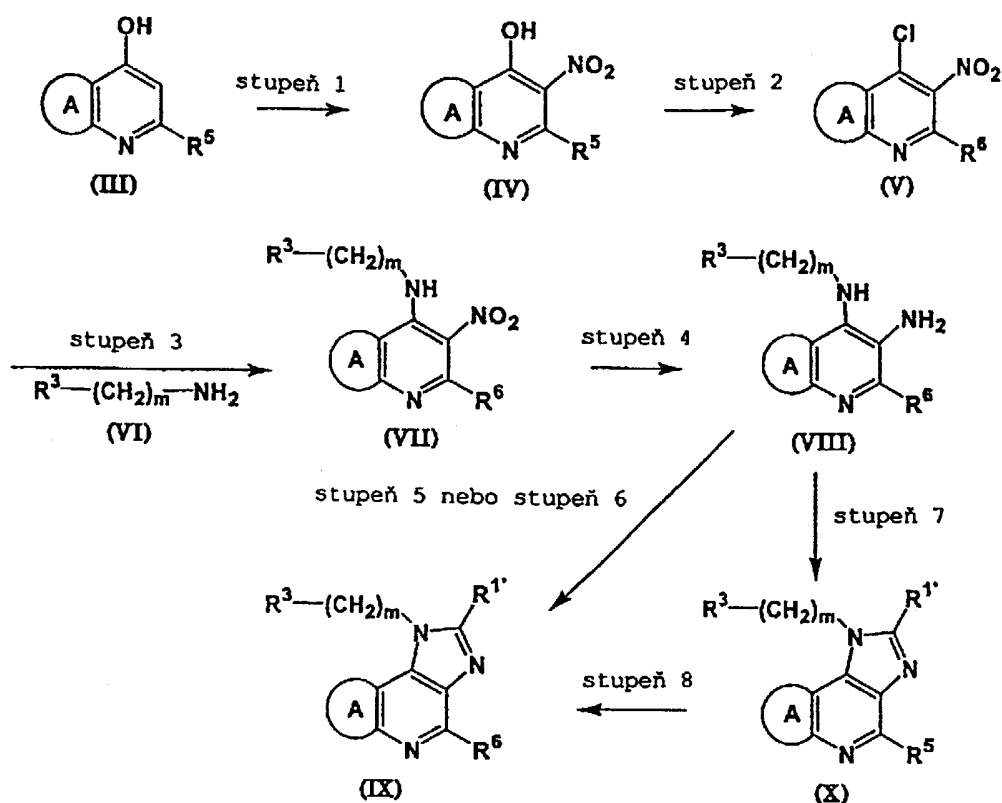
(41) 4-chlor-6,7,8,9-tetrahydro-2-hydroxymethyl-1-[2-(1-piperazinyl)ethyl]-1H-imidazo[5,4-d]cyklohepta[b]pyridin; a

(42) 4-chlor-2-(3-methyl-2-thienyl)-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin.

- 5 Nové 1H-imidazopyridinové deriváty obecných vzorců I a II podle vynálezu lze připravit různými způsoby; nicméně způsoby přípravy sloučenin podle vynálezu nejsou těmito způsoby omezené. V následujících způsobech přípravy je popis specifikován na sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I, ale je zřejmé, že uvedené způsoby přípravy zahrnují i způsoby přípravy sloučenin výše uvedeného obecného vzorce II.

10

Jako první způsob přípravy sloučenin podle vynálezu lze použít následující způsob syntézy který odpovídá způsobu popsánému v dosud neudělené japonské patentové publikaci (KOKAI) Hei 3-206078/1991 nebo v Tetrahedron, Vol. 51, 5813 (1995):



- 15 kde R⁵ znamená hydroxylovou skupinu nebo alkylovou skupinu; R⁶ znamená atom chloru nebo alkylovou skupinu; R^{1'} má stejný význam jaký je uveden pro R¹ (s výjimkou hydroxylové skupiny); a R³, m a kruh A mají význam uvedený výše.

- 20 Ve stupni 1 lze připravit sloučeninu obecného vzorce IV reakcí sloučeniny obecného vzorce III s nitračním prostředkem jako je koncentrovaná kyselina dusičná a dýmavá kyselina dusičná v přítomnosti nebo v nepřítomnosti kyseliny octové, kyseliny sírové a podobně, při teplotě v rozmezí o 0 do 200 °C.

- 25 Ve stupni 2 lze sloučeninu obecného vzorce V připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce I s vhodným chloračním prostředkem, například fosfor oxychloridem, thionylchloridem, fosgenem, oxalylchloridem, chloridem fosforečným nebo s podobným prostředkem, v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla jako je toluen, při teplotě v rozmezí od 0 do 200 °C.

- 30 Ve stupni 3 lze sloučeninu obecného vzorce VII připravit reakcí aminu obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce (V) v rozpouštědle jako je N,N-dimethylformamid a toluen,

v přítomnosti nebo v nepřítomnosti báze jako je triethylamin a uhličitan draselný, při teplotě v rozmezí od -10°C do teploty zpětného toku rozpouštědla.

5 Ve stupni 4 lze sloučeninu obecného vzorce VIII připravit redukcí nitroskupiny ve sloučenině obecného vzorce VII vhodným redukčním způsobem, například katalytickou redukcí s použitím kovového katalyzátoru jako je platina, Raney nikl, a paladium/uhlí; redukcí chloridem nikelnatým a tetrahydroboritanem sodným; redukcí železem v prášku a kyselinou chlorovodíkovou a podobně.

10 Redukci lze provést v rozpouštědle jako je voda, methanol, ethanol a tetrahydrofuran a rovněž jejich směsi, při teplotě v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku rozpouštědla.

Ves tupni 5 lze sloučeninu obecného vzorce XI připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII se sloučeninou obecného vzorce XI, XII nebo XIII, které mají následující význam:

15



20 kde R znamená nižší alkylovou skupinu; X znamená atom halogenu; R^1 má význam uvedená pro R^1 (s výjimkou hydroxylové skupiny), v přítomnosti nebo v nepřítomnosti bazického katalyzátoru jako je triethylamin, nebo kyselého katalyzátoru jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina p-toluensulfonová, v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla jako je N,N-dimethylformamid, tetrahydrofuran, acetonitril, xylen a toluen a při teplotě v rozmezí od 0 do 200°C .

25

Ve stupni 6, který lze použít místo stupně 5, lze sloučeninu obecného vzorce IX připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII se sloučeninou obecného vzorce XIV, který má následující význam:

30



kde R^1 má význam uvedený pro R^1 (s výjimkou hydroxylové skupiny), v přítomnosti 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinonu v rozpouštědle jako je acetonitril, 1,4-dioxan a tetrahydrofuran, při teplotě v rozmezí od 0°C do teploty zpětného toku rozpouštědla.

35

Ve stupni 7, stupni který lze použít místo stupně 5 nebo stupně 6, lze sloučeninu obecného vzorce X připravit reakcí sloučeniny výše uvedeného obecné vzorce VIII se sloučeninou obecného vzorce XV která má následující význam:

40



kde R^1 má význam uvedený pro R^1 (s výjimkou hydroxylové skupiny), v přítomnosti nebo v nepřítomnosti kyselého katalyzátoru jako je kyselina chlorovodíková a kyselina sírová, v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla jako je N,N-dimethylformamid a toluen a při teplotě v rozmezí od 0 do 200°C . Dále, jestliže R^5 v obecném vzorci X znamená hydroxylovou skupinu, tak sloučeninu obecného vzorce IX lze připravit chlorací provedenou ve stupni 8.

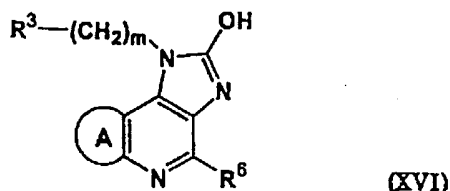
45

Chlorace se, je-li to žádoucí, provede za chránění atomu dusíku ve sloučenině obecného vzorce X nenavázaného ke skupině $(\text{CH}_2)_m$, která sousedí s nasycenou dusík obsahující heterocyklickou skupinou znázorněnou R^3 , chránicí skupinou jako je alkanoyl, zavedenou obvyklým způsobem, reakcí s vhodným chloračním prostředkem jako je například fosfor, oxychlorid, thionylchlorid, fosgen, oxalylchlorid, chlorid fosforečný nebo podobný prostředek, v přítomnosti nebo

50

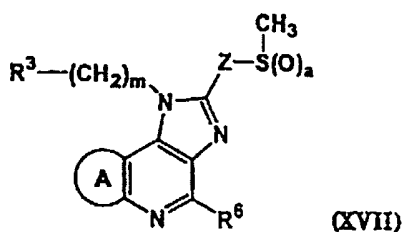
v nepřítomnosti rozpouštědla jako je toluen, při teplotě v rozmezí od 0 do 200 °C, s následnou deprotekcí obvyklým způsobem je-li to žádoucí, a získání sloučeniny obecného vzorce IX, kde R⁶ znamená atom chloru.

- 5 Podle druhého způsobu přípravy je sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce XVI:



- kde R³, R⁶, m a kruh A mají význam uvedený výše, možné připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII s trifosgenem v přítomnosti báze jako je triethylamin a uhličitán draselný, v rozpouštědle jako je 1,2-dichlorethan, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid a toluen, při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty zpětného toku rozpouštědla.

Podle třetího způsobu přípravy je sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce XVII:



- kde Z znamená aromatický kruh; výraz „a“ znamená celé číslo 1 nebo 2; R³, R⁶, m a kruh A mají význam uvedený výše, možné připravit vhodnou oxidací sloučeniny obecného vzorce (IX), kde substituent arylové skupiny označovaný jako R^{1'}, znamená methylthioskupinu, za chránění, je-li to žádoucí, atomu dusíku nenavázaného ke skupině (CH₂)_m, která sousedí s nasycenou dusík obsahující heterocyklickou skupinou znázorněnou R³, chránicí skupinou jako jsou alkanoylové skupiny zavedenou obvyklým způsobem, a následnou deprotekcí je-li to žádoucí.

- Uvedenou oxidaci lze provést různými způsoby v závislosti na požadovaném produktu. Konkrétněji se oxidace v případě kdy výraz „a“ znamená číslo 1, provede reakcí s oxidačním prostředkem například s kyselinou chromovou, peroxidem vodíku, kyselinou m-chlorperbenzoovou, jodistanem sodným, jodistanem draselným nebo podobně, nebo v případě kdy výraz „a“ znamená 2, reakcí s oxidačním prostředkem jako je například kyselina chromová, peroxid vodíku, kyselina m-chlorperbenzoová, oxid osmičelý, oxid rutheničelý nebo podobný prostředek, v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dichlorethan, methanol, aceton, voda a rovněž jejich směsi, při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty zpětného toku rozpouštědla.

- Podle čtvrtého způsobu přípravy sloučenin podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce I kde R² znamená hydroxylovou skupinu připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce I ve které R² znamená atom chloru s vodou a vhodnou kyselinou nebo bází ve rozpouštědle, při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty zpětného toku rozpouštědla. Příklady vhodných kyselin zahrnují například organické kyseliny jako je kyselina mravenčí, kyselina octová a kyselina trifluorocetová, a minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, a kyselina bromovodíková. Příklady vodných bází zahrnují například hydroxidy, uhličitany, a hydrogenuhličitany alkalických kovů jako sodíku a draslíku a kovů alkalických zemin jako je hořčík a vápník a podobně. Příklady rozpouštědel zahrnují například alkoholy jako je methanol, ethanol, a propanol, N,N-dimethylformamid, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran a podobně uvedená rozpouštědla s obsahem vody.

Podle pátého způsobu přípravy sloučenin podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce I kde R^2 znamená atom fluoru, bromu, nebo jodu a R^1 znamená R^1 , připraví reakcí sloučeniny která se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce I ve které R^2 znamená atom chloru a R^1 znamená R^1 , nebo R^2 znamená hydroxylovou skupinu a R^1 znamená R^1 , s anhydridem kyseliny trifluor-
 5 methansulfonové, methansulfonylchloridem nebo p-toluensulfonylchloridem s halogenidem kovu (například fluoridem draselným, fluoridem sodným, fluoridem lithným, bromidem draselným, bromidem sodným, jodidem draselným, jodidem sodným atd.) v aprotickém rozpouštědle jako je dimethylsulfoxid, N,N-dimethylformamid a acetonitril, v přítomnosti nebo v nepřítomnosti katalyzátoru fázového přenosu jako tetrafenylfosfoniumbromid, hexadecyltributyl-
 10 fosfoniumbromid, a 18-crown-6 při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty zpětného toku rozpouštědla.

Podle šestého způsobu přípravy sloučenin podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce I, ve které R^3 znamená nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující dusík který není navázaný na související skupinu CH_{2m} a není chráněný, připraví deprotekcí sloučeniny obecného vzorce I, ve které R^3 znamená nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující dusík mající na atom dusíku, který není navázaný na související skupinu CH_{2m} chránící skupinu zahrnující alkanoylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny, benzylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu, pomocí kyseliny nebo zásady, nebo katalytickou redukcí kovovým katalyzátorem podle typu chránící skupiny na atomu dusíku.
 15
 20

Deprotekci je možné provést kyselinou nebo zásadou v přítomnosti zhášeče kationtů jako je anisol nebo thioanisol. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují například ethylacetát, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, 1,4-dioxan, methan, ethanol, propanol, N,N-dimethylformamid, tetrahydrofuran a vodu a rovněž směsi uvedených rozpouštědel. Příklady kyselin zahrnují například kyselinu chlorovodíkovou, roztok chlorovodíku v ethylacetátu, roztok chlorovodíku v ethanolu, kyselinu sírovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu trifluoroctovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu p-toluensulfonovou, kyselinu mravenčí, kyselinu octovou a podobně. Příklady bází zahrnují například hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů jako je sodík a draslík, a kovů alkalických zemin jako je hořčík a vápník a podobně. Uvedenou reakcí lze provést při teplotách v rozmezí od 0 °C do teploty zpětného toku rozpouštědla.
 25
 30

Katalytickou redukcí je možné provést s použitím vhodných kovových katalyzátorů jako je platina, palladium/uhlík, Raney nikl, Pearlmanovo činidlo, ve vodě, alkoholu jako je methanol, ethanol a propanol a kyselina octová, stejně tak jako ve směsích uvedených rozpouštědel, v přítomnosti nebo v nepřítomnosti kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku rozpouštědla a tlaku od normálního tlaku do tlaku 200 kg/cm².
 35

Podle sedmého způsobu přípravy sloučenin podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce I, ve které R^2 znamená fenoxyskupinu která může být substituovaná, připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce I ve které R^2 znamená atom chloru s derivátem fenolu který může být substituovaný v přítomnosti báze jako je hydroxid sodný a hydroxid draselný a v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla jako je N,N-dimethylformamid a toluen, při teplotě v rozmezí od 0 do 200 °C.
 40
 45

Podle osmého způsobu přípravy sloučenin podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce I, ve které R^2 znamená aminoskupinu, připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce I ve které R^2 znamená fenoxyskupinu která může být substituovaná, a která se připraví sedmým způsobem přípravy, s octanem amonným v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla jako je N,N-dimethylformamid a toluen, při teplotě v rozmezí od 0 do 200 °C.
 50

Podle devátého způsobu přípravy sloučenin podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce I, ve které R^2 znamená aminoskupinu která může obsahovat jeden nebo dva substituenty, nebo to je cyklická aminoskupina, která může být substituovaná jedním nebo dvěma substituenty, připraví
 55

reakcí sloučeniny obecného vzorce I ve které R^2 znamená atom chloru s derivátem aminu, který může mít jeden nebo dva substituenty, nebo s derivátem cyklického aminu který může být substituovaný, v přítomnosti nebo v nepřítomnosti báze jako je triethylamin, uhličitan draselný a hydrid sodný, v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla jako je voda, alkoholy zahrnující methanol, ethanol a propanol, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, N,N-dimethylformamid, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran a toluen, při teplotě v rozmezí od 0 do 200 °C.

Podle desátého způsobu přípravy sloučenin podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce I, ve které R^2 znamená aminoskupinu, připraví podrobením sloučeniny obecného vzorce I ve které R^2 znamená benzylaminoskupinu, dibenzylaminoskupinu, nebo p-methoxybenzylaminoskupinu, která se připraví devátým způsobem přípravy, katalytické redukci s použitím vhodného kovového katalyzátoru, nebo podrobením sloučeniny obecného vzorce I, ve které R^2 znamená p-methoxybenzylaminoskupinu, deprotekcí s použitím kyseliny.

Katalytickou redukci lze provést s kovovým katalyzátorem jako je palladium/uhlí a Pearlmanovo činidlo, v rozpouštědle jako jsou alkoholy jako methanol a ethanol, a voda, a rovněž jejich směsi, při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku rozpouštědla, v přítomnosti nebo v nepřítomnosti kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina octová a kyselina mravenčí, formiát amonný, cyklohexen a cyklohexadien, při tlaku v rozmezí od normálního tlaku do tlaku 200 kg/cm². Deprotekcí lze provést s kyselinou jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina trifluoroctová a kyselina trifluormethansulfonová, v rozpouštědle jako je alkoholy jako methanol a ethanol, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, toluen a N,N-dimethylformamid, v přítomnosti zhašeče kationtů jako je anisol a thioanisol, při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty zpětného toku rozpouštědla.

Podle jedenáctého způsobu přípravy sloučenin podle vynálezu lze sloučeninu obecného vzorce I, ve které R^3 znamená dusík obsahující nasycenou heterocyklickou skupinu která je substituovaná oxoskupinou, připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce I ve které R^3 znamená dusík obsahující heterocyklickou skupinu substituovanou ethylendioxykupinou, s kyselinou jako je kyselina chlorovodíková, roztok chlorovodíku v ethylacetátu, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina trifluoroctová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina mravenčí a kyselina octová, v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla jako je ethylacetát, dichlormethan, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, methanol, ethanol, propanol a N,N-dimethylformamid nebo vodné rozpouštědlo, při teplotě v rozmezí od 0 do 200 °C.

Podle dvanáctého způsobu přípravy sloučenin podle vynálezu lze sloučeninu obecného vzorce I, ve které R^3 znamená dusík obsahující nasycenou heterocyklickou skupinu která je substituovaná hydroxyiminoskupinou nebo alkoxyiminoskupinou, připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce I ve které R^3 znamená dusík obsahující heterocyklickou skupinu substituovanou oxoskupinou, která se připraví jedenáctým způsobem přípravy, se sloučeninou následujícího obecného vzorce XVIII:



kde R^7 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

v přítomnosti nebo v nepřítomnosti báze jako je triethylamin, diizopropylethylamin, uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný a octan sodný, rozpouštědle jako jsou alkoholy jako methanol, ethanol, a propanol, N,N-dimethylformamid, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran a toluen, při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty zpětného toku rozpouštědla.

Podle třináctého způsobu přípravy sloučenin podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce I, ve které R^2 znamená atom vodíku, připraví podrobením sloučeniny obecného vzorce I ve které R^2 znamená atom chloru katalytické redukci s použitím kovového katalyzátoru jako je platina nebo palladium/uhlí, v přítomnosti nebo v nepřítomnosti kyseliny jako je kyselina chlorovodíková

a kyselina octová v alkoholovém rozpouštědle jako je methanol nebo ethanol nebo ve vodném rozpouštědle obsahujícím uvedené složky, za normálního tlaku při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku rozpouštědla.

- 5 Podle čtrnáctého způsobu přípravy sloučenin podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce I, ve které R^3 znamená nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující dusík který není navázaný na související skupinu $(CH_2)_m$ a obsahující na atomu dusíku vhodný substituent, připraví reakcí vhodného prostředku se sloučeninou obecného vzorce I, ve které R^3 znamená nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující dusík neobsahující na atomu dusíku, který není navázaný na související skupinu $(CH_2)_m$ chránící skupinu.

- 15 Výše uvedená reakce se provede v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla jako je N,N-dimethylformamid, dichlormethan, tetrahydrofuran, toluen, pyridin, nitrobenzen, 1,2-dichlorethan, 1,4-dioxan, methanol, ethanol, propanol a voda, rovněž jako jejich směsi, v přítomnosti nebo v nepřítomnosti báze jako je triethylamin a uhličitán draselný při teplotě v rozmezí od 0 do 200 °C.

- 20 Příklady vhodných reakčních prostředků zahrnují například alkyhalogenidy, trifenylmethylchlorid, benzylchlorid, benzhydrylchlorid, směs kyseliny mravenčí a formalinu, acetylchlorid, acetanhydrid, anhydrid kyseliny trifluorocetové, benzoylchlorid, bynzylchlorokarbonát, ethylchlorokarbonát, di-terc.butyldikarbonát, kyanatan sodný, thiokyanatan sodný, alkyliothiokyanáty, 1H-pyrazol-1-karboxamidin, methansulfonylchlorid, p-toluensulfonylchlorid, p-fluorbenzen-sulfonylchlorid, urethany, alkylurethany, thiourethany, alkylthiourethany a podobně.

- 25 Podle patnáctého způsobu příprav sloučenin podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce I, ve které R^3 znamená nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující dusík která je substituovaná na atomu dusíku který není navázaný na související skupinu $(CH_2)_m$ alkoxykarbonylovou skupinu nebo benzyloxykarbonylovou skupinu, připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce I, ve které R^3 znamená nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující dusík substituovanou na atom dusíku, který není navázaný na související skupinu $(CH_2)_m$ alkylovou nebo benzylovou skupinou s alkylchlorokarbonátem nebo s benzylochlokarbonátem v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla jako je dichlormethan a toluen, v přítomnosti a nebo v nepřítomnosti báze jako je triethylamin a uhličitán draselný, při teplotě v rozmezí od 0 do 200 °C.

- 35 Některé sloučeniny obecných vzorců III až VIII, použité jako výchozí složky nebo jako syntetické meziprodukty při přípravě podle vynálezu jsou sloučeniny známé, a jsou popsány například v Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 18, str. 726 (1975); Vol. 18, str. 726 (1975); Vol. 33, str. 1880 (1990); a Vol. 40, str. 1779 (1997); mezinárodní patentové publikaci č. 97/20820; evropské patentové publikaci č. 222124 (1987) a podobně, a je možné je připravit způsoby popsánymi v těchto pracech. Příprava některých nových sloučenin bude popsána v následujících referenčních příkladech.

- 45 Léčiva obsahující jako účinnou složku nový 1H-imidazopyridinový derivát výše uvedeného obecného vzorce I nebo II nebo jeho sůl, se obecně podávají v orálních lékových formách jako jsou tobolky, jemné granule, prášky, sirupy, suché sirupy, a podobně, nebo ve formě paranterálních přípravků jako jsou injekce, čípky, oční kapky, oční masti, ušní kapky, nosní kapky, dermální přípravky, inhalační přípravky a podobně. Tyto přípravky je možné připravit obvyklými způsoby přidávkem farmakologicky a farmaceuticky přijatelných přísad. Například v orálních přípravcích a v čípcích je možné použít takové farmaceutické přísady jako je laktosa, d-mannitol, kukuřičný škrob, a krystalická celulóza; prostředky ovlivňující rozpadavost jako je karboxymethylcelulóza a vápenatá sůl karboxymethylcelulózy; pojiva jako je hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza a polyvinylpyrrolidon; kluzné prostředky jako je stearan hořečnatý a talek; potahovací prostředky jako je hydroxypropylmethylcelulóza, sacharosa a oxid titaničitý; základy jako je polyethylenglykol, pevné tuky a podobně. V injekčních přípravcích nebo
- 50 v očních nebo ušních kapkách a podobně lze použít farmaceutické přísady jako je solubilizátory

nebo prostředky usnadňující rozpustnost které mohou tvořit vodné přípravky nebo tyto přípravky rozpouštět při použití jako je destilovaná pro injekci, fyziologický solný roztok a propylenglykol; prostředky pro úpravu pH jako jsou anorganické nebo organické kyseliny nebo báze; prostředky pro izotonisaci jako je chlorid sodný, glukosa, a glycerin; stabilizátory a podobně; a v očních mastech a dermálních přípravcích farmaceutické přísady vhodné pro použití v mastech, krémem a náplastech jako je bílá vazelína, makrogoly, glycerin a bavlněná tkanina.

Dávka sloučenin podle vynálezu pro terapeutickou léčbu pacienta činí obvykle od asi 0,1 do 1000 mg při orálním podání a od asi 0,01 do 500 mg při parenterálním podávání u dospělého pacienta, a může záviset na symptomech léčeného pacienta. Výše uvedenou dávku je možné podávat jednou denně nebo několikrát denně v rozdělených dávkách. Nicméně je žádoucí, výše uvedenou dávku vhodně zvyšovat nebo snižovat podle účelu terapeutické nebo preventivní léčby, stupně nebo typu choroby a věku a symptomů pacienta.

15 Příklady provedení vynálezu

Vynález je dále objasněn pomocí referenčních příkladů a pracovních příkladů. Nicméně rozsah vynálezu není uvedenými příklady nijak omezený.

20 Zkratky uvedené v tabulkách mají následující významy: Ph, fenyly; Bn, Benzyl; Boc, terc-butoxykarbonyl; Ac, acetyl; Ms, methansulfonyl; TS, p-toluensulfonyl; Me, methyl; Et, ethyl; n-Bu, butyl.

25 Referenční příklad 1 Ethyl-N-trifenylmethyl-4-piperidinkarboxylát

30 K roztoku 76,5 g ethyl-izonipekotinátu a 81,5 ml triethylaminu v 750 ml dichlormethanu se přidá při teplotě místnosti ve třech dávkách po částech 149 g trifenylmethylchloridu a směs se míchá 16 hodin. K reakční směsi se přidá voda a směs se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se pak postupně promyje vodou a nasyceným solným roztokem, vysuší se a pak se rozpouštědlo odpaří. K získané hnědé tekutině se přidá diizopropylether, vysrážené krystaly se oddělí filtrací a promytím diizopropyletherem se získá 184 g bledě žlutých krystalů. Rekrystalizací z ethanolu se získají bezbarvá prizmata o teplotě tání od 147,5 do 148,5 °C.

35 Elementární analýza pro $C_{27}H_{29}NO_2$:
vypočteno %: C, 81,17; H, 7,32; N, 3,51
nalezeno %: C, 81,19; H, 7,22; N, 3,44

40 Referenční příklad 2 N-trifenylmethyl-4-piperidinmethanol

45 K suspenzi 10,6 g hydridu lithno-amonného v 300 ml vysušeného tetrahydrofuranu se přidá po kapkách a za chlazení ledem roztok 112 g ethyl-N-trifenylmethyl-4-piperidin-karboxylátu ve 400 ml vysušeného tetrahydrofuranu a směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Pak se k reakční směsi přidá po kapkách směs tetrahydrofuranu a 10% vodného roztoku hydroxidu draselného za chlazení ledem. Nerozpuštěné podíly se odfiltrují a promyjí se tetrahydrofuranem. Filtráty se spojí a zahuštěním se získá bezbarvá tuhá hmota. Tato bezbarvá tuhá hmota se promyje methanolem a získá se tak 84,2 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací z methanolu se 50 získají bezbarvé krystaly o teplotě tání od 92 do 99,5 °C.

Elementární analýza pro $C_{25}H_{27}NO$:
vypočteno %: C, 83,99; H, 7,61; N, 3,92
nalezeno %: C, 83,79; H, 7,74; N, 3,94

Následující sloučenina podle referenčního příkladu 3 se připraví způsobem podle referenčního příkladu 2.

5 Referenční příklad 3
N-trifenylnmethyl-4-piperidinethanol

Vzhled: bezbarvá kapalina

10 NMR spektrum δ (CDCl_3) ppm: 1,26 (1H, brs), 1,36 (2H, brs), 1,45–1,58 (4H, m), 1,67 (2H, d, $J=12$ Hz), 3,05 (2H, brs), 3,74 (2H, t, $J=6$ Hz), 7,14 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 7,24 (6H, t, $J=7,5$ Hz), 7,46 (6H, brs)

IR spektrum: ν (liq.) cm^{-1} : 3416

15 Hmotnostní spektrum m/z : 371 (M^+)

Referenční příklad 4
(N-trifenylnmethyl-4-piperidyl)methyl-methansulfonát

20 K roztoku 84,0 g N-trifenylnmethyl-4-piperidinmethanolu a 36,2 ml triethylaminu v 420 ml suchého tetrahydrofuranu se po kapkách za chlazení ledem přidá 18,3 ml methansulfonylchloridu a směs se míchá při teplotě místnosti 5,5 hodiny. K reakční směsi se pak přidá voda a provede se extrakce diethyletherem. Extrakt se postupně promyje vodou a nasyceným solným roztokem, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Ke zbytku se přidá směs izopropanolu a methanolu, vysrážené
25 krystaly se odfiltrují a promyjí se methanolem a získá se tak 90,4 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací ze směsi dichlormethanu a methanolu se získají bezbarvý prizmata o teplotě tání 129,5 až 134 °C.

Elementární analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$:

30 vypočteno %: C, 71,69; H, 6,71; N, 3,22
nalezeno %: C, 71,68; H, 6,47; N, 3,19

Následující sloučenina podle referenčního příkladu 5 se připraví způsobem podle referenčního příkladu 4.

35

Referenční příklad 5
2-(N-trifenylnmethyl-4-piperidyl)ethyl-methansulfonát

Vzhled: bezbarvé krystaly

40 Rozpouštědlo pro rekrystalizaci: methanol-diethylether
T.t.: 111,5 až 114 °C.

Elementární analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}$:

45 vypočteno %: C, 72,13; H, 6,95; N, 3,12
nalezeno %: C, 72,03; H, 7,12; N, 3,14

Referenční příklad 6
4-azidomethyl-N-trifenylnmethylpiperidin

50 Suspenze 60,0 g (N-trifenylnmethyl-4-piperidyl)methylmethansulfonátu a 17,9 g azidu sodného v 300 ml sodného N,N-dimethylformamidu se míchá 17 hodin při 70 °C. Pak se nerozpuštěné podíly odfiltrují a filtrát se zahustí. Ke zbytku se přidá voda a provede se extrakce ethylacetátem. Získaný extrakt se postupně promyje vodou, nasyceným solným roztokem, vysuší se a pak se

rozpouštědlo odpaří. Získaná pevná hmota se promyje postupně ethanolem a hexanem a získá se tak 42,6 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací ze směsi methanolu a diethyletheru se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 103,5 až 105,5 °C.

- 5 Elementární analýza pro $C_{25}H_{26}N_4$:
 vypočteno %: C, 78,50; H, 6,85; N, 14,65
 nalezeno %: C, 78,45; H, 6,74; N, 14,82

Referenční příklad 7

- 10 Terc.butyl-2-(2-azidoethyl)-1-piperidinkarboxylát

K roztoku 46,7 g terc.butyl-2-(2-hydroxyethyl)-1-piperidinkarboxylátu a 31,3 ml triethylaminu v 300 ml vysušeného tetrahydrofuranu se po kapkách za chlazení ledem přidá 15,8 ml methansulfonylchloridu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Pak se k reakční směsi
 15 přidá voda a provede se extrakce diethyletherem. Extrakt se postupně promyje vodou a nasyceným solným roztokem, vysuší se a pak se rozpouštědlo odpaří. Získaný pevný podíl se pak promyje heptanem a získá se tak 54,4 bezbarvých krystalů. K získaným krystalům se pak přidá 22,9 g azidu sodného a 220 ml N,N-dimethylformamidu a směs se míchá 4 hodiny při 70 °C. Potom se nerozpuštěné podíly odfiltrují a filtrát se zahustí. K získanému zbytku se přidá voda a
 20 provede se extrakce ethylacetátem. Získaný extrakt se postupně promyje vodou, nasyceným solným roztokem a vysuší se, a odpařením rozpouštědla se získá 43,2 g žluté kapaliny.

NMR spektrum δ (DMSO- d_6) ppm: 1,20–1,32 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,48–1,58 (5H, m),
 1,60–1,68 (1H, m), 1,88–1,96 (1H, m), 2,71–2,78 (1H, m), 3,28 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,80–3,86
 25 (1H, m), 4,19–4,25 (1H, m).

IR spektrum: ν (liq.) cm^{-1} : 2104, 1692

Referenční příklad 8

- 30 4-oxo-1-piperidinacetonitril

Suspenze 25,0 g 4-piperidon-monohydrochloridmonohydrátu, 11,5 ml chloracetonitrilu a 57,0 ml diizopropylethylaminu v 250 ml tetrahydrofuranu se zahřívá 10 hodin při teplotě
 35 zpětného toku. Pak se rozpuštěné podíly odfiltrují. K filtrátu se přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a provede se extrakce směsí ethylacetátu a methanol (10:1). Extrakt se vysuší a odpařením rozpouštědla se získají hnědé krystaly. Tyto krystaly se promyjí směsí ethylacetátu a heptanu a získá se tak 15,7 g světle hnědých krystalů.

NMR spektrum δ ($CDCl_3$) ppm: 2,53 (4H, t, J=6 Hz), 2,91 (4H, t, J=6 Hz), 3,66 (2H, s)
 40 IR spektrum: ν (KBr) cm^{-1} : 2232, 1714
 Hmotnostní spektrum m/z: 138 (M^+)

Následující sloučenina podle referenčního příkladu 9 se připraví způsobem podle referenčního
 45 příkladu 8.

Referenční příklad 9

4-(terc.butoxykarbonylamino)-1-piperidinacetonitril

Vzhled: bezbarvé jehličky
 50 Rozpouštědlo pro rekrystalizaci: methanol
 T.t.: 147 až 148 °C

Elementární analýza pro $C_{12}H_{21}N_3O_2$:

vypočteno %: C, 60,23; H, 8,84; N, 17,56

nalezeno %: C, 60,08; H, 8,63; N, 17,55

Referenční příklad 10

5 N-trifenylmethyl-4-piperidinacetonitril

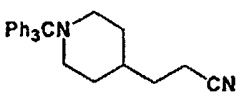
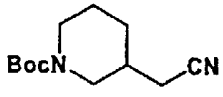
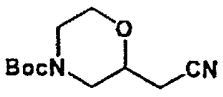
10 Suspenze 90,4 g (N-trifenylmethyl-4-piperidyl)methylmethansulfonátu, 3,50 g jodidu draselného a 20,3 g kyanidu sodného ve 400 ml vysušeného dimethylsulfoxidu se míchá 5 hodin při 90 °C. Pak se k reakční směsi přidá voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se postupně promyje vodou a nasyceným solným roztokem, vysuší se a odpařením rozpouštědla se získá žlutá tekutina. K získané tekutině se přidá methanol a vysrážené krystaly se oddělí filtrací a jejich promytím methanolem se získá 70,0 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací ze směsi dichlormethanu a methanolu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání od 138 do 139 °C.

15 Elementární analýza pro $C_{26}H_{26}N_2$:

vypočteno %: C, 85,21; H, 7,15; N 7,64

nalezeno %: C, 85,35; H, 7,26; N 7,62

20 Následující sloučeniny podle referenčních příkladů 11 až 13 se připraví způsobem podle referenčního příkladu 10.

Ref. příklad		fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
11		bezbarvé krystaly (MeOH-Et ₂ O) t.t. 158,5–160,5 °C Elementární analýza pro $C_{27}H_{28}N_2$: vypočteno %: C, 85,22; H, 7,42; N 7,36 nalezeno %: C, 85,21; H, 7,52; N 7,34
12		bezbarvá prizmata (iso-Pr ₂ O-heptan) t.t. 48–49 °C Elementární analýza pro $C_{12}H_{20}N_2O_2$: vypočteno %: C, 64,26; H, 8,99; N 12,49 nalezeno %: C, 64,01; H 9,24; N 12,35
13		bezbarvé krystaly (iso-Pr ₂ O) t.t. 89–90 °C Elementární analýza pro $C_{11}H_{18}N_2O_3$: vypočteno %: C, 58,39; H, 8,02; N, 12,38 nalezeno %: C, 58,31; H, 8,01; N, 12,37

Referenční příklad 14

25 kyselina N-trifenylmethyl-4-piperidinoctová

25

Suspenze 21,2 g N-trifenylmethyl-4-piperidinacetonitrilu, 127 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a 312 ml ethanolu se zahřívá 74 hodin při teplotě zpětného toku. Pak se reakční směs zneutralizuje 10% kyselinou chlorovodíkovou za chlazení ledem a potom se pH upraví pomocí 10% vodného roztoku kyseliny citronové na 4–5. Vysrážené krystaly se odfiltrují, postupně se promyjí vodou a methanolem a získá se tak 23,6 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací ze směsi methanolu a ethylacetátu se získají bezbarvé jehličky o teplotě tání od 197 do 209 °C (za rozkladu).

30

Elementární analýza pro $C_{26}H_{27}NO_2$:

35

vypočteno %: C, 81,01; H, 7,06; N, 3,63

nalezeno %: C, 80,85; H, 7,17; N, 3,70

Referenční příklad 15

Ethyl-N-trifenylnmethyl-4-piperidinacetát

5 Suspenze 23,6 g kyseliny N-trifenylnmethyl-4-piperidinoctové, 16,9 g uhličitanu draselného a 5,0 ml ethylbromidu v 230 ml vysušeného N,N-dimethylformamidu se míchá 5 hodin při teplotě 90 °C. Po chlazení se k reakční směsi přidá voda a ethylacetát, vysrážené krystaly se odfiltrují a promyjí vodou se získá 20,6 g bezbarvých krystalů. Rekrytalizací ze směsi methanolu a tetrahydrofuranu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 165 až 166 °C.

10 Elementární analýza pro $C_{28}H_{31}NO_2$:
 vypočteno %: C, 81,32; H, 7,56; N, 3,39
 nalezeno %: C, 81,08; H, 7,69; N, 3,43

Referenční příklad 16

15 4,4-ethylendioxy-1-piperidinacetonitril

20 Roztok 10,0 g 4-oxo-1-piperidinacetonitrilu, 22,6 g ethylenchloridu a 0,62 g bezvodé kyseliny p-toluensulfonové, se zahřívá při teplotě zpětného toku v Dean-Starkově aparatuře pro odloučení vody. Po ochlazení se k reakční směsi přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší a odpařením rozpouštědla se získá světle hnědá tekutina. Získaná tekutina se přečistí chromatografií na sloupci oxidu hlinitého s použitím ethylacetátu-heptanu (1:3) jako elučním prostředkem a získá se tak 12,8 g bezbarvé tekutiny.

25 NMR spektrum δ ($CDCl_3$) ppm: 1,74 (4H, t, J=6 Hz), 2,69 (4H, t, J=6 Hz), 3,52 (2H, s), 3,96 (4H, s)

IR spektrum: ν (liq) cm^{-1} : 2230, 1094

Hmotnostní spektrum m/z: 182 (M^+)

Referenční příklad 17

30 4-aminomethyl-N-trifenylnmethylpiperidin

35 K suspenzi 4,70 g hydridu lithno-hlinitého v 250 ml vysušeného tetrahydrofuranu se přidá po kapkách za chlazení ledem roztok 47,7 g 4-azidomethyl-N-trifenylnmethylpiperidinu v 250 ml vysušeného tetrahydrofuranu a směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se pak smísí po kapkách se směsí tetrahydrofuranu a 10% vodného roztoku hydroxidu sodného za chlazení ledem. Nerozpuštěný podíl se odfiltruje a promyje se tetrahydrofuranem. Filtrát se promývací roztoky se spojí a zahuštěním se získá 48,1 g bezbarvé tekutiny.

40 NMR spektrum δ ($CDCl_3$) ppm: 1,14 (1H, brs), 1,36 (2H, brs), 1,48 (2H, qd, J = 5, 2,5 Hz), 1,68 (2H, d, J=11,5 Hz), 2,59 (2H, d, J=6 Hz), 3,10 (2H, brs), 7,14 (3H, t, J=7,5 Hz), 7,25 (6H, t, J=7,5 Hz), 7,47 (6H, brs)

IR spektrum: ν (liq.) cm^{-1} : 3056, 3028

Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením:

45 analýza pro $C_{25}H_{28}N_2$:
 vypočteno m/z: 356,2256
 nalezeno m/z: 356:2250

Referenční příklad 18

4-(2-aminoethyl)-N-trifenylnmethylpiperidin

5 K suspenzi 21,7 g hydridu lithno-hlinitého v 300 ml vysušeného tetrahydrofuranu se přidá po kapkách a za chlazení ledem roztok 28,1 g koncentrované kyseliny sírové ve 100 ml vysušeného tetrahydrofuranu a směs se míchá 30 minut. Potom se ke směsi přidá po kapkách a za chlazení ledem roztok 70,0 g N-trifenylnmethyl-4-piperidinacetonitrilu v 300 ml vysušeného tetrahydrofuranu a směs se pak míchá při teplotě místnosti 6 hodin. Pak se k reakční směsi přidá po kapkách a za chlazení ledem směs tetrahydrofuranu a 10% vodného roztoku hydroxidu sodného.

10 Nerozpuštěné podíly přítomné ve směsi se odfiltrují a filtrát se zahustí. K získanému zbytku se přidá voda a provede se extrakce ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem a odpařením rozpouštědla se získá 71,4 g bezbarvé tekutiny.

15 NMR spektrum δ (CDCl_3) ppm: 1,18 (1H, brs), 1,35 (2H, brs), 1,40 (2H, q, $J=7,5$ Hz), 1,48 (2H, qd, $J=11,5$, 3 Hz), 1,63 (2H, d, $J=11,5$ Hz), 2,67 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,05 (2H, brs), 7,14 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 7,24 (6H, t, $J=7,5$ Hz), 7,47 (6H, brs).
IR spektrum: ν (liq.) cm^{-1} : 3060, 3032

20 Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením:

analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2$:
vypočteno m/z: 370,2406
nalezeno m/z: 370,2400

25 Následující sloučenina podle referenčního příkladu 19 se připraví způsobem podle referenčního příkladu 18.

Referenční příklad 19

30 4-(3-aminopropyl)-N-trifenylnmethylpiperidin

Vzhled: bezbarvá tekutina

35 NMR spektrum δ ($\text{DMSO}-d_6$) ppm: 0,95–1,05 (1H, m), 1,19–1,35 (6H, m), 1,41 (2H, q, $J=11,5$ Hz), 1,62 (2H, d, $J=11,5$ Hz), 2,47 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 2,93 (2H, d, $J=11,5$ Hz), 7,15 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 7,28 (6H, t, $J=7,5$ Hz), 7,38 (6H, d, $J=7,5$ Hz)

IR spektrum: ν (liq.) cm^{-1} : 2972, 2920

40 Referenční příklad 20

Terc. Butyl-2-(2-aminoethyl)-1-piperidinkarboxylát

45 Suspenze 43,0 g terc.butyl-2-(2-azidoethyl)-1-piperidinkarboxylátu a 2,15 g 5% palladia na uhlíku v 215 ml methanolu se katalyticky hydrogenuje 9 hodin při teplotě místnosti. Pak se katalyzátor odfiltruje a zahuštěním filtrátu se získá 37,2 g bezbarvé tekutiny.

NMR spektrum δ ($\text{DMSO}-d_6$) ppm: 1,20–1,30 (1H, m), 1,38 (9H, s), 1,45–1,58 (4H, m), 1,72–1,82 (1H, m), 2,34–2,47 (2H, m), 2,65–2,76 (1H, m), 3,18 (2H, t, $J=6$ Hz), 3,78–3,85 (1H, m), 4,13–4,20 (1H, m)

50 IR spektrum: ν (liq.) cm^{-1} : 2976, 2936, 1692

Referenční příklad 21

1-(2-aminoethyl)-4,4-ethylendioxy-piperidin

5 Suspenze 12,7 g 4,4-ethylendioxy-1-piperidinacetonitrilu, 1,3 ml Raney niklu a 113 ml 2% methanolickeho roztoku amoniaku se katalyticky hydrogenuje 20 hodin při teplotě místnosti a tlaku 20.101,325 kPa (20 atm). Pak se katalyzátor odfiltruje a filtrát se zahustí. Získaná bledě zelená tekutina se přečistí chromatografií na sloupci oxidu hlinitého [eluční prostředek: ethylacetát→ethylacetát methanol (10:1)] a získá se tak 10,1 g bezbarvé tekutiny.

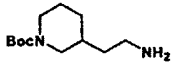
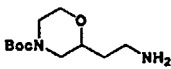
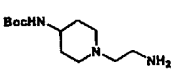
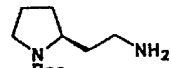
10

NMR spektrum δ (DMSO- d_6) ppm: 1,58 (4H, t, J=6 Hz), 2,37 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,42 (4H, t, J=6 Hz), 2,57 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,84 (4H, s)

IR spektrum: ν (liq.) cm^{-1} : 2956, 2884, 1094

15

Sloučeniny podle následujících referenčních příkladů 22 až 25 se připraví způsobem podle referenčního příkladu 21.

Ref. příklad		fyzikální vlastnosti
22		bezbarvá tekutina NMR spektrum δ (DMSO- d_6) ppm: 1,02–1,12 (1H, m), 1,16–1,50 (14H, m), 1,53–1,60 (1H, m), 1,70–1,77 (1H, m), 2,56 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,75–2,83 (1H, m), 3,65–3,78 (2H, m). IR spektrum: ν (liq.) cm^{-1} : 2980, 293, 1692.
23		modravě zelená tekutina NMR spektrum δ (DMSO- d_6) ppm: 1,40 (9H, s), 1,55–2,00 (2H, m), 2,50–2,65 (1H, m), 2,75–2,90 (1H, m), 2,90–3,50 (4H, m), 3,60–3,90 (3H, m). IR spektrum: ν (liq.) cm^{-1} : 1700.
24		tmavě zelená tekutina NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 1,15 (2H, brs), 1,45 (9H, s), 1,85–2,00 (2H, m), 2,00–2,20 (2H, m), 2,30–2,50 (2H, m), 2,60–2,95 (4H, m), 3,40–3,60 (2H, m), 4,46 (1H, brs). IR spektrum: ν (liq.) cm^{-1} : 3332, 1692.
25		bezbarvá tekutina NMR spektrum δ (DMSO- d_6) ppm: 1,39 (9H, s), 1,58–1,66 (1H, m), 1,68–1,90 (5H, m), 2,47 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,13–3,22 (2H, m), 3,68–3,76 (1H, m). IR spektrum: ν (liq.) cm^{-1} : 2972, 2876, 1696. specifická otáčivost [α] _D ²⁰ : -54,3° (c=0,1, DMSO)

20 Referenční příklad 26

5,7-dichlor-6-nitrothieno[3,2-b]pyridin

Směs 24,8 g 4,5-dihydro-7-hydroxy-6-nitrothieno[3,2-b]pyridin-5-onu a 87 oxichloridu fosforu se míchá 24 hodin při 60 °C. Pak se reakční roztok zahustí a zbytek se rozpustí ve směsi dichlormethanu a methanolu (1:1) a pak se roztok vlije do vody. Nerozpustné podíly se odfiltrují a oddělí se organická vrstva. Vodná vrstva se dále extrahuje směsí dichlormethanu a methanolu (10:1). Spojené organické podíly se vysuší a odpařením rozpouštědla ve vakuu se získají hnědé krystaly. Získané hnědé krystaly se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím ethylacetátu-hexanu (1:3) jako elučního prostředku a získá se 10,6 světle hnědých krystalů.

30 Rekrystalizací z hexanu se získají hnědé krystaly o teplotě tání do 96 do 97 °C.

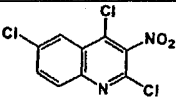
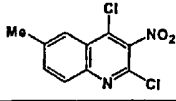
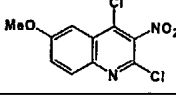
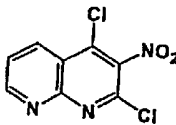
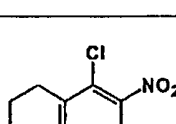
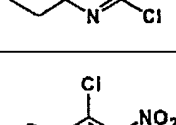
NMR spektrum δ (CDCl_3) ppm: 7,61 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=5,5$ Hz).

IR spektrum: ν (KBr) cm^{-1} : 1540, 1368.

Hmotnostní spektrum m/z : 248, 250, 252, (M^+ , 9:6:1)

5

Následující sloučeniny podle referenčních příkladů 27 až 32 se připraví způsobem podle referenčního příkladu 26.

Ref. příklad		fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
27		bezbarvé krystaly (MeOH-Et ₂ O) NMR spektrum δ (CDCl_3) ppm: 7,87 (1H, dd, $J=9,2, 5$ Hz), 8,06 (1H, d, $J=9$ Hz), 8,24 (1H, d, $J=2,5$ Hz).
28		hnědé krystaly NMR spektrum δ (DMSO- <i>d</i> ₆) ppm: 2,62 (3H, s), 7,78 (1H, dd, $J=9,2$ Hz), 7,96 (1H, d, $J=2$ Hz), 8,05 (1H, d, $J=9$ Hz),
29		světle hnědé krystaly NMR spektrum δ (CDCl_3) ppm: 4,01 (3H, s), 7,42 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 7,55 (1H, dd, $J=9, 2,5$ Hz), 7,99 (1H, d, $J=9$ Hz)
30		žluté krystaly (iso-PrOH) t.t. 182–183 °C Elementární analýza pro C ₈ H ₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ : vypočteno %: C, 39,37; H, 1,24; N, 17,22 nalezeno %: C, 39,37; H, 1,02; N, 17,25
31		světle hnědé destičky (hexan) t.t. 64–64,5 °C Elementární analýza pro C ₉ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ : vypočteno %: C, 43,75; H, 3,26; N 11,34 nalezeno %: C 43,77; H, 3,02; N, 11,44
32		světle žluté destičky (hexan) t.t. 94,5–95,5 ;C Elementární analýza pro C ₈ H ₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ : vypočteno %: C, 41,23; H, 2,59; N, 12,02 nalezeno %: C 41,12; H, 2,64; N, 12,01

10 Referenční příklad 33

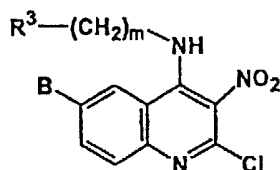
2-chlor-3-nitro-4-[2-(N-trifenylnmethyl-4-piperidyl)ethylamino]chinolin

15 K roztoku 22,6 g 2,4-dichlor-3-nitrochinolinu a 13,0 ml triethylaminu v 60 ml N,N-dimethylformamidu se přidá po kapkách za chlazení ledem roztok 23,0 g 4-(2-aminoethyl)-N-trifenylnmethylpiperidinu v 40 ml N,N-dimethylformamidu. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. K reakční směsi se pak přidá po kapkách ethylacetát a voda. Vysrážené krystaly se odfiltrují a postupně se promyjí ethylacetátem a diethyletherem s výtěžkem 26,9 g žlutých krystalů.

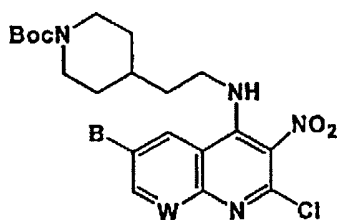
20 Rekrystalizací ze směsi N,N-dimethylformamidu a ethylacetátu se získají žluté krystaly o teplotě tání od 223,5 do 231 °C (za rozkladu).

Elementární analýza pro C₃₅H₃₃ClN₄O₂:
vypočteno %: C, 72,84; H, 5,76; N, 9,71
25 nalezeno %: C, 72,64; H, 5,80; N, 9,82

Sloučenina podle referenčních příkladů 34 až 60 se připraví způsobem podle referenčního příkladu 33

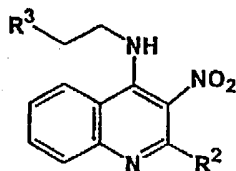


Ref.př.	B	R ³	m	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
34	Cl		2	žluté krystaly (CH ₂ Cl ₂ -iso-Pr ₂ O), t.t. 196,5–199,5 °C (rozklad) Elementární analýza pro C ₃₅ H ₃₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 68,74; H, 5,27; N, 9,16; nalezeno %: C, 68,47; H, 5,31; N, 9,18
35	H		1	žluté krystaly (MeOH-THF), t.t. 214,5–225 °C (rozklad) Elementární analýza pro C ₃₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 72,52; H, 5,55; N, 9,95; nalezeno %: C, 72,54; H, 5,62; N, 9,82
36	H		3	žluté krystaly (MeOH-iso-Pr ₂ O), t.t. 176,5–183 °C (rozklad) Elementární analýza pro C ₃₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ : vypočteno % C: 73,14; H, 5,97; N, 9,48; nalezeno %: C 73,33; H, 6,04; N, 9,36
37	H		2	žluté krystaly (MeOH), t.t. 128,5–129,5 °C (rozklad) Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 65,01; H, 5,93; N 13,19; nalezeno %: C, 64,96; H, 6,03; N, 13,27;
38	H		0	žluté krystaly (AcOEt), t.t. 199–202 °C (rozklad) Elementární analýza pro C ₁₉ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ : vypočteno %: C, 56,09; H, 5,70; N, 13,77; nalezeno %: C, 56,04; H, 5,69; N, 13,77

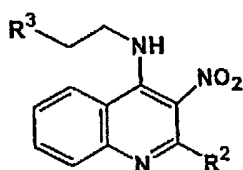


Ref. př.	B	W	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
39	Cl	CH	žluté krystaly (MeOH), t.t. 189,5–190,5 °C Elementární analýza pro C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₄ : vypočteno %: C, 53,74; H, 5,88; N 11,94; nalezeno %: C, 53,61; H, 5,55; N 11,67;
40	Me	CH	žlutooranžové krystaly (MeOH) t.t. 185–186 °C Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₉ ClN ₄ O ₄ : vypočteno %: C, 58,86; H, 6,51; N, 12,48; nalezeno %: C, 58,72; H, 6,60; N, 12,39;
41	MeO	CH	žlutooranžové krystaly (MeOH) t.t. 18,5–184,5 °C Elementární analýza pro C ₂₂ H ₂₉ ClN ₄ O ₅ : vypočteno %: C, 56,83; H, 6,29; N, 12,05; nalezeno %: C, 56,90; H, 6,34; N, 12,05;

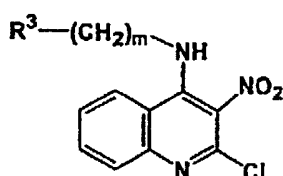
42	H	N	žluté krystaly (AcOEt–Et ₂ O), t.t. 157,5–161 °C (rozklad) Elementární analýza pro C ₂₀ H ₂₆ ClN ₅ O ₄ : vypočteno %: C, 55,11; H, 6,01; N, 16,07; nalezeno %: C, 55,18; H, 6,10; N, 15,86
----	---	---	---





43	Cl		žluté krystaly (AcOEt–iso–Pr ₂ O), t.t. 133 až 134 °C Elementární analýza pro C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ O ₄ : vypočteno %: C, 57,99; H, 6,26; N, 12,88; nalezeno %: C, 57,99; H, 6,34; N, 12,85;
44	Me		žluté krystaly (EtOH), t.t. 138–138,5 °C Elementární analýza pro C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₄ : vypočteno %: C, 63,75; H, 7,30; N, 13,52; nalezeno %: C, 63,70; H, 7,49; N, 13,44;
45	Cl		žluté jehličky (AcOEt–heptan) t.t. 138,5–140 °C Elementární analýza pro C ₂₁ H ₂₇ N ₄ O ₄ : vypočteno %: C, 57,99; H, 6,26; N, 12,88; nalezeno %: C, 58,04; H, 6,27; N, 12,87;
46	Cl		žluté krystaly (iso–Pr ₂ O) t.t. 121–122,5 °C Elementární analýza pro C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ O ₄ : vypočteno %: C, 57,99; H, 6,26; N, 12,88; nalezeno %: C, 58,04; H, 6,32; N, 12,82
47	Cl		žlutá prizmata (MeOH–iso–Pr ₂ O), t.t. 155–157 °C Elementární analýza pro C ₂₀ H ₂₆ ClN ₅ O ₄ : vypočteno %: C, 55,11; H, 6,01; N, 16,07; nalezeno %: C, 54,92; H, 5,89; N, 16,00;

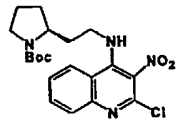
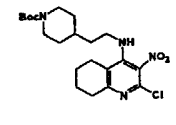
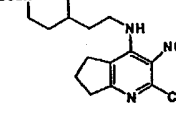
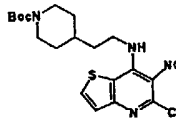


Ref. př.	B	W	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
48	Cl		žluté krystaly (MeOH), t.t. 176,5–177,5 °C Elementární analýza pro C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₅ : vypočteno %: C, 54,98; H, 5,77; N 12,82; nalezeno %: C, 54,85; H, 5,76; N, 12,86;
49	Cl		žluté jehličky (AcOEt–iso–Pr ₂ O) t.t. 150–150,5 °C Elementární analýza pro C ₂₁ H ₂₈ ClN ₅ O ₄ : vypočteno %: C, 56,06; H, 6,27; N, 15,57; nalezeno %: C, 55,92; H, 6,19; N, 15,59;
50	Me		žluté krystaly (AcOEt) t.t. 151–151,5 °C Elementární analýza pro C ₂₂ H ₃₁ N ₅ O ₄ : vypočteno %: C, 61,52; H, 7,27; N, 16,31; nalezeno %: C, 61,33; H, 7,14; N, 16,29;
51	Cl		jemně žluté jehličky (AcOEt–iso–Pr ₂ O) t.t. 119,5–123 °C Elementární analýza pro C ₁₈ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ :1/4 H ₂ O vypočteno %: C, 54,41; H, 5,45; N, 14,10; nalezeno %: C, 54,60; H, 5,45; N, 14,19;



Ref. př.	R ²	m	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
52	Me 	2	žluté prizmata (AcOEt–heptan) t.t. 121–123 °C Elementární analýza pro C ₁₆ H ₁₉ ClN ₄ O ₃ : vypočteno %: C, 54,78; H, 5,46; N, 15,97; nalezeno %: C, 54,70; H, 5,51; N, 15,93;
53		2	žluté krystaly (MeOH) t.t. 123–124 °C Elementární analýza pro C ₁₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₃ : vypočteno %: C, 53,50; H, 5,09; N, 16,64; nalezeno %: C, 53,44; H, 4,94; N, 16,60;
54		3	žlutohnědé krystaly (MeOH) t.t. 163–164 °C Elementární analýza pro C ₁₆ H ₁₉ ClN ₄ O ₃ : vypočteno %: C, 54,78; H, 5,46; N, 15,97; nalezeno %: C, 54,79; H, 5,36; H, 15,95;

55		2	žlutohnědé krystaly (MeOH) t.t. 145–146 °C Elementární analýza pro C ₁₆ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 57,40; H, 5,72; N, 16,73; nalezeno %: C, 57,23; H, 5,75; N, 16,74;
56		2	žluté krystaly (iso-Pr ₂ O) t.t. 102,5–103 °C Elementární analýza pro C ₁₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 56,16; H, 5,34; N, 17,47; nalezeno %: C, 56,14; H, 5,37; H, 17,41;

Ref. př.		Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
57		žlutá prizmata (iso-Pr ₂ -heptan) t.t. 96–98 °C Elementární analýza pro C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ : vypočteno %: C, 57,07; H, 5,99; N, 13,31; nalezeno %: C, 57,04; H, 5,92; N, 13,26; Specifická otáčivost [α] _D ²⁰ : -97,3° (c= 0,1, DMSO)
58		světle žluté krystaly (MeOH) t.t. 135–135,5 °C Elementární analýza pro C ₂₁ H ₃₁ ClN ₄ O ₄ : vypočteno %: C, 57,46; H, 7,12; N 12,76; nalezeno %: C, 57,33; H 7,15; N 12,74;
59		červená tekutina NMR spektrum δ (DMSO-d ₆) ppm: 0,98 (2H, q, J=12,5 Hz), 1,20–1,30 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,59 (2H, d, J=12,5 Hz), 2,04 (2H, q, J=8 Hz), 2,60–2,72 (4H, m), 2,79 (2H, t, J=8 Hz), 2,93 (2H, t, J=8 Hz), 3,21 (2h, q, J=6,5 Hz), 3,89 (2H, d, J=12,5 Hz), 6,52 (1H, t, J=6,5 Hz). IR v (liq.) cm ⁻¹ : 1688, 1526, 1366
60		oranžové krystaly (iso-PrOH) t.t. 148,5–150 °C Elementární analýza pro C ₁₉ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ S: vypočteno %: C, 51,75; H, 5,71; N, 12,71; nalezeno %: C, 51,64; H, 5,80; N, 12,69;

Referenční příklad 61

5

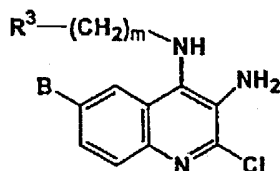
3-amino-2-chlor-4-[2-(N-trifenylmethyl-4-piperidyl)ethylamino]chinolin

10 K roztoku 6,56 g hexahydrátu chloridu nikelnatého v 22,3 ml methanolu a 100 ml tetrahydrofuranu se přidá po částech za chlazení ledem tetrahydroboritan sodný a pak se ke směsi přidá suspenze 31,9 g 2-chlor-3-nitro-4-[2-(N-trifenylmethyl-4-piperidyl)ethylamino]chinolinu v 300 ml tetrahydrofuranu. Pak se postupně po částech přidá 8,35 g tetrahydrofuranu. Pak se postupně po částech přidá 8,35 g tetrahydroboritanu sodného rozdělených do čtyř dávek a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Pak se reakční směs spojí s 50 ml vody, nerozpuštěné podíly se odfiltrují a extrakt se zahustí. Zbytek se spojí s vodou a extrahuje se ethylacetátem.

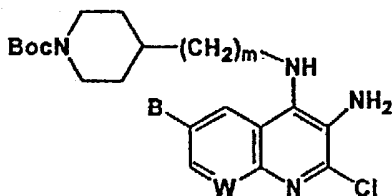
15 Extrakt se pak postupně promyje vodou a nasyceným solným roztokem, vysuší se a potom se rozpuštědlo odpaří. Získaná bledě zelená tekutina se nechá ztuhnout přidávkem směsi ethylacetátu a diizopropyletheru a pevný podíl se pak postupně promyje izopropanolem a diizopropyletherem a získá se tak 20,1 g bledě zelených krystalů. Rekrystalizací z izopropanolu se získají bledě zelené krystaly o teplotě tání od 116 do 121 °C.

Elementární analýza pro $C_{35}H_{35}ClN_4$:
 vypočteno %: C, 76,83; H, 6,45; N, 10,24;
 nalezeno %: C, 76,74; H, 6,54; N, 10,17

- 5 Sloučeniny podle referenčních příkladů 62 až 88 se připraví způsobem podle referenčního příkladu 61.

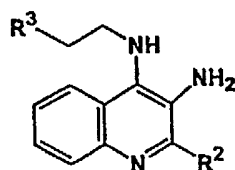


Ref. př.	B	R ³	m	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
62	Cl		2	bezbarvé krystaly (EtOH), t.t. 197–198,5 °C Elementární analýza pro $C_{35}H_{34}Cl_2N_4$: vypočteno %: C, 72,28; H, 5,89; N, 9,63; nalezeno %: C, 72,45; H, 6,17; N, 9,34
63	H		1	hnědá tekutina, NMR spektrum δ (DMSO- d_6) ppm: 1,20–1,45 (3H, m), 1,49 (2H, q, J=11,5 z), 1,72 (2H, d, J=11,5 Hz), 3,18 (2H, t, J=7 Hz), 4,89 (2H, s), 5,09 (1H, t, J=7 Hz), 7,14 (3H, t, J=7,5 Hz), 7,27 (6H, t, J=7,5 Hz), 7,35–7,45 (8H, m), 7,66 (1H, d, J=8 Hz), 7,99 (1H, d, J=8 Hz). IR v (liq.) cm^{-1} : 3356, 3056
64	H		3	bezbarvé krystaly (iso-Pr ₂ O) t.t. 149–158 °C Elementární analýza pro $C_{36}H_{37}ClN_4$: vypočteno %: C, 77,05; H, 6,65; N, 9,98; nalezeno %: C, 76,93; H, 6,81; N, 9,97
65	H		2	hnědá tekutina, NMR spektrum δ (DMSO- d_6) ppm: 1,20–1,50 (3H, m), 1,60 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,66 (2H, d, J=11 Hz), 1,94 (2H, t, J=11 Hz), 2,88 (2H, d, J=11 Hz), 3,27 (2H, q, J=7,5 Hz), 3,49 (2H, s), 3,79 (1H, t, J=7,4 Hz), 4,06 (2H, brs), 7,20–7,35 (5H, m), 7,45 (1H, td, J=8, 1,5 Hz), 7,49 (1H, td, J=8, 1,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J=8, 1,5 Hz), 7,89 (1H, dd, J=8, 1,5 Hz). IR v (liq.) cm^{-1} : 3360 Hmotnostní spektrum m/z: 394, 396 (M^+ , 3:1)

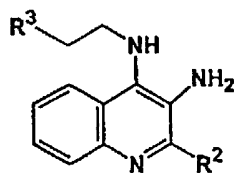


Ref. př.	B	W	m	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
66	H	CH	0	bezbarvé krystaly (AcOEt–iso-Pr ₂ O), t.t. 167–167,5 °C Elementární analýza pro $C_{19}H_{25}ClN_4O_2$: vypočteno %: C, 60,55; H, 6,69; N, 14,87; nalezeno %: C, 60,47; H, 6,83; N, 14,81;

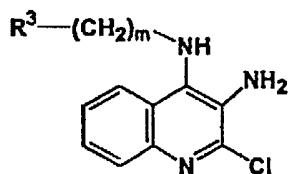
67	Cl	CH	2	bezbarvé krystaly (iso-Pr ₂ O), t.t. 154–155,5 °C Elementární analýza pro C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 57,40; H, 6,42; N, 12,75; nalezeno %: C, 57,31; H, 6,37; N, 12,69;
68	Me	CH	2	bezbarvé krystaly (iso-Pr ₂ O), t.t. 129–129,5 °C Elementární analýza pro C ₂₂ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 63,07; H, 7,46; N, 13,37; nalezeno %: C, 63,02; H, 7,56; N, 13,33;
69	MeO	CH	2	bezbarvé krystaly (iso-Pr ₂ O), t.t. 140,5–141 °C Elementární analýza pro C ₂₂ H ₃₁ ClN ₄ O ₃ : vypočteno %: C, 60,75; H, 7,18; N, 12,8; nalezeno %: C, 60,61; H, 7,17; N, 12,81;
70	H	N	2	hnědá tekutina, NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 1,14 (2H, qd, J=12,3 Hz), 1,40–1,48 (11H, m), 1,50–1,70 (5H, m), 2,67 (2H, t, J=12 Hz), 3,40 (2H, t, J=7,5 Hz), 4,07 (3H, brs), 7,39 (1H, dd, J=8,5, 4,5 Hz), 8,29 (1H, dd, J=8,5, 2 Hz), 8,91 (1H, dd, J=4,5, 2 Hz), IR v (liq.) cm ⁻¹ : 3344, 2928, 1694 Hmotnostní spektrum m/z: 405, 407, (M ⁺ , 3:1)



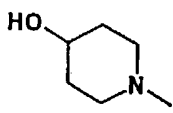
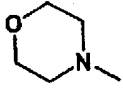
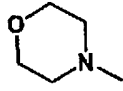
Ref. př.	R ²	R ³	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
71	Cl		bezbarvé krystaly (AcOEt–iso-Pr ₂ O) t.t. 115,5–116 °C Elementární analýza pro C ₂₁ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 62,29; H, 7,22; N, 13,84; nalezeno %: C, 61,99; H, 7,28; N, 13,73;
72	Me		bezbarvé krystaly (iso-Pr ₂ O) t.t. 132,5–134,5 °C Elementární analýza pro C ₂₂ H ₃₂ N ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 68,72; H, 8,39; N, 14,57; nalezeno %: C, 68,65; H, 8,65; N, 14,48;
73	Cl		bezbarvá prizmata (iso-Pr ₂ O–heptan) t.t. 108–110 °C Elementární analýza pro C ₂₁ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 62,29; H, 7,22; N, 13,84; nalezeno %: C, 62,18; H, 7,42; N, 13,81;
74	Cl		bezbarvé krystaly (iso-Pr ₂ O) t.t. 104–106 °C Elementární analýza pro C ₂₁ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 62,29; H, 7,22; N, 13,84; nalezeno %: C, 62,11; H, 7,35; N, 13,79;
75	Cl		bezbarvá prizmata (AcOEt–iso-Pr ₂ O) t.t. 128–128,5 °C Elementární analýza pro C ₂₀ H ₂₈ ClN ₅ O ₂ : vypočteno %: C, 59,18; H, 6,95; N, 17,25; nalezeno %: C, 59,16; H, 6,84; N, 17,15;

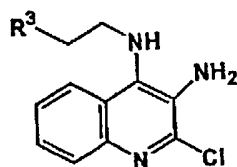


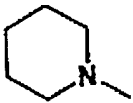
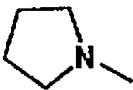
Ref. př.	R ²	R ³	Fyzikální vlastnosti (rozpouštědlo pro rekrystalizaci)
76	Cl		zelená tekutina NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 1,47 (9H, s), 1,78 (2H, q, J=6 Hz), 2,69 (1H, brs), 2,99 (1H, brs), 3,30–3,40 (1H, m), 3,50–3,55 (1H, m), 3,55–3,70 (2H, m), 3,75–4,05 (3H, m), 4,27 (2H, brs), 7,40–7,50 (2H, m), 7,80 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,90 (1H, d, J=7,5 Hz). IR v (liq.) cm ⁻¹ : 3356, 1696. Hmotnostní spektrum m/z: 406, 408 (M ⁺ , 3:1)
77	Cl		hnědá tekutina NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 1,40–1,55 (2H, m), 1,46 (9H, s), 2,00–2,05 (2H, m), 2,15–2,25 (2H, m), 2,45 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,80–2,90 (2H, m), 3,35 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,53 (1H, brs), 4,34 (1H, brs), 4,49 (1H, brs), 7,40–7,50 (2H, m), 7,85–7,90 (2H, m). IR v (liq.) cm ⁻¹ : 3356, 1694 Hmotnostní spektrum m/z: 419, 421 (M ⁺ , 3:1)
78	Me		zelená tekutina NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 1,40–1,60 (2H, m), 1,46 (9H, s), 2,00–2,10 (2H, m), 2,10–2,25 (2H, m), 2,46 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,64 (3H, s), 2,85–2,90 (2H, m), 3,25 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,54 (1H, brs), 4,13 (2H, brs), 4,49 (1H, brs), 7,39 (1H, t, J=8,5 Hz), 7,44 (1H, t, J=8,5 Hz), 7,89 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,91 (1H, d, J=8,5 Hz). IR v (liq.) cm ⁻¹ : 3352, 1704 Hmotnostní spektrum m/z: 399 (M ⁺ , 3:1)



Ref. př.	R ³	m	Fyzikální vlastnosti (rozpouštědlo pro rekrystalizaci)
79		2	bezbarvé destičky (AcOEt–iso–Pr ₂ O) t.t. 104–105 °C Elementární analýza pro C ₂₀ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 61,45; H, 6,96; N, 14,33; nalezeno %: C, 61,49; H, 6,81; N, 14,35; Specifická otáčivost: [α] _D ²⁰ : –20,9° (c=0,1, DMSO)
80		2	bezbarvé krystaly (iso–Pr ₂ O) t.t. 96,5–99 °C Elementární analýza pro C ₁₈ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 59,58; H, 6,39; N, 15,44; nalezeno %: C, 59,30; H, 6,67; N, 15,30;

81		2	bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 126–128 °C Elementární analýza pro C ₁₆ H ₂₁ ClN ₄ O: vypočteno %: C, 59,90; H, 6,60; N, 17,46; nalezeno %: C, 59,71; H, 6,87; N, 17,32;
82		2	nažloutlá hnědá tekutina NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 2,49 (2H, t, J=5 Hz), 2,50–2,60 (4H, m), 3,30–3,40 (2H, m), 3,75–3,85 (4H, m), 4,39 (1H, brs), 4,50 (2H, brs), 7,40 (1H, td, J=8,5, 1 Hz), 7,48 (1H, td, J=8,5, 1 Hz), 7,89 (1H, dd, J=8,5, 1 Hz), 7,91 (1H, dd, J=8,5, 1 Hz). IR v (liq.) cm ⁻¹ : 3348
83		3	nažloutlá hnědá tekutina NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 1,89 (2H, pentaplet, J=6 Hz), 2,45–2,60 (4H, m), 2,63 (2H, t, J=6 Hz), 3,30 (2H, t, J=6 Hz), 3,78 (4H, t, J=4,5 Hz), 4,50 (3H, brs), 7,44 (1H, td, J=7,5, 1 Hz), 7,47 (1H, td, J=7,5, 1 Hz), 7,83 (1H, dd, J=7,5, 1 Hz), 7,90 (1H, dd, J=7,5, 1 Hz). IR v (liq.) cm ⁻¹ : 3344 Hmotnostní spektrum m/z: 320, 322 (M ⁺ , 3:1)



Ref. př.	R ³	Fyzikální vlastnosti
84		nalezená hnědá tekutina NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 1,45–1,60 (2H, m), 1,60–1,70 (4H, m), 2,35–2,60 (4H, m), 2,39 (2H, t, J=5 Hz), 3,37 (2H, t, J=5 Hz), 4,31 (1H, brs), 4,67 (2H, brs), 7,44 (1H, td, J=7,1 Hz), 7,47 (1H, td, J=7,1 Hz), 7,87 (1H, dd, J=7,1 Hz), 7,94 (1H, dd, J=7,1 Hz). IR v (liq.) cm ⁻¹ : 3432, 3340. Hmotnostní spektrum m/z: 304, 306 (M ⁺ , 3:1)
85		tmavě hnědá tekutina NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 1,80–1,90 (4H, m), 2,57 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,60–2,70 (4H, m), 3,40 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,27 (3H, brs), 7,43 (1H, td, J=7,5, 2 Hz), 7,46 (1H, td, J=7,5, 2 Hz), 7,87 (1H, dd, J=7,5, 2 Hz), 7,93 (1H, dd, J=7,5, 2 Hz). v (liq.) cm ⁻¹ : 3436, 3348. Hmotnostní spektrum m/z: 290, 292 (M ⁺ , 3:1)

Ref. př.		Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
86		bezbarvé krystaly (iso-Pr ₂ O) t.t. 130,5–131,5 °C Elementární analýza pro C ₂₁ H ₃₃ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 61,67; H, 8,13; N, 13,70; nalezeno %: C 61,52; H, 8,29; N, 13,65;
87		bezbarvé krystaly (ClCH ₂ CH ₂ Cl-iso-Pr ₂ O) t.t. 141,5–142,5 °C Elementární analýza pro C ₂₀ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 60,82; H, 7,91; N, 14,19; nalezeno %: C, 60,63; H, 7,60; N, 14,03;
88		šedé krystaly (AcOEt) t.t. 130,5–131,5 °C Elementární analýza pro C ₁₉ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ S: vypočteno %: C, 55,53; H, 6,62; N 13,63; nalezeno %: C, 55,54; H, 6,87; N, 13,63

Příklad 1

5 4-chlor-1-[2-(N-trifenylmethyl-4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin

Roztok 19,9 g 3-amino-2-chlor-4-[2-(N-trifenylmethyl-4-piperidyl)ethylamino]chinolinu, 24,1 ml ethylformiátu a 0,68 g kyseliny p-toluensulfonové v 200 ml toluenu zahřívá 6 hodin při teplotě zpětného toku. Po ochlazení se vysrážené krystaly odfiltrují a promytím diizopropyl-etherem se získá 16,4 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací z methanolu a tetrahydrofuranu se získá bezbarvé krystaly o teplotě tání od 229 do 234,5 °C (za rozkladu).

Elementární analýza pro C₃₆H₃₃ClN₄:
vypočteno %: C, 77,61; H, 5,97; N, 10,06;
nalezeno %: C 77,50; H, 5,98; N, 9,95

Příklad 2

20 4-chlor-2-trifluormethyl-1-[2-(N-trifenylmethyl-4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin

K roztoku 2,50 g 3-amino-2-chlor-4-[2-(N-trifenylmethyl-4-piperidyl)ethylamino]chinolinu a 0,76 ml triethylaminu v 60 ml vysušeného tetrahydrofuranu se přidá za chlazení ledem a po kapkách roztok 0,63 g anhydridu kyseliny trifluorocetové v 40 ml vysušeného tetrahydrofuranu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo z reakční směsi odpaří, ke zbytku se přidá voda a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a provede se extrakce ethylacetátem. Extrakt se postupně promyje vodou a nasyceným solným roztokem, vysuší se a potom se rozpouštědlo odpaří. Roztok obsahující 3,03 g získané bledě žluté pevné hmoty a 0,30 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové ve 100 ml toluenu se zahřívá při teplotě zpětného toku 20 hodin. Pak se rozpouštědlo odpaří a zbytek se spojí s methanolem a acetonem. Vysrážené krystaly se odfiltrují a získá 1,79 g bezbarvých krystalů.

NMR spektrum δ (DMSO-d₆) ppm: 1,35–1,55 (3H, m), 1,59 (2H, q, J=111 Hz), 1,77 (2H, d, J = 1 Hz), 1,80–1,90 (2H, m), 2,98 (2H, brs), 4,75 (2H, t, J=8,5 Hz), 7,17 (3H, t, J=8 Hz), 7,30 (6H, t, J=8 Hz), 7,41 (6H, brs), 7,84 (1H, td, J=7,5, 2 Hz), 7,87 (1H, td, J=7,5, 2 Hz), 8,16 (1H, dd, J=7,5, 2 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 7,5, 2 Hz).

Příklad 3

Terc.butyl-4-[2-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-1-piperidin-karboxylát

5

Roztok 0,65 g terc.butyl-4-[2-[(3-amino-2-methylchinolin-4-yl)amino]ethyl]-1-piperidin-karboxylátu, 0,29 g benzaldehydu a 0,08 g 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinonu v 5 ml tetrahydrofuranu se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se pak spojí s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se pak postupně promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem, vysuší se, a rozpouštědlo se odpaří a získá se tak červenavě hnědá tekutina. Získaná tekutina se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím směsi ethylacetátu-heptanu (1:1) jako elučního prostředku a promytím diizopropyletherem se získá 0,55 g bezbarvé pevné hmoty. Rekrystalizací z diizopropyletheru se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání od 146 do 146,5 °C.

15

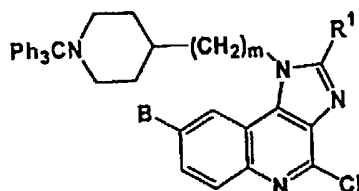
Elementární analýza pro $C_{29}H_{34}N_2O_2$:

vypočteno %: C, 74,01; H, 7,28; N, 11,91;

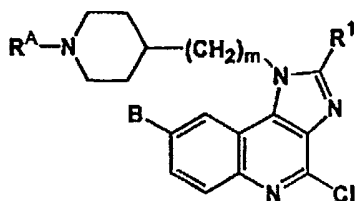
nalezeno %: C, 73,95; H, 7,54; N, 11,84.

20

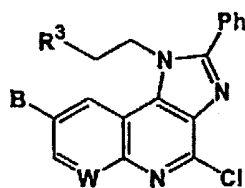
Sloučeniny podle příkladů 4 až 72 se připraví způsoby popsányými v příkladech 1 až 3.



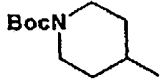
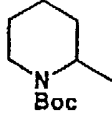
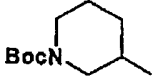
Př.	R ¹	B	m	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
4	H	H	1	bezbarvé krystaly (MeOH), t.t. 232–239 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro $C_{35}H_{31}ClN_4$: vypočteno %: C, 77,40; H, 5,75; N, 10,32; nalezeno %: C, 77,35; H, 5,79; N, 10,19;
5	Ph	H	1	bledě žluté krystaly (MeOH), t.t. 165–168 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro $C_{41}H_{35}ClN_4$: vypočteno %: C, 79,53; H, 5,70; N, 9,05; nalezeno %: C, 79,29; H, 5,74; N, 9,05;
6	H	Cl	2	bezbarvé krystaly (MeOH), t.t. 266–268 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro $C_{36}H_{32}Cl_2N_4$: vypočteno %: C, 73,09; H, 5,45; N, 9,47; nalezeno %: C, 73,15; H, 5,54; N, 9,41;
7	Ph	H	2	bledě žluté krystaly (CH_2Cl_2 -EtOH) t.t. 246,5–249 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro $C_{42}H_{37}ClN_4$: vypočteno %: C, 79,66; H, 5,89; N, 8,85; nalezeno %: C, 79,55; H, 6,12; N, 8,71;
8	Ph	H	3	bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 227,5–231 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro $C_{43}H_{39}ClN_4 \cdot 1/4H_2O$: vypočteno %: C, 79,24; H, 6,11; N, 8,60; nalezeno %: C, 79,26; H, 6,09; N, 8,55;

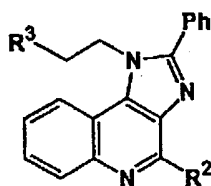


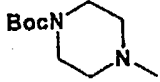
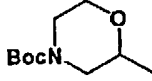
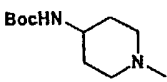
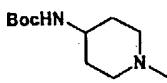
Př.	R ¹	B	R ^A	m	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
9	H	H	Bn	2	bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 124,5–125 °C Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ : vypočteno %: C, 71,19; H, 6,22; N, 13,84; nalezeno %: C, 71,22; H, 5,97; N, 13,79;
10	Ph	H	Boc	0	bezbarvé krystaly (AcOEt–MeOH) t.t. 250–255 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 67,45; H, 5,85; N, 12,10; nalezeno %: C, 67,42; H, 5,88; N, 12,02
11	H	H	Boc	2	bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 188–189 °C Elementární analýza pro C ₂₂ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 63,68; H, 6,56; N, 13,50; nalezeno %: C, 63,45; H, 6,60; N, 13,40
12	Ph	Cl	Boc	2	bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 192–193 °C Elementární analýza pro C ₂₈ H ₃₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 64,00; H, 5,75; N, 10,66; nalezeno %: C, 64,04; H, 5,59; N, 10,61
13	Ph	Me	Boc	2	bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 182,5–183,5 °C Elementární analýza pro C ₂₉ H ₃₃ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 68,97; H, 6,59; N, 11,09; nalezeno %: C, 68,91; H, 6,41; N, 11,06

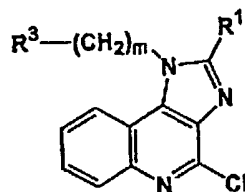


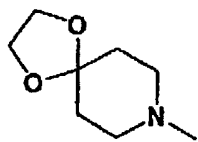
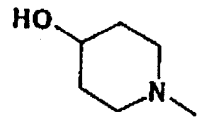
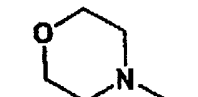
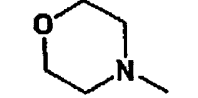
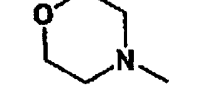
Př.	B	R ³	W	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
14	MeO		CH	bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 188,5–189,5 °C Elementární analýza pro C ₂₉ H ₃₃ ClN ₄ O ₃ : vypočteno %: C, 66,85; H, 6,38; N, 10,75; nalezeno %: C, 66,70; H, 6,42; N, 10,70
15	H		A	bezbarvé krystaly (MeOH) t.t. 225,5–227,5 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro C ₂₇ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ : vypočteno %: C, 65,91; H, 6,15; N, 14,23; nalezeno %: C, 65,85; H, 6,21; N, 14,21

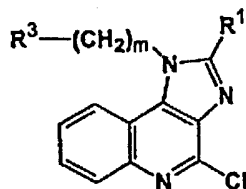
16	H		CH	bezbarvé krystaly (AcOEt–heptan) t.t. 159–161 °C Elementární analýza pro C ₂₈ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 68,49; H, 6,36; N, 11,41; nalezeno %: C, 68,36; H, 6,27; N, 11,37
17	H		CH	bezbarvé krystaly (AcOEt–iso–Pr ₂ O) t.t. 154,5–156 °C Elementární analýza pro C ₂₈ H ₃₁ ClN ₄ O: vypočteno %: C, 68,49; H, 6,36; N, 11,41; nalezeno %: C, 68,59; H, 6,15; N, 11,38
18	H		CH	bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 166,5–167,5 °C Elementární analýza pro C ₂₈ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 68,49; H, 6,36; N, 11,41; nalezeno %: C, 68,50; H, 6,43; N, 11,32

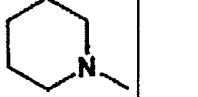
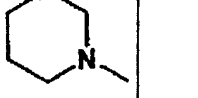
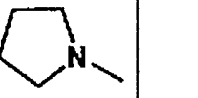



Př.	R ²	R ³	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
19	Cl		bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 186,5–187,5 °C Elementární analýza pro C ₂₇ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ : vypočteno %: C, 65,91; H, 6,15; N, 14,23; nalezeno %: C, 65,97; H, 6,31; N, 14,18
20	Cl		bezbarvé krystaly (MeOH) t.t. 195,5–196,5 °C Elementární analýza pro C ₂₇ H ₂₉ ClN ₄ O ₃ : vypočteno %: C, 65,78; H, 5,93; N, 11,36; nalezeno %: C, 65,73; H, 5,86; N, 11,38
21	Cl		bezbarvé krystaly (AcOE–iso–Pr ₂ O) t.t. 191,5–192 °C Elementární analýza pro C ₂₈ H ₃₂ ClN ₅ O ₂ : vypočteno %: C, 66,46; H, 6,37; N, 13,84; nalezeno %: C, 66,42; H, 6,33; N, 13,69
22	Me		bezbarvé krystaly (AcOEt–iso–Pr ₂ O) t.t. 164,5–165 °C Elementární analýza pro C ₂₉ H ₃₅ N ₅ O ₂ : vypočteno %: C, 71,72; H, 7,26; N, 14,42; nalezeno %: C, 71,40; H, 7,24; N, 14,28

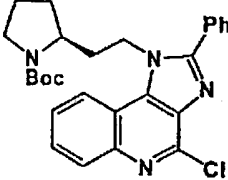
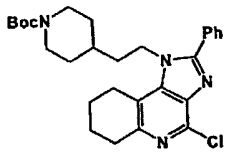
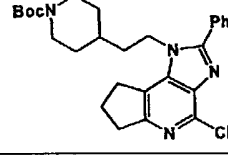
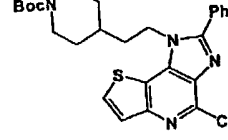


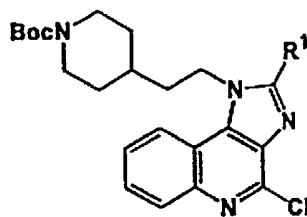
Př.	R ¹	R ³	m	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
23	Ph		2	bezbarvé krystaly (AcOEt–iso–Pr ₂ O) t.t. 185–188 °C Elementární analýza pro C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 66,88; H, 5,61; N, 12,48; nalezeno %: C, 66,59; H, 5,63; N, 12,45
24	Ph		2	bezbarvé krystaly (iso–PrOH) t.t. 164–170 °C Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O: vypočteno %: C, 67,89; H, 5,70; N, 13,77; nalezeno %: C, 67,62; H, 5,71; N, 13,63
25	Ph		2	bledé, nažloutlo hnědé krystaly (AcOEt) t.t. 182–183 °C Elementární analýza pro C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O.1/4H ₂ O: vypočteno %: C, 66,49; H, 5,45; N, 14,10; nalezeno %: C, 66,26; H, 5,50; N, 14,03
26	H		3	bledě hnědé krystaly (AcOEt) t.t. 130,5–131,5 °C Elementární analýza pro C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ O: vypočteno %: C, 61,72; H, 5,79; N, 16,94; nalezeno %: C, 61,72; H, 5,76; N, 16,90
27	pH		3	bledě hnědé krystaly (MeOH) t.t. 183,5–184,5 °C Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O: vypočteno %: C, 67,89; H, 5,70; N, 13,77; nalezeno %: C, 67,91; H, 5,66; N, 13,80



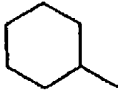
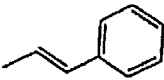
Př.	R ¹	R ³	m	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
28	H		2	bledě hnědé krystaly (iso–Pr ₂ O) t.t. 105–105,5 °C Elementární analýza pro C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ : vypočteno %: C, 64,86; H, 6,08; N, 17,80; nalezeno %: C, 64,83; H, 6,11; N, 17,72
29	Ph		2	bledě hnědé krystaly (MeOH) t.t. 226–227 °C Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ : vypočteno %: C, 70,67; H, 5,93; N, 14,33; nalezeno %: C, 70,44; H, 5,56; N, 14,29
30	H		2	hnědé krystaly t.t. 130,5–131,5 °C NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 1,80–1,90 (4H, m), 2,58–2,76 (4H, m), 3,14–3,22 (2H, m), 4,78–4,91 (2H, m), 7,68 (1H, t, J=6,5 Hz), 7,72 (1H, t, J=6,5 Hz), 8,13 (1H, s), 8,22 (2H, d, J=6,5 Hz). Hmotnostní spektrum m/z: 300, 302 (M ⁺ , 3:1)

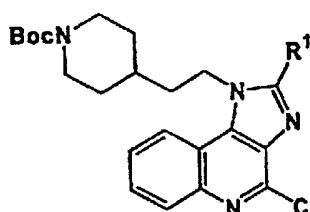
31	Ph		2	bledě hnědé krystaly (MeOH) t.t. 191–192 °C Elementární analýza pro C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ : vypočteno %: C, 70,11; H, 5,62; N, 14,87; nalezeno %: C, 70,00; H, 5,65; N, 14,86
----	----	---	---	--

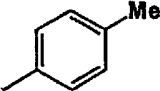
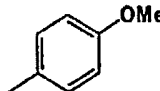
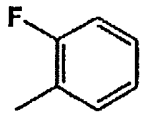
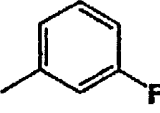
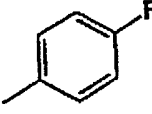
Př.		Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
32		bezbarvá amorfní tuhá hmota NMR spektrum δ (DMSO-d ₆) ppm: 0,99 (3H, brs), 1,32 (3H, brs), 1,68 (2H, brs), 2,13 (1H, brs), 2,49 (9H, s), 4,62–4,72 (2H, m), 7,70–7,67 (3H, m), 7,74–7,82 (4H, m), 8,13 (1H, dd, J=8, 1,5 Hz), 8,42 (1H, d, J=8 Hz), IR spektrum ν (KBr), cm ⁻¹ : 1690 Hmotnostní spektrum m/z: 476, 478 (M ⁺ , 3:1) Specifická rotace: [α] _D ²⁰ : -60,2° (c=0,1, DMSO)
33		bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 215–218 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro C ₂₈ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 67,93; H, 7,13; N, 11,32; nalezeno %: C, 67,70; H, 7,17; N, 11,23
34		bezbarvé krystaly (MeOH–iso–PrOH) t.t. 185–188 °C Elementární analýza pro C ₂₇ H ₃₃ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 67,42; H, 6,91; N, 11,65; nalezeno %: C, 67,31; H, 6,66; N, 11,57
35		hnědé (AcOEt) t.t. 199–200 °C Elementární analýza pro C ₂₆ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ S: vypočteno %: C, 62,83; H, 5,88; N, 11,27; nalezeno %: C, 62,74; H, 5,83; N, 11,16

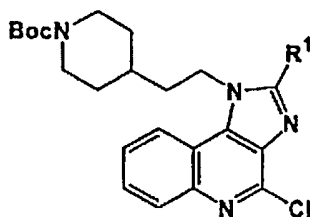


Př.	R ¹	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
36	Me	bledě hnědé krystaly (iso–PrOH) t.t. 202–203 °C Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 64,40; H, 6,81; N, 13,06; nalezeno %: C, 64,39; H, 7,04; N, 12,95
37	n–Bu	bezbarvé krystaly (AeOEt–iso–Pr ₂ O) t.t. 159,5–160,5 °C Elementární analýza pro C ₂₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 66,30; H, 7,49; N, 11,89; nalezeno %: C, 66,16; H, 7,53; N, 11,82

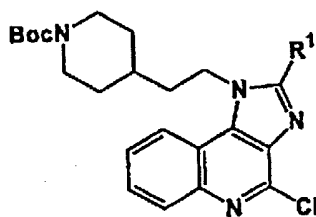
38		bezbarvé krystaly (iso-PrOH) t.t. 174–175 °C Elementární analýza pro C ₂₈ H ₅₃ ·ClN ₄ O ₂ ·1/4H ₂ O: vypočteno %: C, 67,05; H, 7,54; N, 11,17; nalezeno %: C, 67,08; H, 7,47; N, 10,92
39	Bn	bezbarvé krystaly (AcOEt–iso-Pr ₂ O) t.t. 165–165,5 °C Elementární analýza pro C ₂₉ H ₅₃ ·ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 68,97; H, 6,59; N, 11,09; nalezeno %: C, 68,93; H, 6,72; N, 10,99
40		bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 219–220,5 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro C ₃₀ H ₅₃ ·ClN ₄ O ₂ ·1/4H ₂ O: vypočteno %: C, 69,08; H, 6,47; N, 10,74; nalezeno %: C, 69,25; H, 6,41; N, 10,69



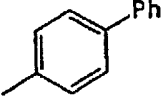
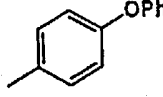
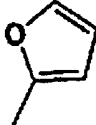
Př.	R ¹	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
41		bezbarvé krystaly (MeOH) t.t. 137–142 °C Elementární analýza pro C ₂₉ H ₅₃ ·ClN ₄ O ₂ ·1/2H ₂ O: vypočteno %: C, 67,76; H, 6,67; N, 10,90; nalezeno %: C, 67,82; H, 6,49; N, 10,92
42		bezbarvé krystaly (MeOH) t.t. 153,5–157 °C Elementární analýza pro C ₂₉ H ₅₃ ·ClN ₄ O ₃ : vypočteno %: C, 66,85; H, 6,38; N, 10,75; nalezeno %: C, 66,84; H, 6,54; N, 10,78
43		bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 160–161 °C Elementární analýza pro C ₂₈ H ₅₀ ClFN ₄ O ₂ ·1/8 H ₂ O: vypočteno %: C, 65,78; H, 5,96; N, 10,96; nalezeno %: C, 65,57+ H, 5,67; N, 10,94
44		bezbarvé jemné jehličky (AcOEt–heptan) t.t. 180–182 °C Elementární analýza pro C ₂₈ H ₅₀ ClFN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 66,07; H, 5,94; N, 11,01; nalezeno %: C, 66,10; H, 5,71; N, 11,06
45		bezbarvé krystaly (AcOEt–iso-Pr ₂ O) t.t. 126–129,5 °C Elementární analýza pro C ₂₈ H ₅₀ ClFN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 66,07; H, 5,94; N, 11,01; nalezeno %: C, 66,06; H, 5,76; N, 11,01

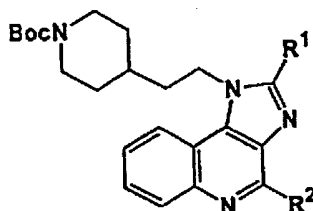


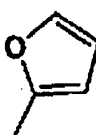
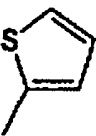

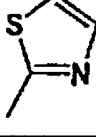
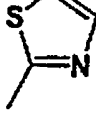
Př.	R ¹	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
46		bezbarvé (iso-PrOH) t.t. 199,5–200 °C Elementární analýza pro C ₂₈ H ₂₇ ClF ₄ N ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 59,74; H, 4,83; N, 9,95; nalezeno %: C, 59,61; H, 4,89; N, 9,90
47		bezbarvé krystaly (iso-PrOH) t.t. 216,5–217,5 °C Elementární analýza pro C ₂₈ H ₂₆ ClF ₅ N ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 57,89; H, 4,51; N, 9,64; nalezeno %: C, 57,88; H, 4,56; N, 9,62
48		bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 199,5–200,5 °C Elementární analýza pro C ₂₇ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ : vypočteno %: C, 65,91; H, 6,15; N, 14,23; nalezeno %: C, 65,77; H, 5,99; N, 14,25
49		bezbarvá prizmata (AcOEt–heptan) t.t. 182–183 °C Elementární analýza pro C ₂₇ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ : vypočteno %: C, 65,91; H, 6,15; N, 14,23; nalezeno %: C, 69,95; H, 6,26; N, 14,24
50		bezbarvá prizmata (AcOEt) t.t. 213–214 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro C ₂₇ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ : vypočteno %: C, 65,91; H, 6,15; N, 14,23; nalezeno %: C, 65,87; H, 6,20; N, 14,23

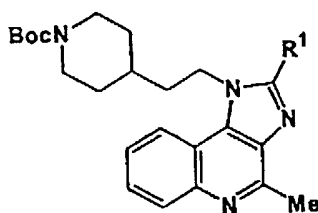


Př.	R ¹	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
51		bezbarvé krystaly (MeOH) t.t. 179–186 °C Elementární analýza pro C ₂₉ H ₃₃ ClN ₄ O ₂ S: vypočteno %: C, 64,85; H, 6,19; N, 10,43; nalezeno %: C, 64,82; H, 6,45; N, 10,37
52		bezbarvé krystaly (iso-PrOH) t.t. 203–203,5 °C Elementární analýza pro C ₂₉ H ₃₀ ClF ₃ N ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 62,31; H, 5,41; N, 10,02; nalezeno %: C, 62,24; H, 5,42; N, 9,99

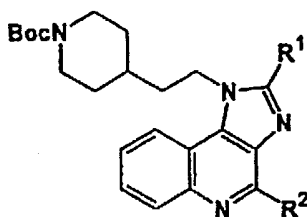
53		bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 224–225 °C Elementární analýza pro C ₃₄ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 72,01; H, 6,22; N, 9,88; nalezeno %: C, 72,02; H, 6,21; N, 9,92
54		bezbarvé krystaly (iso-PrOH) t.t. 197–198 °C Elementární analýza pro C ₃₄ H ₃₅ ClN ₄ O ₃ : vypočteno %: C, 70,03; H, 6,05; N, 9,61; nalezeno %: C, 69,83; H, 6,08; N, 9,58
55		bezbarvé krystaly (MeOH) t.t. 196,5–197 °C Elementární analýza pro C ₂₆ H ₂₉ ClN ₄ O ₃ : vypočteno %: C, 64,93; H, 6,08; N, 11,65; nalezeno %: C, 64,83; H, 6,27; N, 11,69



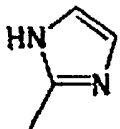
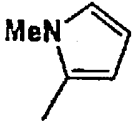
Př.	R ¹	R ²	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
56		Me	bledě žluté krystaly (iso-PrOH) t.t. 185,5–186 °C Elementární analýza pro C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₃ : vypočteno %: C, 70,41; H, 7,00; N, 12,16; nalezeno %: C, 70,32; H, 7,19; N, 12,13
57		Cl	bezbarvé krystaly (MeOH) t.t. 151,5–153 °C Elementární analýza pro C ₂₆ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ S: vypočteno %: C, 62,83; H, 5,88; N, 11,27; nalezeno %: C, 62,77; H, 6,01; N, 11,24
58		Me	bledě žluté krystaly (iso-PrOH) t.t. 181,5–182,5 °C Elementární analýza pro C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₂ S: vypočteno %: C, 68,04; H, 6,77; N, 11,75; nalezeno %: C, 67,86; H, 6,99; N, 11,63
59		Cl	bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 197–198 °C Elementární analýza pro C ₂₅ H ₂₈ ClN ₅ O ₂ S: vypočteno %: C, 60,29; H, 5,67; N, 14,06; nalezeno %: C, 59,98; H, 5,54; N, 13,84
60		Me	bezbarvé krystaly (AcOEt-iso-Pr ₂ O) t.t. 191–193 °C Elementární analýza pro C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S: vypočteno %: C, 65,38; H, 6,54; N, 14,66; nalezeno %: C, 65,34; H, 6,53; N, 14,43

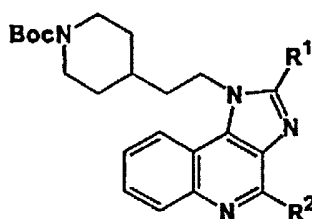


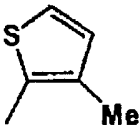
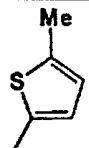
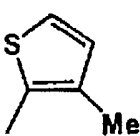
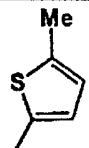
Př.	R ¹	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
61		žlutá amorfni tuhá hmota; NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 1,06–1,09 (2H, m), 1,30–1,40 (1H, m), 1,40–1,45 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,82–1,90 (2H, m), 2,55–2,62 (2H, m), 3,05 (3H, s), 4,00–4,10 (2H, m), 4,62 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,27–7,30 (2H, m), 7,61 (1H, t, J=7 Hz), 7,67–7,71 (3H, m), 8,14 (1H, d, J=7,5 Hz), 8,4 (1H, d, J=7,5 Hz). IR spektrum ν (KBr) cm ⁻¹ : 1692.
62		bezbarvé krystaly (AcOEt) t.t. 195–196 °C Elementární analýza pro C ₂₉ H ₂₉ F ₅ N ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 62,14; H, 5,21; N, 9,99; nalezeno %: C, 62,07; H, 5,25; N, 9,94
63		bledě žluté krystaly (AcOEt) t.t. 199,5–200,5 °C Elementární analýza pro C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₂ : vypočteno %: C, 71,31; H, 7,05; N, 14,85; nalezeno %: C, 71,37; H, 7,14; N, 14,83;
64		bezbarvé krystaly (MeOH–iso–Pr ₂ O) t.t. 177,5–179 °C Elementární analýza pro C ₃₀ H ₃₃ F ₃ N ₄ O ₂ : vypočteno %: C, 66,90; H, 6,18; N, 10,40; nalezeno %: C, 66,89; H, 6,08; N, 10,37
65		bledě hnědé krystaly (AcOEt) t.t. 193–194 °C Elementární analýza pro C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₂ : vypočteno %: C, 70,56; H, 7,24; N, 15,24; nalezeno %: C, 70,61; H, 7,16; N, 15,21



Př.	R ¹	R ²	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
66		Cl	bezbarvé krystaly (EtOH) t.t. 240–241 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro C ₂₅ H ₂₉ ClN ₆ O ₂ : vypočteno %: C, 62,43; H, 6,08; N, 17,47; nalezeno %: C, 62,49; H, 6,02; N, 17,51

67		Me	bezbarvé krystaly (EtOH) t.t. 228,5–230 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₂ : vypočteno %: C, 67,80; H, 7,00; N, 18,25; nalezeno %: C, 67,72; H, 6,93; N, 18,24
68		Me	hnědá amorfni tuhá hmota NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 1,10–1,20 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,40–1,60 (3H, m), 1,90–1,98 (2H, m), 2,60–2,70 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,05–4,15 (2H, m), 4,74 (2H, t, J=8 Hz), 6,30 (1H, t, J=2,5 Hz), 6,52 (1H, d, J=2,5 Hz), 6,88 (1H, s), 7,60 (1H, t, J=8 Hz), 7,67 (1H, t, J=8 Hz), 8,16 (1H, d, J=8 Hz), 8,23 (1H, d, J=8 Hz). IR spektrum ν (KBr) cm ⁻¹ : 1688. Hmotnostní spektrum m/z: 473 (M ⁺)



Př.	R ¹	R ²	Fyzikální vlastnosti (rozpouštědlo pro rekrystalizaci)
69		Cl	žlutá amorfni tuhá hmota; NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 1,05–1,15 (2H, m), 1,40–1,50 (3H, m), 1,45 (9H, s), 1,83–1,90 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,60–2,70 (2H, m), 4,00–4,10 (2H, m), 4,60–4,65 (2H, m), 7,06 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,51 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,68–7,75 (2H, m), 8,16 (1H, d, J=7,5 Hz), 8,24 (1H, d, J=7,5 Hz)
70		Cl	bledě žluté krystaly (EtOH); t.t. 192–193 °C; Elementární analýza pro C ₂₇ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ S.5/4H ₂ O: vypočteno %: C, 60,77; H, 6,33; N, 10,50; nalezeno %: C, 60,82; H, 6,08; N, 10,17
71		Me	žlutá amorfni tuhá hmota; NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm 1,02–1,08 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,44–1,50 (3H, m), 1,80–1,90 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,60–2,70 (2H, m), 3,05 (3H, s), 4,00–4,05 (2H, m), 4,59 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,06 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,49 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,60–7,65 (2H, m), 8,14 (1H, d, J=8 Hz), 8,23 (1H, d, J=8 Hz). IR spektrum ν (KBr) cm ⁻¹ : 1688. Hmotnostní spektrum m/z: 490 (M ⁺)
72		Me	bledě žluté krystaly (AcOEt); t.t. 141–142 °C; Elementární analýza pro C ₂₈ H ₃₄ N ₄ O ₂ S.1/4H ₂ O: vypočteno %: C, 67,92; H, 7,02; N, 11,31; nalezeno %: C, 67,86; H, 6,84; N, 11,25

Příklad 73

5 Terc-butyl-4-[2-(4-chlor-2-hydroxy-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-1-piperidin-
karboxylát

10 K roztoku 0,60 g terc-butyl-4-[2-(3-amino-2-chlor-4-chinolylamino)ethyl]-1-piperidin-
karboxylátu a 0,44 g trifosgenu v 10 ml 1,2-dichlorethanu, se přidá po kapkách 0,41 ml triethyl-
aminu a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Pak se reakční směs zneutralizuje
nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se 1,2-dichlorethanem.
Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem a vysuší se, a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se
promyje diizopropyletherem a získá se 0,57 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací z 1,2-dichlor-
ethanu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 222 až 223 °C.

15 Elementární analýza pro $C_{22}H_{27}ClN_4O_3$:
vypočteno %: C, 61,32; H, 6,32; N, 13,00;
nalezeno %: C, 61,15; H, 6,34; N, 13,00.

20 Příklad 74

Terc-butyl-4-[2-[4-chlor-2-(4-methansulfinylfenyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]ethyl]-
1-piperidinkarboxylát

25 K suspenzi 0,63 g terc-butyl-4-[2-[4-chlor-2-(4-methylthiofenyl)-1H-imidazo[4,5-c]chino-
lin-1-yl]ethyl]-1-piperidinkarboxylátu v 18 ml 1,4-dioxanu se přidá roztok 0,38 jodistanu
sodného v 6 ml vody a směs se míchá 13 hodin při 50 °C. Pak se reakční roztok zahustí a
přečištěním zbytku chromatografií na sloupci silikagelu s použitím směsi 1,2-dichlorethan-
30 methanol (10:1) jako elučního prostředku se získá 0,47 g bezbarvé tuhé hmoty. Rekrystalizací ze
směsi izopropanolu a vody se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 183 až 186 °C.

35 Elementární analýza pro $C_{29}H_{33}ClN_4O_3S \cdot 1/4H_2O$:
vypočteno %: C, 62,46; H, 6,06; N, 10,05;
nalezeno %: C, 62,33; H, 5,90; N, 9,91.

Příklad 75

40 Terc-butyl-4-[2-[4-chlor-2-(4-methansulfonylfenyl)-1H-imidano[4,5-c]chinolin-1-yl]ethyl]-
1-piperidinkarboxylát

45 K roztoku 0,40 g terc-butyl-4-[2-[4-chlor-2-(4-methylthiofenyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-
1-yl]ethyl]-1-piperidinkarboxylátu v 20 ml 1,2-dichlorethanu se přidá postupně 0,40 g kyseliny
m-chlorperbenzoové a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Pak se reakční směs
zneutralizuje 10% vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se 1,2-dichlorethanem.
Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se a
rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se promyje směsí diizopropyletheru a diethyletheru a získá se
50 0,42 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací z methanolu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání
149 až 156 °C.

Elementární analýza pro $C_{29}H_{33}ClN_4O_4S \cdot 1/4H_2O$:
vypočteno %: C, 60,72; H, 5,89; N, 9,77;
nalezeno %: C, 60,72; H, 5,81; N, 9,67.

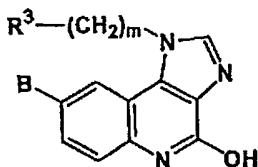
Příklad 76

5 4-hydroxy-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo-[4,5-c]chinolin

Roztok 871 mg 4-chlor-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolinu a 2,5 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové v 8 ml 1,4-dioxanu se zahřívá při teplotě zpětného toku 3 hodiny. Potom se hodnota pH reakční směsi upraví na 10 pomocí 10% vodného roztoku hydroxidu sodného, přidavkem uhličitanu draselného a pak se reakční směs extrahuje 1,2-dichlorethanem. Extrakt se vysuší a rozpouštědlo se odpaří. Získaný zbytek se promyje ethylacetátem a získá se tak 522 mg světle hnědých krystalů. Rekrystalizací z methanolu se získají světle hnědé krystaly o teplotě tání 242,5 až 244 °C.

- 15 Elementární analýza pro $C_{23}H_{24}N_4O \cdot 1/4H_2O$:
 vypočteno %: C, 73,28; H, 6,55; N, 14,86;
 nalezeno %: C, 63,32; H, 6,45; N, 14,77.

Sloučeniny podle následujících příkladů 77 až 79 se připraví způsobem popsaným v příkladu 76.



20

Př.	B	R ³	m	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
77	Cl		2	bezbarvé krystaly (MeOH) t.t. 269–280 °C Elementární analýza pro $C_{24}H_{25}ClN_4O$: vypočteno %: C, 68,48; H, 5,99; N, 13,31; nalezeno %: C, 68,32; H, 6,07; N, 13,29
78	H		1	bezbarvé krystaly (hydrochlorid) NMR spektrum δ (DMSO- d_6) ppm: 1,56 (2H, q, J=11,5 Hz), 1,74 (2H, d, J=11,5 Hz), 2,10–2,25 (1H, m), 2,79 (2H, q, J=11,5 Hz), 3,4 (2H, d, J=11,5 Hz), 4,54 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,29 (1H, t, J=8 Hz), 7,49 (1H, d, J=8 Hz), 7,50 (1H, t, J=8 Hz), 8,00 (1H, d, J=8 Hz), 8,38 (1H, s), 8,84 (1H, brs), 8,95 (1H, brs), 11,62 (1H, s). IR spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3544, 3228, 1692. Hmotnostní spektrum m/z: 282 (M^+)
79	H		1	bezbarvé krystaly (hydrochlorid); NMR spektrum δ (DMSO- d_6) ppm: 1,65–1,85 (4H, m), 2,00–2,15 (1H, m), 2,84 (2H, q, J=12Hz), 3,30 (2H, d, J=12 Hz), 4,18 (2H, d, J=5 Hz), 4,51 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,27 (1H, t, J=6,5 Hz), 7,40–7,660 (7H, m), 7,97 (1H, d, J=8 Hz), 8,31 (1H, s), 10,63 (1H, brs), 11,58 (1H, s). IR spektrum ν (KBr) cm^{-1} : 3416, 1672. Hmotnostní spektrum m/z: 372 (M^+)

Příklad 80

Terc-butyl-4-[2-(4-fenoxy-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-1-piperidinkarboxylát

5

Směs 4,56 g terc-butyl-4-[2-(4-chlor-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-1-piperidin-
karboxylátu, 10,1 g fenolu a 1,80 g hydroxidu draselného se míchá 7 hodin při 120 °C. Pak se
hodnota pH reakční směsi upraví na 10 pomocí 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a směs
se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se postupně promyje 10% vodným roztokem hydroxidu
sodného a nasyceným solným roztokem, vysuší se a odpařením rozpouštědla se získá hnědá
tekutina. Získá hnědá tekutina se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím ethyl-
acetátu jako elučního prostředku a získá se tak 3,59 bezbarvé tuhé hmoty. Rekrystalizací ze směsi
ethylacetátu a hexanu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 130,5 až 132,5 °C.

10

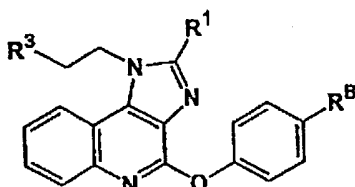
15

Elementární analýza pro $C_{28}H_{32}N_4O_3$:

vypočteno %: C, 71,16; H, 6,83; N, 11,86;

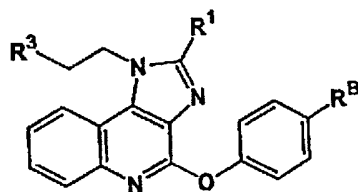
nalezeno %: C, 71,10; H, 7,10; N, 11,69.

Sloučeniny podle příkladů 81 až 87 se připraví způsobem podle příkladu 80.

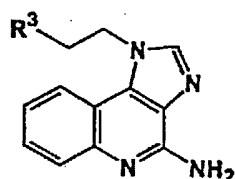


20

Př.	R ¹	R ³	R ^B	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
81	H		H	bezbarvé krystaly (MeOH) t.t. 152,5–153,5 °C Elementární analýza pro $C_{30}H_{30}N_4O$: vypočteno %: C, 77,89; H, 6,54; N, 12,11; nalezeno %: C, 78,00; H, 6,29; N, 12,05
82	H		H	bezbarvé krystaly (AcOEt–iso–Pr ₂ O) t.t. 187–189,5 °C Elementární analýza pro $C_{25}H_{26}N_4O$: vypočteno %: C, 72,44; H, 6,32; N, 13,52; nalezeno %: C, 72,35; H, 6,26; N, 13,42
83	H		F	bezbarvé krystaly (CH ₂ Cl ₂ –iso–Pr ₂ O) t.t. 206,5–208,5 °C Elementární analýza pro $C_{25}H_{25}FN_4O \cdot 1/8H_2O$: vypočteno %: C, 69,07; H, 5,85; N, 12,89; nalezeno %: C, 69,11; H, 5,74; N, 12,85
84	Ph		H	bezbarvé krystaly (MeOH–iso–Pr ₂ O) t.t. 205–207,5 °C Elementární analýza pro $C_{31}H_{30}N_4O \cdot 1/2H_2O$: vypočteno %: C, 74,53; H, 6,25; N, 11,21; nalezeno %: C, 74,52; H, 6,37; N, 11,10



Př.	R ¹	R ³	R ^B	Fyzikální vlastnosti (rozpouštědlo pro rekrystalizaci)
85	H		F	bezbarvé krystaly (AcOEt–hexan) t.t. 133,5–135,5 °C Elementární analýza pro C ₂₈ H ₃₁ N ₄ O ₃ : vypočteno %: C, 68,55; H, 6,37; N, 11,42; nalezeno %: C, 68,37; H, 6,47; N, 11,25
86	Ph		H	bezbarvé krystaly (iso–PrOH) t.t. 207–208 °C Elementární analýza pro C ₃₄ H ₃₆ N ₄ O ₃ : vypočteno %: C, 74,43; H, 6,61; N, 10,21; nalezeno %: C, 74,38; H, 6,68; N, 10,14
87	H		H	bledě purpurové krystaly NMR spektrum δ (DMSO–d ₆) ppm: 1,64–1,72 (4H, m), 2,55–2,58 (4H, m), 2,98 (2H, t, J=7 Hz), 4,80 (2H, t, J=7 Hz), 7,25–7,31 (3H, m), 7,45–7,40 (2H, m), 7,53–7,60 (2H, m), 7,72 (1H, d, J=7 Hz), 8,29 (1H, d, J=7 Hz), 8,37 (1H, s). Hmotnostní spektrum m/z: 358 (M ⁺)



Př.	R ³	Fyzikální vlastnosti (rozpouštědlo pro rekrystalizaci)
89		bezbarvé krystaly (EtOH) t.t. 191,5–192 °C Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₇ N ₃ : vypočteno %: C, 74,77; H, 7,06; N, 18,17; nalezeno %: C, 74,87; H, 7,18; N, 18,06
90		bezbarvé krystaly (MeOH) t.t. 231,5–232,5 °C Elementární analýza pro C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O: vypočteno %: C, 67,63; H, 6,87; N, 20,76; nalezeno %: C, 67,46; H, 6,79; N, 20,63
91		bezbarvé krystaly (EtOH) t.t. 166–167 °C Elementární analýza pro C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₂ : vypočteno %: C, 65,37; H, 6,86; N, 19,06; nalezeno %: C, 65,52; H, 6,76; N, 18,83
92		bledě žluté krystaly (fumarát) (DMF–iso–Pr ₂ O) t.t. 195–197 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro C ₁₆ H ₁₉ N ₃ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·5/4H ₂ O: vypočteno %: C, 57,20; H, 6,12; N, 16,86; nalezeno %: C, 57,20; H, 6,23; N, 16,53

Příklad 93

5 Terc-butyl-4-[2-(4-dimethylamino-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-1-piperidinkarboxylát

10 Směs 0,69 g terc-butyl-4-[2-(4-chlor-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-1-piperidinkarboxylátu a 7 ml 50% vodného roztoku dimethylaminu se míchá v uzavřené zkumavce 2 hodiny při vnější teplotě 80 °C. Pak se reakční roztok spojí s vodou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se postupně promyje vodou a nasyceným solným roztokem, vysuší se, a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se postupně promyje izopropanolem a diizopropyletherem a získá se 0,52 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací z izopropanolu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 170,5 až 171,5 °C.

15

Elementární analýza pro $C_{30}H_{37}N_5O_2$:

vypočteno %: C, 72,12; H, 7,46; N, 14,02;

nalezeno %: C, 71,95; H, 7,72; N, 13,83.

20

Příklad 94

Terc-butyl-4-[2-[4-(4-methylpiperidin-1-yl)-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-ethyl]-1-piperidinkarboxylát

25

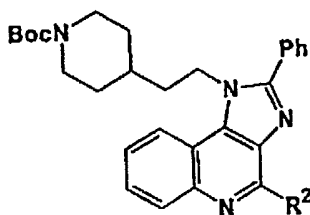
30 Směs 0,80 g terc-butyl-4-[2-(4-chlor-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-1-piperidinkarboxylátu a 1 ml N-methylpiperazinu se míchá 6 hodin při teplotě 80 °C. Pak se reakční roztok spojí s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci oxidu hlinitého s použitím směsi ethylacetát-heptan (1:3 až 1:1) jako elučního prostředku, promyje se směsí diizopropyletheru a heptanu a získá se tak, 0,74 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací z ethylacetátu se získají bezbarvé jehličky o teplotě tání 140 až 141 °C.

35 Elementární analýza pro $C_{33}H_{42}N_6O_2$:

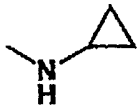
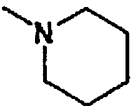
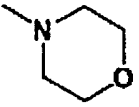
vypočteno %: C, 71,45; H, 7,63; N, 15,15;

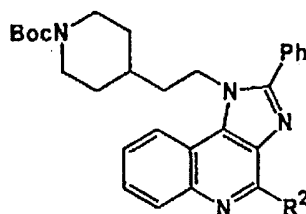
nalezeno %: C, 71,23; H, 7,65; N, 14,99.

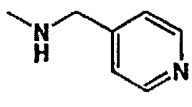
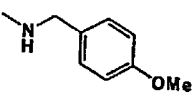
Sloučeniny podle příkladů 95 až 102 se připraví způsoby popsány v příkladech 93 a 94.

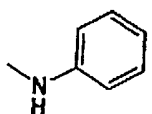


Př.	R ²	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
95	NHMe	bezbarvé krystaly (iso-ProOH) t.t. 161–162 °C Elementární analýza pro $C_{29}H_{35}N_5O_2 \cdot 1/2H_2O$: vypočteno %: C, 70,42; H, 7,34; N, 14,16; nalezeno %: C, 70,31; H, 7,23; N, 13,95

96		bezbarvé krystaly (iso-Pr ₂ O) t.t. 162–162,5 °C Elementární analýza pro C ₃₁ H ₃₇ N ₅ O ₂ ·1/2H ₂ O: vypočteno %: C 71,51; H, 7,36; N, 13,45; nalezeno %: C, 71,73; H, 7,35; N, 13,09
97		bezbarvé jehličky (MeOH) t.t. 171–172 °C Elementární analýzy pro C ₃₃ H ₄₁ N ₅ O ₂ : vypočteno %: C, 73,44; H, 7,66; N, 12,98; nalezeno %: C, 73,44; H, 7,88; N, 12,93
98		bezbarvé krystaly (iso-PrOH) t.t. 189–190 °C Elementární analýza pro C ₃₂ H ₃₉ N ₅ O ₃ : vypočteno %: C, 70,95; H, 7,26; N, 12,93; nalezeno %: C, 71,22; H, 7,47; N, 12,94
99	NHBn	světle hnědá, amorfni tuhá hmota NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 0,99–1,06 (2H, m), 1,25–1,40 (3H, m), 1,43 (9H, s), 1,80–1,90 (2H, m), 2,50–2,60 (2H, m), 3,95–4,05 (2H, m), 4,59 (2H, t, J=7,5 Hz), 4,96 (2H, d, J=5,5 Hz), 6,11 (1H, t, J=5,5 Hz), 7,24–7,28 (1H, m), 7,30–7,35 (3H, m), 7,48 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,50–7,55 (4H, m), 7,60–7,65 (2H, m), 7,94–7,96 (2H, m). IR spektrum ν (KBr) cm ⁻¹ : 3436, 1690. Hmotnostní spektrum m/z: 561 (M ⁺)



Př.	R ²	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
100		bledě žlutá, amorfni tuhá hmota NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 1,00–1,08 (2H, m), 1,30–1,35 (1H, m), 1,38–1,42 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,83–1,90 (2H, m), 2,57 (2H, brs), 3,98 (2H, brs), 4,61 (2H, t, J=7,5 Hz), 4,99 (2H, d, J=6 Hz), 7,33–7,35 (1H, m), 7,39 (2H, d, J=6 Hz), 7,51–7,59 (4H, m), 7,64–7,67 (2H, m), 7,88–7,89 (1H, m), 7,96–7,97 (1H, m), 8,53 (2H, d, J=6 Hz). IR spektrum ν (KBr) cm ⁻¹ : 3428, 1692. Hmotnostní spektrum m/z: 562 (M ⁺)
101		bledě hnědá, amorfni tuhá hmota NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 0,98–1,06 (2H, m), 1,25–1,40 (3H, m), 1,43 (9H, s), 1,80–1,85 (2H, m), 2,50–2,60 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,90–4,00 (2H, m), 4,59 (2H, t, J=7,5 Hz), 4,87 (2H, d, J=5,5 Hz), 6,05 (1H, brs), 6,86 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,31 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,40 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,51–7,60 (4H, m), 7,60–7,65 (2H, m), 7,94 (2H, d, J=8,5 Hz). IR spektrum ν (KBr) cm ⁻¹ : 3432, 1692. Hmotnostní spektrum m/z: 591 (M ⁺)

102		<p>bezbarvá, amorfni tuhá hmota</p> <p>NMR spektrum δ (DMSO-d_6) ppm: 0,87 (2H, q, J=5 Hz), 1,20–1,35 (3H, m), 1,36 (9H, s), 1,75 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,54 (2H, t, J=12,5 Hz), 3,77 (2H, d, J=12,5 Hz), 4,64 (2H, t, J=7,5 Hz), 6,99 (1H, t, J=8 Hz), 7,34 (2H, t, J=8 Hz), 7,44 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,56 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,60–7,67 (3H, m), 7,76–7,82 (2H, m), 7,87 (1H, d, J=7,5 Hz), 8,16 (1H, d, J=7,5 Hz), 8,24 (2H, d, J=8 Hz), 9,03 (1H, s).</p> <p>IR spektrum ν (KBr) cm^{-1}: 2932, 1692.</p> <p>Hmotnostní spektrum m/z: 547 (M^+)</p>
-----	---	--

Příklad 103

5 4-amino-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-trifluoracetát

Směs 0,30 g terc-butyl-4-[2-[4-(4-methoxybenzylamino)-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]ethyl]-1-piperidinkarboxylátu a 9 ml kyseliny trifluoroctové se míchá 6 hodin při vnější teplotě 65 °C. Pak se reakční roztok zahustí a zbytek se spojí s izopropanolem. Vysrážené krystaly se odfiltrují a promyjí s diizopropyletherem se získá 0,31 bledě žlutých krystalů. Rekrystalizací ze směsi ethanolu a izopropanolu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 223 až 224 °C.

Elementární analýza pro $C_{23}H_{25}N_5 \cdot 2CF_3CO_2H \cdot H_2O$:

15 vypočteno %: C, 52,51; H, 4,73; N, 11,34;
nalezeno %: C, 52,61; H, 4,45; N, 11,61

Příklad 104

20

1-[2-(4-chlor-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-4-piperidinon

Směs 0,39 g 1-[2-(4-chlor-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-4,5-ethylendioxy-piperidinu a 4 ml koncentrované kyseliny sírové se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Pak se reakční směs vlije do ledové vody, hodnota pH se upraví na 11 pomocí 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší se a odpařením rozpouštědla se získá 0,42 g bezbarvé tekutiny. Získaná tekutina se přečistí chromatografií na sloupci oxidu hlinitého s použitím směsi ethylacetát-heptan (1:1) jako elučního prostředku a získá se 0,32 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací z izopropanolu se získají bezbarvé jehličky o teplotě tání 163 až 165 °C.

Elementární analýza pro $C_{23}H_{21}ClN_4O$:

35 vypočteno %: C, 68,23; H, 5,23; N, 13,84;
nalezeno %: C, 68,26; H, 5,31; N, 13,78

Příklad 105

40

1-[2-(4-chlor-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-4-piperidinon-oxim

Směs 0,20 g 1-[2-(4-chlor-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-4-piperidinonu, 0,04 g hydroxilaminhydrochloridu, 0,09 g octanu sodného a 4 ml methanolu se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Pak se reakční roztok zahustí a zbytek se spojí s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší se, a odpařením rozpouštědla se získá

0,25 g bezbarvé tuhé hmoty. Rekrystalizací z ethylacetátu se získají bezbarvé krystaly o teplota tání 201 až 207 °C (za rozkladu).

Elementární analýza pro $C_{23}H_{22}ClN_5O \cdot 1/2H_2O$:

- 5 vypočteno %: C, 64,41; H, 5,40; N, 16,33;
nalezeno %: C, 64,75; H, 5,32; N, 16,09.

Příklad 106

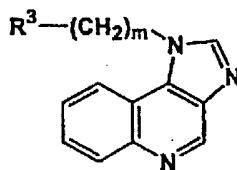
10

Terc-butyl-4-[2-(2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-1-piperidinkarboxylát

- 15 Suspenze 0,80 g terc-butyl-4-[2-(4-chlor-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-1-piperidinkarboxylátu a 0,30 g palladia na uhlíku v 80 ml methanolu se katalyticky hydrogenuje 12 hodin za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti. Po skončení reakce se katalyzátor odfiltruje a filtrát se zahustí. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu s použitím směsi ethylacetátu a acetonu jako elučního prostředku a získá se 0,49 g bledě žlutých krystalů. Rekrystalizací z diizopropyletheru se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 138 až 139 °C.

- 20 Elementární analýza pro $C_{28}H_{32}N_4O_2$:
vypočteno %: C, 73,66; H, 7,06; N, 12,27;
nalezeno %: C, 73,46; H, 7,21; N, 12,17.

Sloučeniny podle příkladů 107 až 109 se připraví způsobem popsaným v příkladu 106



25

Př.	R ³	m	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
107		1	bezbarvé krystaly [hydrochlorid], (MeOH) t.t. 258–261 °C (Za rozkladu) Elementární analýza pro $C_{16}H_{18}N_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$: vypočteno %: C, 53,79; H, 6,21; N, 15,68; nalezeno %: C, 53,49; H, 6,14; N, 15,67
108		2	bezbarvé krystaly [hydrochlorid], (MeOH-ClCH ₂ CH ₂ Cl) t.t. 220–233 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro $C_{17}H_{20}N_4 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$: vypočteno %: C, 56,36; H, 6,40; N, 15,46; nalezeno %: C, 56,36; H, 6,18; N, 15,36
109		2	bezbarvé krystaly [hydrochlorid], (MeOH-iso-Pr ₂ O), t.t. 225–238 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro $C_{21}H_{28}N_4 \cdot 2HCl \cdot 1/8H_2O$: vypočteno %: C, 61,27; H, 7,41; N, 13,61; nalezeno %: C, 61,03; H, 7,44; N, 13,50

Příklad 110

4-chlor-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-hydrochlorid a -fumarát

5

Směs 3,64 g 4-chlor-2-fenyl-1-[2-(N-trifenylnmethyl-4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]-chinolinu, 30 ml methanolu a 10 ml kyseliny trifluoroctové se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Pak se reakční směs zahustí a zbytek se postupně promyje ethylacetátem a diethyl-etherem a získají se tak světle hnědé krystaly (trifluoracetát). K získaným krystalům se přidá ethylacetát a provede se extrakce vodou. Hodnota pH vodné vrstvy se upraví 10% vodným roztokem hydroxidu sodného na 11 a provede se extrakce směsí 1,2-dichlorethanu a methanolu. Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem vysuší se a odpařením rozpouštědla se získá 1,74 g bezbarvé tekutiny. Část bezbarvé tekutiny se převede obvyklým způsobem na hydrochlorid. Rekrystalizací z methanolu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 257 až 265 °C (za rozkladu). Podobným běžně používaným způsobem se připraví fumarátová sůl. Rekrystalizací z methanolu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 185,5 až 186,5 °C (za rozkladu).

10

15

Hydrochlorid:

elementární analýza pro $C_{23}H_{23}ClN_4 \cdot HCl \cdot H_2O$:

20 vypočteno %: C, 62,02; H, 5,88; N, 12,58;

nalezeno %: C, 62,08; H, 5,77; N, 12,60.

Fumarát:

elementární analýza pro $C_{23}H_{23}ClN_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$:

25 vypočteno %: C, 61,77; H, 5,57; N, 10,67;

nalezeno %: C, 62,04; H, 5,40; N 10,70.

Příklad 111

30

4-fenoxy-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-trifluoracetát

35

K roztoku 0,30 g terc-butyl-4-[2-(4-fenoxy-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-1-piperidinkarboxylátu v 10 ml dichlormethanu se přidá při teplotě místnosti 1 ml kyseliny trifluoroctové a směs se míchá 1,5 hodiny. Pak se reakční roztok zahustí. Získaná bledě žluté pevná hmota se postupně promyje izopropanolem a diizopropyletherem a získá se 0,36 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací ze směsi dichlormethanu ethanolu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 211 až 216 °C.

40

Elementární analýza pro $C_{23}H_{24}N_4O \cdot CF_3CO_2H \cdot 1/8H_2O$:

vypočteno %: C, 61,44; H, 5,21; N, 11,46;

nalezeno %: C, 61,26; H, 5,05; N, 11,47.

45

Příklad 112

4-chlor-2-fenyl-1-[2-(1-piperaziny)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-methansulfonát

50

K roztoku 1,20 g terc-butyl-4-[2-(4-chlor-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-1-piperazinkarboxylátu v 12 ml 1,2-dichlorethanu se přidá 1,2 ml kyseliny methansulfonové a směs se míchá při teplotě místnosti 5 minut. Pak se reakční směs spojí s izopropanolem a ethanolem a vysrážené krystaly se oddělí filtrací s výtěžkem 1,24 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací z methanolu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 256 až 270 °C (za rozkladu).

Elementární analýza pro $C_{22}H_{22}ClN_5 \cdot 2CH_3SO_3H$:

vypočteno %: C, 49,35; H, 5,18; N, 11,99;

nalezeno %: C, 49,60; H, 5,11; N, 12,16.

5

Příklad 113

4-amino-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-hydrochlorid

10

Směs 1,57 g terc-butyl-4-[2-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-1-piperidin-karboxylátu a 40 ml ethylacetátového roztoku chlorovodíku se míchá 5 hodin při teplotě místnosti. Pak se k reakční směsi přidá voda a hodnota pH se upraví 10% vodným roztokem hydroxidu sodného na 10 a směs se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší a rozpouštědlo se odpaří. Získaný zbytek se promyje ethylacetátem a získá se 1,01 g světle hnědých krystalů. Získané krystaly se přečistí chromatografií na sloupci oxidu hlinitého s použitím směsi dichlormethan-methanol (40:1 až 20:1) jako elučního prostředku za výtěžku bezbarvých krystalů. Hydrochloridová sůl se připraví obvyklým způsobem. Rekrytalizací z ethanolu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 243 až 244 °C (za rozkladu).

15

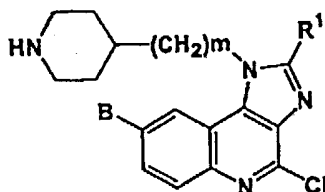
Elementární analýza pro $C_{17}H_{21}N_5 \cdot HCl \cdot 3/4H_2O$:

vypočteno %: C, 59,12; H, 6,86; N, 20,28;

nalezeno %: C, 59,10; H, 6,83; N, 20,30.

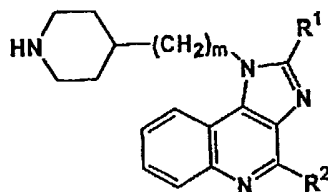
20

Sloučeniny podle příkladů 114 až 186 se připraví způsobem popsaným v příkladech 110 až 113.

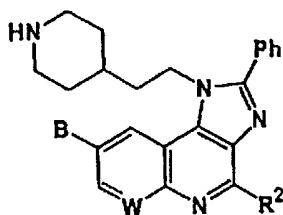


Př.	R ¹	B	m	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrytalizaci)
114	Ph	H	0	bezbarvé krystaly (ClCH ₂ CH ₂ Cl-AcOEt), t.t. 253-256 °C (za rozkladu), Elementární analýza pro C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄ : vypočteno %: C, 69,51; H, 5,28; N, 15,44; nalezeno %: C, 69,29; H, 5,19; N, 15,27
115	H	H	1	bezbarvé krystaly [hydrochlorid](MeOH-EtOH), t.t. 273-286 °C (za rozkladu), Elementární analýza pro C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ ·2HCl; vypočteno %: C, 51,42; H, 5,12; N, 14,99; nalezeno %: C, 51,47; H, 5,08; N, 14,85
116	Ph	H	1	bezbarvé krystaly [fumarát] (MeOH), t.t. 268-271,5 °C (za rozkladu); Elementární analýza pro C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ ·1/2C ₄ H ₄ O ₄ ·3/2H ₂ O: vypočteno %: C, 62,40; H, 5,67; N, 12,13; nalezeno %: C, 62,52; H, 5,28; N, 12,15
117	H	H	2	bezbarvé krystaly [hydrochlorid](EtOH), t.t. 258-267 °C (za rozkladu), Elementární analýza pro C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ ·HCl: vypočteno %: C, 58,13; H, 5,74; N, 15,95; nalezeno %: C, 57,88; H, 5,46; N, 15,78

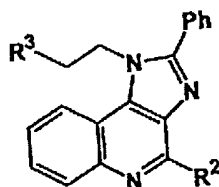
118	H	Cl	2	bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (MeOH–isoPr ₂ O), t.t. 204–207,5 °C (za rozkladu); Elementární analýza pro C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ .CF ₃ CO ₂ H.1/4H ₂ O: vypočteno %: C, 48,78; H, 4,20; N, 11,98; nalezeno %: C, 48,76; H, 4,34; N, 11,89
-----	---	----	---	---



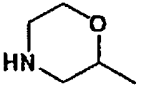
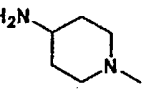
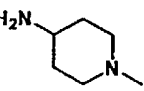
Př.	R ¹	R ²	m	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
119	OH	Cl	0	bledě hnědé krystaly (ClCH ₂ CH ₂ Cl–MeOH), t.t. 240–245 °C (za rozkladu), Elementární analýza pro C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ O.1/2H ₂ O: vypočteno %: C, 60,09; H, 5,93; N, 16,49; nalezeno %: C, 60,32; H, 5,72; N, 16,41
120	Me	Cl	2	bledě hnědé krystaly [trifluoracetát](EtOH), t.t. 201–202 °C; Elementární analýza pro C ₁₈ H ₂₁ ClN ₄ CF ₃ CO ₂ H.5/4H ₂ O; vypočteno %: C, 51,62; H, 5,31; N, 12,04; nalezeno %: C, 51,82; H, 5,12; N, 12,22
121	CF ₃	Cl	2	bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (EtOH), t.t. 223–235 °C, Elementární analýza pro C ₁₈ H ₁₈ ClF ₃ N ₄ .CF ₃ CO ₂ H: vypočteno %: C, 48,35; H, 3,85; N, 11,28; nalezeno %: C, 48,31; H, 3,88; N, 11,21
122	Ph	H	2	bezbarvé krystaly [hydrochlorid](EtOH), t.t. 191,5–192,5 °C, Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₄ N ₄ .2HCl.H ₂ O: vypočteno %: C, 61,74; H, 6,31; N, 12,52; nalezeno %: C, 61,69; H, 6,51; N, 12,44
123	Ph	Cl	3	bezbarvé jemné jehličky [trifluoracetát](EtOH) t.t. 260–263 °C (za rozkladu); Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ .CF ₃ CO ₂ H: vypočteno %: C, 60,17; H, 5,05; N, 10,80; nalezeno %: C, 59,94; H, 5,08; N, 10,80

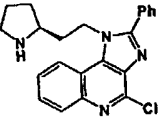
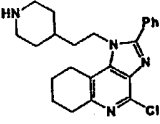
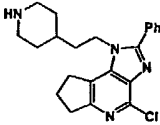
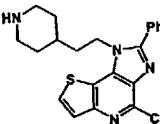


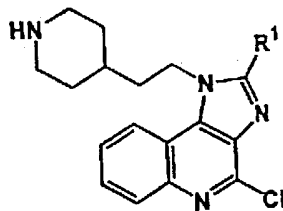
Př.	R ²	B	W	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
124	Me	H	CH	bezbarvé krystaly [hydrochlorid](EtOH), t.t. 199–201 °C, Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₆ N ₄ .HCl.7/2H ₂ O: vypočteno %: C, 61,33; H, 7,29;
125	Cl	Cl	CH	bezbarvé krystaly [trichloracetát] (MeOH), t.t. 249–255 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ .CF ₃ CO ₂ H; vypočteno %: C, 55,67; H, 4,30; N, 10,39; nalezeno %: C, 55,75; H, 4,00; N, 10,47;
126	Cl	Me	CH	bezbarvé jemné jehličky [trifluoracetát] (MeOH) t.t. 255–262 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ .CF ₃ CO ₂ H: vypočteno %: C, 60,17; H, 5,05; N, 10,80; nalezeno %: C, 59,95; H, 5,03; N, 10,79
127	Cl	Me O	CH	bledě žluté krystaly (EtOH), t.t. 169–170 °C, Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ O.1/2H ₂ O: vypočteno %: C, 67,05; H, 6,10; N, 13,03; nalezeno %: C, 67,32; H, 6,06; N, 13,02
128	Cl	H	N	bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (MeOH) t.t. 260–268 °C (za rozkladu); Elementární analýza pro C ₂₂ H ₂₂ ClN ₅ .CF ₃ CO ₂ H: vypočteno %: C, 56,98; H, 4,58; N, 13,84; nalezeno %: C, 56,76; H, 4,47; N, 13,82



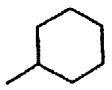
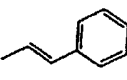
Př.	R ²	R ³	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
129	Cl		bezbarvá prizmata (MeOH), t.t. 191–193 °C, Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ : vypočteno %: C, 70,67; H, 5,93; N, 14,33; nalezeno %: C, 70,70; H, 6,08; N, 14,28
130	Cl		bezbarvé krystaly (AcOEt), t.t. 156,5–157,5 °C, Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ : vypočteno %: C, 70,67; H, 5,93; N, 14,33; nalezeno %: C, 70,64; H, 5,92; N, 14,21

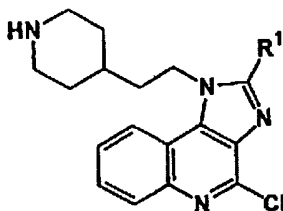
131	Cl		bezbarvé krystaly (EtOH), t.t. 169–171 °C, Elementární analýza pro C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O: vypočteno %: C, 67,26; H, 5,39; N, 14,26; nalezeno %: C, 67,31; H, 5,55; N, 14,32
132	Cl		bezbarvé krystaly [trifluoracetát], (iso-PrOH), t.t. 158–163 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro C ₂₂ H ₂₄ ClN ₅ ·2CF ₃ CO ₂ H·3/2H ₂ O: vypočteno %: C, 49,06; H, 4,42; N, 10,60; nalezeno %: C, 49,04; H, 4,41; N, 10,73
133	Me		bledě hnědé krystaly (AcOEt), t.t. 88–89 °C, Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₇ N ₅ : vypočteno %: C, 71,74; H, 7,24; N, 17,36; nalezeno %: C, 71,25; H, 7,23; N, 17,03

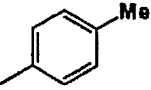
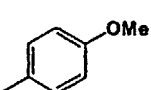
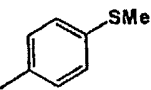
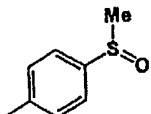
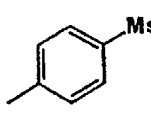
Př.		Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
134		bezbarvé jemné jehličky [fumarát](EtOH), t.t. 261–272 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ ·1/2C ₄ H ₄ O ₅ ·5/2H ₂ O: vypočteno %: C, 60,06; H, 5,88; N, 11,67; nalezeno %: C, 60,07; H, 5,89; N, 11,60 Specifická rotace [α] _D ²⁰ : –12,0° (c=0,1, DMSO)
135		bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (EtOH), t.t. 215–221 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₇ ClN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H: vypočteno %: C, 59,09; H, 5,55; N, 11,01; nalezeno %: C, 58,85; H, 5,63; N, 11,05
136		bledě hnědé krystaly [trifluoracetát], (MeO-iso-PrOH), t.t. 225–232 °C (za rozkladu), Elementární analýza pro C ₂₂ H ₂₅ ClN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H: vypočteno %: C, 58,24; H, 5,29; N, 11,32; nalezeno % C. 58,09; H, 5,29; N, 11,32
137		bledě hnědé krystaly [trifluoracetát], (EtOH), t.t. 224–224,5 °C, Elementární analýza pro C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ S·CF ₃ CO ₂ H·3/2H ₂ O: vypočteno %: C, 51,35; H, 4,68; N, 10,41; nalezeno %: C, 51,65; H, 4,32; N, 10,16

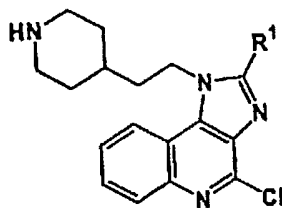


Př.	R ¹	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
138	n-Bu	bezbarvé krystaly (AcOEt), t.t. 130–131 °C, Elementární analýza pro C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ : vypočteno %: C, 68,00; H, 7,34; N, 15,10; nalezeno %: C, 67,76; H, 7,59; N, 14,96

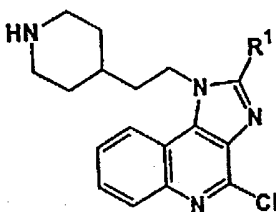
139		bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (EtOH), t.t. 139–139,5 °C, Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₉ ClN ₄ .3/2CF ₃ CO ₂ H.H ₂ O: vypočteno %: C, 53,29; H, 5,59; N, 9,56; nalezeno %: C, 53,23; H, 5,33; N, 9,56
140	Bn	bledě hnědé krystaly (AcOEt–iso–Pr ₂ O), t.t. 230–234 °C (za rozkladu), Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ .1/4H ₂ O: vypočteno %: C, 70,40; H, 6,28; N, 13,68; nalezeno %: C, 70,41; H, 6,27; N, 13,54
141		bledě žluté krystaly [methansulfonát], (MeOH), t.t. 196–207 °C (za rozkladu), Elementární analýza pro C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ .CH ₃ SO ₃ H.H ₂ O: vypočteno %: C, 51,71; H, 5,62; N, 8,93; nalezeno %: C, 51,59; H, 5,42; N, 8,87



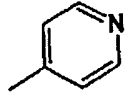
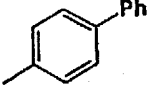
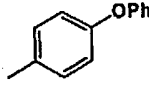
Př.	R ¹	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
142		bezbarvé krystaly [fumarát] (MeOH), t.t. 224–229 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ .C ₄ H ₄ O ₄ .H ₂ O: vypočteno %: C, 62,39; H, 5,80; N, 10,39; nalezeno %: C, 62,46; H, 5,51; N, 10,42
143		bezbarvé krystaly [fumarát] (EtOH), t.t. 213,5–216 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ O.1/4H ₂ O: vypočteno %: C, 62,10; H, 5,49; N, 10,35; nalezeno %: C, 61,94; H, 5,45; N, 10,30
144		bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (MeOH–isoPr ₂ O); t.t. 253–257 °C (za rozkladu); Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ S.SF ₃ CO ₂ H.1/2H ₂ O: vypočteno %: C, 55,76; H, 4,86; N, 10,00; nalezeno %: C, 55,67; H, 4,59; N, 9,99
145		bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (EtOH), t.t. 218–225 °C (za rozkladu), Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ OS.CF ₃ CO ₂ H; vypočteno %: C, 55,07; H, 4,62; N, 9,88; nalezeno %: C, 54,91; H, 4,69; N, 9,77
146		bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (MeOH), t.t. 270–277 °C (za rozkladu), Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ S.CF ₃ CO ₂ H; vypočteno %: C, 53,56; H, 4,49; N, 9,61; nalezeno %: C, 53,51; H, 4,50; N, 9,62

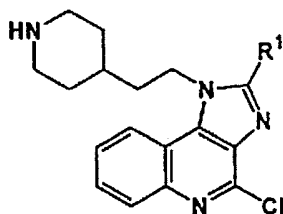


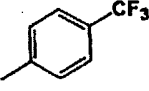
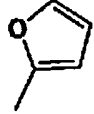
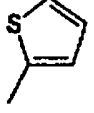
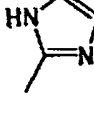
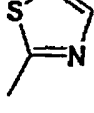
Př.	R ¹	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
147		bezbarvé krystaly [fumarát] (EtOH) t.t. 192–198 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₂ ClFN ₄ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O: vypočteno %: C, 59,72; H, 5,20; N, 10,32; nalezeno %: C, 59,81; H, 5,07; N, 10,33
148		bezbarvé krystaly [fumarát] (MeOH–iso–PrOH), t.t. 184–187 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₂ ClFN ₄ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O: vypočteno %: C, 59,72; H, 5,20; N, 10,32; nalezeno %: C, 60,00; H, 4,91; N, 10,34
149		bezbarvé krystaly [fumarát] (MeOH), t.t. 204–209 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₂ ClFN ₄ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O: vypočteno %: C, 59,72; H, 5,20; N, 10,32; nalezeno %: C, 59,53; H, 4,92; N, 10,41
150		bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (EtOH), t.t. 260–263 °C (za rozkladu), Elementární analýza pro C ₂₃ H ₁₉ ClF ₃ N ₄ ·CF ₃ CO ₂ H·H ₂ O: vypočteno %: C, 50,47; H, 3,73; N, 9,42; nalezeno %: C, 50,33; H, 3,53; N, 9,51
151		bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (MeOH), t.t. 259–261 °C (za rozkladu), Elementární analýza pro C ₂₃ H ₁₈ ClF ₅ N ₄ ·CF ₃ CO ₂ H: vypočteno %: C, 50,48; H, 3,22; N, 9,42; nalezeno %: C, 50,28; H, 3,28; N, 9,46

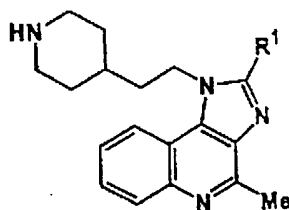


Př.,	R ¹	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
152		bezbarvé krystaly [methansulfonát] (EtOH), t.t. 195–202 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro C ₂₂ H ₂₂ ClN ₅ ·CH ₃ SO ₃ H·5/4H ₂ O: vypočteno %: C, 54,11; H, 5,63; N, 13,72; nalezeno %: C, 54,13; H, 5,45; N, 13,63
153		bezbarvé krystaly [fumarát] (MeOH–EtOH), t.t. 181–185,5 °C (za rozkladu) Elementární analýza pro C ₂₂ H ₂₂ ClN ₅ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·4H ₂ O: vypočteno %: C, 59,37; H, 5,37; N, 13,31; nalezeno %: C, 59,37; H, 5,11; N, 13,37

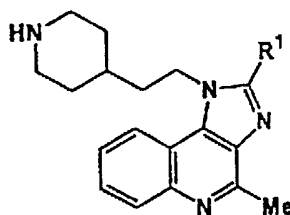
154		bledě žluté jemné jehličky [trifluoracetát] (EtOH); t.t. 197,5–204 °C (za rozkladu); Elementární analýza pro $C_{22}H_{22}ClN_5 \cdot CF_3CO_2H \cdot 1/4H_2O$: vypočteno %: C, 56,47; H, 4,64; N, 13,72; nalezeno %: C, 56,45; H, 4,58; N, 13,72
155		bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (EtOH), t.t. 250–255 °C (za rozkladu), Elementární analýza pro $C_{29}H_{27}ClN_4 \cdot CF_3CO_2H$; vypočteno %: C, 64,08; H, 4,86; N, 9,64; nalezeno %: C, 63,81; H, 4,92; N, 9,63
156		bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (EtOH), t.t. 144,5–145,5 °C; Elementární analýza pro $C_{29}H_{27}ClN_4O \cdot CF_2CO_2H \cdot 3/2H_2O$: vypočteno %: C, 59,66; H, 5,01; N, 8,98; nalezeno %: C, 59,44; H, 4,71; N, 9,04



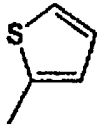
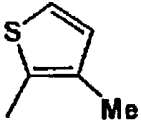
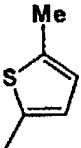
Př.	R ¹	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
157		bledě zelené krystaly [trifluoracetát] (EtOH), t.t. 174–175 °C. Elementární analýza pro $C_{24}H_{22}ClF_3N_4 \cdot CF_3CO_2H \cdot 5P4H_2O$: vypočteno %: C, 52,44; H, 4,32; N, 9,41; nalezeno %: C, 52,54; H, 4,19; N, 9,53
158		bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (MeOH), t.t. 231–241 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro $C_{21}H_{21}ClN_4O \cdot CF_3CO_2H \cdot 1/2H_2O$: vypočteno %: C, 54,82; H, 4,60; N, 11,12; nalezeno %: C, 54,73; H, 4,42; N, 11,21
159		bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (EtOH); t.t. 256–261 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro $C_{21}H_{21}ClN_4S \cdot CF_3CO_2H \cdot 1/4H_2O$: vypočteno %: C, 53,59; H, 4,40; N, 10,87; nalezeno %: C, 53,53; H, 4,33; N, 10,90
160		bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (MeOH), t.t. 270–273 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro $C_{20}H_{21}ClN_6 \cdot CF_3CO_2H \cdot 1/2H_2O$: vypočteno %: C, 52,44; H, 4,60; N, 16,68; nalezeno %: C, 52,15; H, 4,74; N, 16,95;
161		bledě hnědé krystaly [trifluoracetát] (EtOH–Et ₂ O), t.t. 203–203,5 °C. Elementární analýza pro $C_{20}H_{20}ClN_5S \cdot CF_3CO_2H$: vypočteno %: C 51,61; H, 4,13; N, 13,68; nalezeno %: C, 51,48; H, 4,22; N, 13,52

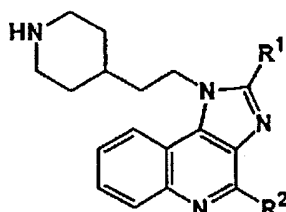


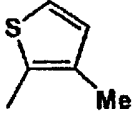
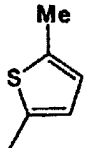
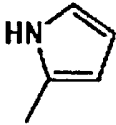
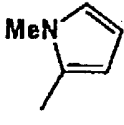
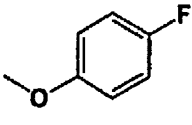
Př.	R ¹	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
162		bledě žluté krystaly [hydrochlorid] (iso-PrOH), t.t. 245–249 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ ·2HCl·3/4H ₂ O: vypočteno %: C, 60,70; H, 6,05; N, 11,80; nalezeno %: C, 60,81; H, 5,93; N, 11,72
163		bezbarvé krystaly [hydrochlorid] (EtOH), NMR spektrum δ (DMSO-d ₆) ppm: 1,30–1,40 (2H, m), 1,55–1,70 (1H, m), 1,70–1,80 (4H, m), 2,65–2,80 (2H, m), 3,10–3,25 (2H, m), 3,17 (3H, s), 4,73 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,97 (1H, t, J=7,5 Hz), 8,04 (1H, t, J=7,5 Hz), 8,55–8,65 (2H, m), 8,84 (1H, brs), 9,06 (1H, brs).
164		bledě hnědé krystaly (AcOEt); t.t. 176–177,5 °C Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₅ N ₅ : vypočteno %: C, 74,36; H, 6,78; N, 18,85; nalezeno %: C, 74,09; H, 6,90; N, 18,69
165		bezbarvé krystaly [hydrochlorid] (MeOH-iso-PrOH) t.t. > 300 °C. Elementární analýza pro C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₄ ·2HCl·1/2H ₂ O: vypočteno %: C, 57,70; H, 5,42; N, 10,77; nalezeno %: C, 57,72; H, 5,12; N, 10,79
166		bledě žluté krystaly (iso-PrOH), t.t. 166–167 °C. Elementární analýza pro C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O·H ₂ O: vypočteno %: C, 69,82; H, 6,92; N, 14,80; nalezeno %: C, 69,53; H, 6,97; N, 14,59

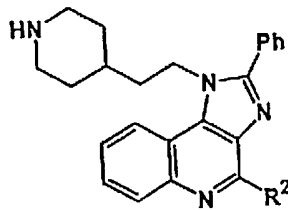


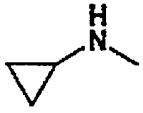
Př.	R ¹	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
167		bezbarvé krystaly [hydrochlorid] (EtOH), t.t. 218–219 °C. Elementární analýza pro C ₂₁ H ₂₄ N ₆ ·3HCl: vypočteno %: C, 53,68; H, 5,79; N, 17,89; nalezeno %: C, 53,63; H, 6,01; N, 17,89
168		bledě žluté krystaly [hydrochlorid] (MeOH), t.t. 293–298 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro C ₂₁ H ₂₃ N ₅ S·2HCl·H ₂ O: vypočteno %: C, 53,84; H, 5,81; N, 14,95; nalezeno %: C, 53,59; H, 5,71; N, 14,82

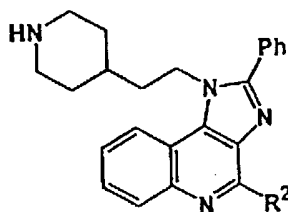
169		bledě žluté krystaly [hydrochlorid] (EtOH); t.t. 196–199 °C. Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}N_4S \cdot 3H_2O$: vypočteno %: C, 52,48; H, 6,41; N, 11,13; nalezeno %: C, 52,44; H, 6,68; N, 11,13
170		bledě žluté krystaly [trifluoracetát] (EtOH), t.t. 228–229 °C. Elementární analýza pro $C_{23}H_{26}N_4S \cdot 3/2CF_3CO_2H \cdot 1/2H_2O$: vypočteno %: C, 54,73; H, 5,03; N, 9,82; nalezeno %: C, 54,46; H, 4,91; N, 10,00
171		bledě žluté krystaly [hydrochlorid] (EtOH) t.t. 274–277 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro $C_{23}H_{26}N_4S \cdot 2HCl \cdot 5/4H_2O$: vypočteno %: C, 56,84; H, 6,33; N, 11,53; nalezeno %: C, 56,79; H, 6,11; N, 11,51

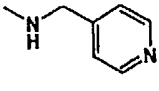


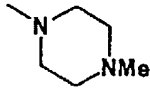
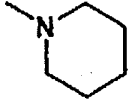
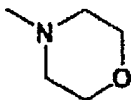
Př.	R ¹	R ²	Fyzikální vlastnosti (rozpouštědlo pro rekrystalizaci)
172		Cl	bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (EtOH) t.t. 189–190 °C. Elementární analýza pro $C_{22}H_{23}ClN_4S \cdot 3/2CF_3CO_2H$: vypočteno %: C, 51,59; H, 4,24; N, 9,63; nalezeno %: C, 51,54; H, 4,29; N, 9,65
173		Cl	bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (EtOH), t.t. 194–195 °C. Elementární analýza pro $C_{22}H_{23}ClN_4S \cdot 5/4CF_3CO_2H$: vypočteno %: C, 53,16; H, 4,42; N, 10,12; nalezeno %: C, 53,18; H, 4,39; N, 10,39
174		Me	bledě hnědé krystaly [hydrochlorid] (EtOH), t.t. 245,5–246,5 °C. Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}N_5 \cdot 2HCl \cdot 3/2H_2O$: vypočteno %: C, 57,52; H, 6,58; N, 15,24; nalezeno %: C, 57,65; H, 6,33; N, 15,23
175		Me	bledě hnědé krystaly [hydrochlorid] (EtOH). t.t. 224–225 °C. Elementární analýza pro $C_{23}H_{27}H_5 \cdot 2HCl \cdot 5/2H_2O$: vypočteno %: C, 56,21; H, 6,97; N, 14,25; nalezeno %: C, 55,95; H, 6,70; N, 14,23
176	H		bezbarvá prizmata [trifluoracetát] (EtOH–iso–Pr ₂ O), t.t. 189,5–192,5 °C. Elementární analýza pro $C_{23}H_{23}FN_4O \cdot CF_3CO_2H$: vypočteno %: C, 59,52; H, 4,80; N, 11,11; nalezeno %: C, 59,41; H, 4,89; N, 11,16



Př.	R ²	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
177	OPh	bezbarvé krystaly [trifluoracetát] (EtOH), t.t. 214,5–215,5 °C. Elementární analýza pro C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O.N ₃ O.CF ₃ CO ₂ H.1/2H ₂ O vypočteno %: C, 65,14; H, 5,29; N, 9,80; nalezeno %: C, 65,40; H, 5,07; N, 9,85
178	NHPh	bezbarvé krystaly (MeOH–iso–PrOH), t.t. 191–194 °C Elementární analýza pro C ₂₉ H ₂₉ N ₅ : vypočteno %: C, 77,82; H, 6,53; N, 15,65; nalezeno %: C, 77,76; H, 6,59; N, 15,56
179	NHMe	bledě žluté krystaly [hydrochlorid] (iso–PrOH) t.t. 209–210 °C. Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₇ N ₅ 2HCl.7/4H ₂ O: vypočteno %: C, 58,83; H, 6,69; N, 14,29; nalezeno %: C, 58,88; H, 6,51; N, 14,13
180	NMe ₂	bezbarvé krystaly [hydrochlorid] (MeOH), t.t. 205–206,5 °C. Elementární analýza pro C ₂₅ H ₂₉ N ₅ .2HCl.5/2H ₂ O: vypočteno %: C, 58,02; H, 7,01; N, 13,53; nalezeno %: C, 58,01; H, 7,02; N, 13,50
181		bezbarvé krystaly [hydrochlorid](EtOH), t.t. 210–212 °C. Elementární analýza pro C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O.2HCl.H ₂ O: vypočteno %: C, 62,15; H, 6,62; N, 13,94; nalezeno %: C, 51,99; H, 6,44; N, 13,85



Př.	R ²	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
182	NHBn	bezbarvé krystaly [hydrochlorid] (iso–PrOH), t.t. 244–245 °C. Elementární analýza pro C ₃₀ H ₃₁ N ₅ .2HCl.3/4H ₂ O: vypočteno %: C, 65,75; H, 6,35; N, 12,78; nalezeno %: C, 65,81; H, 6,13; N, 12,68
183		bledě žluté krystaly [hydrochlorid](EtOH), t.t. 190–193 °C. Elementární analýza pro C ₂₉ H ₃₀ N ₆ .3HCl.2H ₂ O: vypočteno %: C, 57,29; H, 6,13; N, 13,82; nalezeno %: C, 57,46; H, 5,98; N, 13,77

184		bledě žluté krystaly [hydrochlorid](EtOH). t.t. 231,5–232 °C. Elementární analýza pro C ₂₆ H ₃₄ N ₆ ·3HCl·3/4H ₂ O: vypočteno %: C, 58,23; H, 6,72; N, 14,55; nalezeno %: C, 58,12; H, 6,93; N, 14,46
185		bezbarvé jehličky [hydrochlorid] (EtOH), t.t. 187–189 °C. Elementární analýza pro C ₂₈ H ₃₃ N ₅ ·2HCl·3/4H ₂ O: vypočteno %: C, 63,93; H, 6,99; N, 13,31; nalezeno %: C, 64,05; H, 6,93; N, 13,32
186		bezbarvá krystaly [hydrochlorid] (EtOH–isoPrOH); t.t. 194–195 °C. Elementární analýza pro C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O·2HCl·3/2H ₂ O: vypočteno %: C, 59,89; H, 6,70; N, 12,93; nalezeno %: 59,72; H, 6,64; N, 12,85

Příklad 187

5 1–[2–(N–butyl–4–piperidyl)ethyl]–4–chlor–1H–imidazo[4,5–c]chinolin–hydrochlorid

K suspenzi 1,20 g 4–chlor–1–[2–(4–piperidyl)ethyl]–1H–imidazo[4,5–c]chinolin–trifluoracetátu a 0,77 uhlíčitanu draselného v 6 ml N,N–dimethylformamidu se po kapkách přidá při teplotě místnosti 0,30 ml butylbromidu a směs se míchá 5 hodin. Pak se hodnota pH reakční směsi
10 upraví 10% vodným roztokem hydroxidu draselného na 10 a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se postupně promyje vodou a nasyceným solným roztokem, vysuší se a odpařením rozpouštědla se získá 0,92 g bledě hnědé tekutiny. Získaná tekutina se rozpustí v tetrahydrofuranu. Roztok se zfiltruje přes silikagel a zahuštěním filtrátu se získá 0,87 g bezbarvé tekutiny. Hydrochlorid se připraví obvyklým způsobem. Rekrystalizací ze směsi methanolu a ethylacetátu
15 se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 144 až 158 °C.

Elementární analýza pro C₂₁H₂₇ClN₄·2HCl·1/2H₂O:

vypočteno %: C, 55,70; H, 6,68; N, 12,37;

nalezeno %: C, 55,80; H, 6,65; N, 12,44.

20

Příklad 188

25 1–[2–(N–acetyl–4–piperidyl)ethyl]–4–chlor–1H–imidazo[4,5–c]chinolin

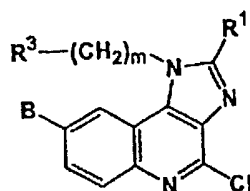
K roztoku 0,60 g 4–chlor–1–[2–(4–piperidyl)ethyl]–1H–imidazo[4,5–c]chinolin–trifluoracetátu ve 4 ml pyridinu se přidají 2 ml anhydridu kyseliny octové a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se spojí s izopropanolem a diizopropyletherem a vysrážené krystaly se odfiltrují a jejich promytím s diizopropyletherem se získá 0,45 g
30 bezbarvých krystalů. Rekrystalizací ze směsi dichlormethanu a diizopropyletheru se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 183 až 186,5 °C.

Elementární analýza pro C₁₉H₂₁ClN₄O:

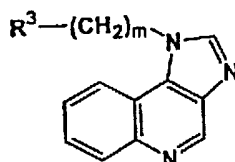
vypočteno %: C, 63,95; H, 5,93; N, 15,70;

35 nalezeno %: C, 63,81; H, 5,87; N, 15,61.

Sloučeniny podle následujících příkladů 189 až 194 se připraví způsobem popsáním v příkladech 187 až 188.



Př.	R ₁	B	R ₃	m	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
189	Ph	H		2	bezbarvé krystaly (iso-PrOH), t.t. 167–168 °C. Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ O: vypočteno %: C, 71,19; H, 6,22; N, 13,84; nalezeno %: C, 71,00; H, 6,18; N, 13,56
190	H	Cl		2	bezbarvé krystaly [hydrochlorid] (EtOH), t.t. 235–246 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ .1/4H ₂ O: vypočteno %: C, 60,01; H, 5,35; N, 11,66 nalezeno %: C, 60,01; H, 5,62; N, 11,67
191	H	H		1	bezbarvé krystaly [hydrochlorid](EtOH), t.t. 248–257 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ .HCl.1/4H ₂ O: vypočteno %: C, 63,96; H, 5,72; N, 12,97; nalezeno %: C, 63,98; H, 5,80; N, 12,93
192	Ph	H		2	bezbarvé krystaly (CH ₂ Cl ₂ -iso-Pr ₂ O), t.t. 154,5–160 °C. Elementární analýza pro C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O.1/8H ₂ O: vypočteno %: C, 69,00; H, 5,85; N, 12,87; nalezeno %: C, 68,78; H, 5,78; N, 12,71



Př.	R ₃	m	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
193		1	bezbarvé krystaly [hydrochlorid](MeOH-iso-Pr ₂ O); t.t. 269–280 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro C ₂₃ H ₂₄ N ₄ .2HCl.3/4H ₂ O vypočteno %: C, 62,37; H, 6,26; N, 12,65; nalezeno %: C, 62,36; H, 6,45; N, 12,60
194		2	bezbarvé krystaly [hydrochlorid] (MeOH-isoPr ₂ O); t.t. 150–156 °C (za rozkladu). Elementární analýza pro C ₂₄ H ₂₆ N ₄ .2HCl.1/2H ₂ O vypočteno %: C, 63,71; H, 6,46; N, 12,38; nalezeno %: C, 63,90; H, 6,68; N, 12,11

Příklad 195

5

4-chlor-1-[2-[N-(4-fluorfenylsulfonyl)-4-piperidyl]ethyl]-1H-imidazo-[4,5-c]chinolin

K suspenzi 0,50 g 4-chlor-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-trifluoracetátu a 0,32 g uhličitanu draselného ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se přidá po kapkách při teplotě místnosti roztok 0,23 g p-fluorbenzensulfonylchloridu ve 3 ml N,N-dimethylformamidu a směs se míchá 5 hodin. Hodnota pH reakční směsi se pak upraví pomocí 10% vodného roztoku

10

hydroxidu sodného na 10 a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se pak postupně promyje vodou a nasyceným solným roztokem, vysuší se a odpařením rozpouštědla se získá 0,35 g bezbarvé pevné hmoty. Rekrystalizací ze směsi metanolu, ethanolu a vody se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 175 až 178,5 °C.

- 5 Elementární analýza pro $C_{23}H_{22}ClFN_4O_2S$:
 vypočteno %: C, 58,41; H, 4,69; N, 11,85;
 nalezeno %: C, 58,43; H, 4,52; N, 11,88.

Příklad 196

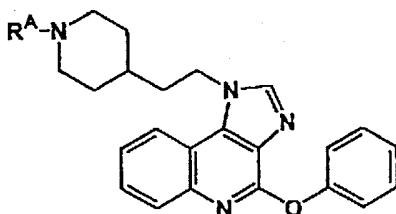
10

1-[2-(N-methansulfonyl-4-piperidyl)ethyl]-4-fenoxy-1H-imidazo[4,5-c]chinolin

- 15 K roztoku 1,00 g 4-fenoxy-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-trifluoracetátu a 0,57 ml triethylaminu v 10 ml dichlormethanu se přidá po kapkách při teplotě místnosti 0,16 ml methansulfonylchloridu a směs se míchá 1,5 hodiny. Reakční směs se pak spojí s vodou a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se a odpařením rozpouštědla se získá bezbarvá tekutina. Přídavkem ethylacetátu získaná bezbarvá tekutina ztuhne a promytím získaného pevného podílu diethyletherem se získá 0,80 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací ze směsi dichlormethanu a ethylacetátu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 173,5 °C až 176 °C.

- 20 Elementární analýza pro $C_{24}H_{26}N_4O_3S$:
 vypočteno %: C, 63,98; H, 5,82; N, 12,44;
 nalezeno %: C, 64,01; H, 5,96; N, 12,28.

Sloučeniny podle příkladů 197 až 199 se připraví způsobem popsáním v příkladu 196.



25

Př.	R ^A	Fyzikální vlastnosti (rozpuštědlo pro rekrystalizaci)
197	Ts	bezbarvé krystaly (AcOEt-iso-Pr ₂ O), t.t. 201,5–202 °C. Elementární analýza pro $C_{30}H_{30}N_4O_3S$: vypočteno %: C, 68,42; H, 5,74; N, 10,64; nalezeno %: C, 68,46; H, 5,83; N, 10,53
198	EtO ₂ C	bezbarvé krystaly (AcOEt-iso-Pr ₂ O), t.t. 132–133 °C. Elementární analýza pro $C_{26}H_{28}N_4O_3$: vypočteno %: C, 70,25; H, 6,35; N, 12,60; nalezeno %: C, 70,13; H, 6,34; N, 12,50
199	BnO ₂ C	žlutá tekutina, NMR spektrum δ (CDCl ₃) ppm: 1,31 (2H, brs), 1,50–1,70 (1H, m), 1,78 –(2H, brs), 2,00 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,81 (2H, brs), 4,23 (2H, brs), 4,63 (2H, t, J=7,5 Hz), 5,13 (2H, s), 7,25 (1H, t, J=7 Hz), 7,30–7,49 (5H, m), 7,39 (2H, d, J=7 Hz), 7,44 (2H, t, J=7 Hz), 7,50 (1H, td, J=8,5, 1 Hz), 7,57 (1H, t, d, J=8,5, 1 Hz), 7,90 (1H, dd, J=8,5, 1 Hz), 7,94 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J=8,5, 1 Hz). IR spektrum v (liq.) cm ⁻¹ : 1698. Hmotnostní spektrum m/z: 506 (M ⁺)

Příklad 200

4-[2-(4-amino-1H-imidazo[4,5c]chinolin-1-yl)ethyl]-N-methyl-1-piperidinkarbothioamid

5 Suspenze 0,50 g 4-amino-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolinu a 0,37 g methylizothiokyanátu v 10 ml dichlormethanu se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a pak se filtrací oddělí 0,56 g vysrážených bezbarvých krystalů. Rekrystalizací ze směsi dichlormethanu a methanolu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 216 až 218 °C.

10 Elementární analýza pro $C_{19}H_{24}N_6S \cdot 1/2H_2O$:
vypočteno %: C, 60,45; H, 6,67; N, 22,26;
nalezeno %: C, 60,79; H, 6,66; N, 21,97

Sloučenina podle příkladu 201 se připraví způsobem popsaným v příkladu 200.

15

Příklad 201

4-[2-(4-chlor-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-N-methyl-1-piperidinkarbo-
thioamid

20

Vzhled: bezbarvé krystaly
Rozpouštědlo pro rekrystalizaci: methanol
t.t.: 215 až 220 °C (za rozkladu)

25 Elementární analýza pro $C_{25}H_{26}ClN_5S$:
vypočteno %: C, 64,71; H, 5,65; N, 15,09;
nalezeno %: C, 64,80; H, 5,62; N, 14,96

Příklad 202

30

1-[2-(1-imidino-4-piperidyl)ethyl]-4-chlor-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-hydrochlorid

35 Roztok 0,75 g 4-chlor-2-fenyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolinu, 0,40 g 1H-pyrazol-1-karboxamidinhydrochloridu a 0,39 ml triethylaminu v 5 ml N,N-dimethylformamidu se míchá 19 hodin při teplotě místnosti. Pak se reakční roztok zahustí, zbytek se spojí ethanolom, a odfiltrováním vysrážených krystalů se získá 0,51 g bezbarvých krystalů. Rekrystalizací z ethanolu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 270 až 273 °C (za rozkladu).

40 Elementární analýza pro $C_{24}H_{25}ClN_6 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$:
vypočteno %: C, 60,25; H, 5,69; N, 17,57;
nalezeno %: C, 60,47; H, 5,61; N, 17,36

Jako příklad vynikajících účinků sloučenin podle vynálezu jsou níže uvedeny experimentální výsledky jejich inhibičních účinků na tvorbu TNF- α a IL-1 β v lidských buňkách.

45

1. Příprava kultury krevních buněk

50 Do zkumavek z plastické hmoty obsahujících po 170 μ l Novoheparinu 1000 (Novo-Nordisk A/S) se odebere od zdravých dobrovolníků asi 50 ml krve. Pak se pomocí zkumavky pro separaci buněk LecoPREP^(tm) (Becton Dickinson) připraví PBMC (periferní krevní jednojaderné buňky) a provede se jejich kultivace v médiu RPMI-1640 (Nissui Pharmaceutical Co.) obsahujícím 2 mM L-glutaminu (Life Technologies), a 2,5 j/ml penicilinu-2,5 μ g/ml streptomycinu (Life Technologies), doplněném 10% fetálním telecím sérem (Intergen Company) při koncentraci 1×10^6 buněk/ml.

2. Příprava hodnocených sloučenin

Hodnocené sloučeniny se rozpustí v ultračisté destilované vodě, dimethylsulfoxidu nebo 0,1 N kyselině chlorovodíkové v koncentraci 20 μM a pak se postupně před použitím ředí solným roztokem. Sloučeniny se hodnotí v koncentracích v rozmezí od 10^{-10} M do 10^{-5} M.

3. Ošetření buněk léčivy

Do 96-jamkové destičky pro kultivaci buněk (s plochým dnem) MicroTestIIITM (Becton Dickinson) obsahující 180 μl výše popsaného PBMC média se vnese 10 μl lipopolysacharidu (1 $\mu\text{g/ml}$). Za 30 minut se do každé jamky vnese 10 μl roztoku zkoušené sloučeniny nebo použitého rozpouštědla, destička se přikryje víkem z plastické hmoty a provede se inkubace při 37 °C po dobu 16 hodin v atmosféře 5% CO₂.

4. Stanovení lidského TNF- α a lidského IL-1 β

V supernatantů buněčné kultury se stanoví lidský TNF- α a lidský IL-1 β enzymatickým imunostanovením sendvičovým způsobem. Pak se anti-cytokinová protilátka (první protilátka) zředí a nanese do 96-jamkové mikrotitrační destičky pro potahování. Po promytí jamek se supernatant příslušně naředí, vnese se do jamek a provede se inkubace. Potom se postupně přidá druhá cytokinová protilátka a třetí protilátka proti druhé protilátce za použití promývání mezi uvedenými stupni. Po posledním promytí se do každé jamky vnese roztok tetramethylbenzidinu čímž se získají barevné reakce. Barevná reakce se přeruší přidávkem 1 N kyseliny sírové a pak se v zařízení pro vyhodnocování mikrodeseček M-Vmax^(tm) (Molecular Devices) odečte absorbance při 450 nm v každé jamce. Koncentrace cytokinů se stanoví pomocí programu pro kvantitativní hodnocení Softmax^(TM) (Molecular Devices) srovnáním s kalibračními křivkami získanými s rekombinantními cytokiny jako standardy. Jako první, druhá a třetí protilátka a jako standardy pro kalibrační křivky se použijí při stanovení lidského TNF- α monoklonální anti-lidský TNF- α (ENDOGEN), polyklonální králičí anti-lidský TNF- α (Pharma Biotechnologie Hannover), oslí anti-králičí IgG konjugovaný s peroxidasou (Jackson ImmunoRes.Labs). a rekombinantní lidský TNF- α (INTERGEN Company). Jako první, druhá a třetí protilátka a jak standardy pro kalibrační křivky se použijí při stanovení lidského IL-1 β monoklonální anti-lidský IL-1 β (Cistron), polyklonální ovčí anti-lidský IL-1 β (Biogenesis), oslí anti-kozí IgG konjugovaný s HRP (Chemicon International) a rekombinantní lidský IL-1 β (R&D Systems).

Jak v případě TNF- α tak IL-1 β jsou aktivity každé hodnocené sloučeniny vyjádřeny v procentech (%) množství cytokinu indukovaného ošetřením s LPS společně s testovanou sloučeninou ve srovnání s množstvím cytokinu indukovaného pouze s LPS.

Výsledky jsou shrnuté v tabulce 1 a 2.

40 Tabulka 1

Inhibiční účinek vůči tvorbě TNF- α v lidských buňkách

Sloučenina příklad č.	Podaná koncentrace ($\mu\text{mol/l}$)				
	0,001	0,01	0,10	1,0	10
89	91	86	90	84	17
110	80	77	26	1	0
113	68	81	86	69	29
117	117	77	71	24	0
118	79	91	88	51	3
121	81	91	49	0	0

Tabulka 2
Inhibiční účinek vůči tvorbě IL-1 β v lidských buňkách

Sloučenina příklad č.	Podaná koncentrace ($\mu\text{mol/l}$)				
	0,001	0,01	0,10	1,0	10
89	112	102	96	63	0
110	119	105	85	64	14
113	104	109	116	96	30
117	119	106	111	72	8
118	96	106	102	59	0
121	102	108	87	24	0

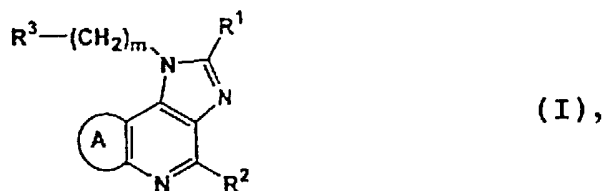
Z výše uvedených výsledků zřetelně vyplývá, že sloučeniny podle vynálezu jsou vynikajícími inhibitory tvorby TNF a IL-1.

Průmyslová využitelnost

Sloučeniny podle vynálezu mají vynikající inhibiční účinnost vůči tvorbě TNF nebo IL-1 a jsou zvláště vhodné jako preventivní nebo terapeutické prostředky vůči chorobám zprostředkovanými těmito cytokiny.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty 1H-imidazopyridinu obecného vzorce I



kde

R¹ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z atomu halogenu, hydroxyskupiny, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, styrylskupinu nebo pěti- až devítičlennou monocyklickou nebo anelovanou arylskupinu, která popřípadě obsahuje jeden až čtyři heteroatomy zvolené z atomů dusíku, kyslíku a síry a popřípadě nese jeden nebo více substituentů zvolených ze souboru sestávajícího z atomu halogenu, hydroxyskupiny, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, aryloxykupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, trifluormethylskupiny, arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylthio- skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylsulfonyl- skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;

R² představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxy- skupinu, aminoskupinu, která popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty zvolené ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, cykloalkylskupiny se 3 až

6 atomy uhlíku, fenylskupiny, benzylskupiny, p-methoxybenzylskupiny a 4-pyridylmethylskupiny, tří- až sedmičlennou cyklickou aminoskupinu, která popřípadě obsahuje jeden až tři heteroatomy zvolené z atomů dusíku, kyslíku a síry a popřípadě nese jeden nebo více alkylskupin s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo fenoxyskupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo více atomy halogenu;

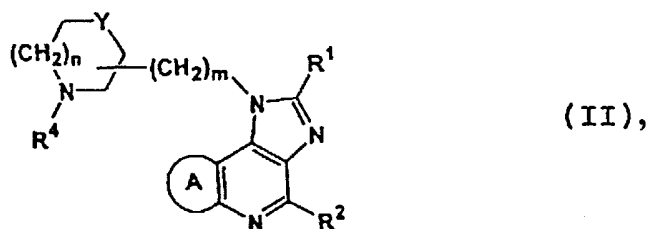
kruh A představuje pěti- až osmičlenný homocyklický nebo heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje jeden až tři heteroatomy zvolené z atomů dusíku, kyslíku a síry, přičemž tento kruh popřípadě obsahuje jeden nebo více substituentů zvolených ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a atomů halogenu;

R³ představuje nasycenou dusíkatou tří- až sedmičlennou heterocyklickou skupinu, která popřípadě dále obsahuje jeden až tři atomy kyslíku nebo síry a popřípadě nese jeden nebo více substituentů zvolených ze souboru sestávajícího z hydroxyskupiny, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupiny, alkanoylskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, trifenylmethylskupiny, alkoxykarbonylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, benzyloxykarbonylskupiny, alkylsulfonylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, benzensulfonylskupiny, která může být substituována jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z methylskupiny, methoxyskupiny a atomu fluoru, oxoskupiny, hydroxyiminoskupiny, amidinoskupiny, thiokarbamoylskupiny substituované alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupiny, terc-butoxykarbonylaminoskupiny a ethylendioxy skupiny; a

m představuje celé číslo s hodnotou od 0 do 3;

přičemž, když R³ představuje nesubstituovanou piperidinoskupinu, alespoň jeden ze symbolů R¹ a R² je odlišný od vodíku; a jejich soli.

2. Deriváty 1H-imidazopyridinu podle nároku 1 obecného vzorce II



kde

R¹ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z atomu halogenu, hydroxyskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a arylskupiny se 6 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku styrylskupinu nebo pěti- až devítičlennou monocyklickou nebo anelovanou arylskupinu, která popřípadě obsahuje jeden až tři heteroatomy zvolené z atomů dusíku, kyslíku a síry a popřípadě nese jeden nebo více substituentů zvolených ze souboru sestávajícího z atomu halogenu, hydroxyskupiny, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, aryloxy skupiny se 6 až 12 atomy uhlíku, trifluormethylskupiny, arylskupiny se 6 až 12 atomy uhlíku, alkythioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylsulfonylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;

R² představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, která popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty zvolené ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, cykloalkylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylskupiny, benzylskupiny, p-methoxyskupiny a 4-pyridylmethylskupiny, tří- až sedmičlennou cyklickou aminoskupinu, která popřípadě obsahuje jeden až tři

heteroatomy zvolené z atomů dusíku, kyslíku a síry a popřípadě nese jeden nebo více alkylskupin s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo fenoxyskupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo více atomy halogenu;

5 kruh A představuje pěti- až osmičlenný homocyklický nebo heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje jeden až tři heteroatomy zvolené z atomů dusíku, kyslíku a síry, přičemž tento kruh popřípadě obsahuje jeden nebo více substituentů zvolených ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a atomů halogenu;

10 R⁴ představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinu, trifenylmethylskupinu, alkanoylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxykarbonylskupinu, thiokarbamoylskupinu substituovanou alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzensulfonylskupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z methylskupiny, methoxyskupiny a fluoru nebo imidinoskupinu;

15 Y představuje methylenkupinu, atom kyslíku, atom síry, atom dusíku, iminoskupinu nebo jednoduchou vazbu a

20 m představuje celé číslo s hodnotou od 0 do 3;

n představuje celé číslo s hodnotou od 0 do 2;

a jejich soli.

25

3. Deriváty 1H-imidazopyridinu nebo jejich soli podle nároku 1 nebo 2, kde kruhem A je benzenový nebo thiofenový kruh.

30

4. Léčivo, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje derivát 1H-imidazopyridinu nebo jeho farmakologicky vhodnou sůl podle nároku 1 nebo 2.

5. Léčivo podle nároku 4 pro preventivní nebo terapeutickou léčbu chorob, na kterých se podílí cytokin.

35

Konec dokumentu

40