



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 30 126 T2 2007.03.15**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 198 233 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 30 126.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/15722**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 938 211.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/076519**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **21.12.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.04.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.03.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/4745 (2006.01)**

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 471/02 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

C07D 235/00 (2006.01)

C07D 221/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

138365 P 10.06.1999 US

589216 07.06.2000 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

**3M Innovative Properties Co., Saint Paul, Minn.,
US**

(72) Erfinder:

**CROOKS, L., Stephen, Saint Paul, MN 55133-3427,
US; LINDSTROM, J., Kyle, Saint Paul, MN
55133-3427, US; MERRILL, A., Bryon, Saint Paul,
MN 55133-3427, US; RICE, J., Michael, Saint Paul,
MN 55133-3427, US**

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(54) Bezeichnung: **SULFONAMID- UND SULFAMID-SUBSTITUIERTE IMIDAZOCHINOLINE**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Imidazochinolinverbindungen mit Sulfonamid- oder Sulfamidsubstitution in der 1-Stellung und pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung dieser Verbindungen als Immunmodulatoren, zur Induktion der Cytokin-Biosynthese in Tieren und bei der Behandlung von Erkrankungen einschließlich Viruserkrankungen und neoplastischen Erkrankungen.

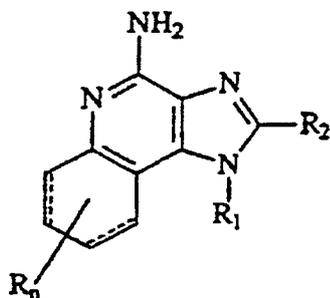
[0002] Im ersten zuverlässigen Bericht über das 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-Ringsystem beschreiben Backman et al., J. Org. Chem. 15, 1278–1284 (1950), die Synthese von 1-(6-Methoxy-8-chinolinyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin für eine mögliche Verwendung als Antimalariamittel. Danach wurde über Synthesen verschiedener substituierter 1H-Imidazo[4,5-c]chinoline berichtet. Beispielsweise synthetisierten Jain et al., J. Med. Chem. 11, S. 87–92 (1968), die Verbindung 1-[2-(4-Piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin als mögliches Antikonvulsivum und Herz-Kreislauf-Mittel. Außerdem berichteten Baranov et al., Chem. Abs. 85, 94362 (1976), über einige 2-Oxoimidazo[4,5-c]chinoline und Berenyi et al., J. Heterocyclic Chem. 18, 1537–1540 (1981), über bestimmte 2-Oxoimidazo[4,5-c]chinoline.

[0003] Später stellte sich heraus, daß bestimmte 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amine und 1- und 2-substituierte Derivate davon zur Verwendung als Virustatika, Bronchodilatoren und Immunmodulatoren geeignet sind. Diese werden u. a. in den US-Patentschriften 4,689,338, 4,698,348, 4,929,624, 5,037,986, 5,268,376, 5,346,905 und 5,389,640, auf die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird, beschrieben.

[0004] Es besteht nach wie vor Interesse am Imidazochinolin-Ringsystem, wie beispielsweise aus WO 98/30562, EP 894 797 und WO 00/09506 ersichtlich ist. EP 894 797 offenbart amidsubstituierte Imidazochinolinverbindungen, die als die Immunantwort modifizierende Verbindungen nützlich sein sollen, während WO 00/09506 Imidazochinolinverbindungen offenbart, die einen Sulfonamidsubstituenten enthalten, wobei der Sulfonamid-Stickstoff Teil eines gesättigten heterocyclischen Rings ist. EP-A-0 894 797 betrifft spezielle Imidazochinolinamidderivate und diese enthaltende medizinische Zubereitungen, die einen eosinophilen infiltrations-inhibierenden Effekt, der auf einer starken Interferon(α,γ)-induzierenden Wirkung beruht, und eine hervorragende perkutane Resorbierbarkeit aufweisen und bei der Behandlung von allergischen entzündlichen Erkrankungen, wie atopischer Dermatitis, verschiedenen Tumoren und Viruserkrankungen wirksam sind.

[0005] JP-A-11 080156 beschreibt 1-(subst. Aryl)-alkyl-1H-imidazopyridin-4-amin-derivate, die für die Induktion der Biosynthese von Interferon und als Antivirumittel und Kanzerostatikum sowie für die Behandlung von durch Viren verursachten Erkrankungen, wie rheumatischer Arthritis, Verruca, Hepatitis B und Hepatitis C, Krebs und anderen neoplastischen Erkrankungen brauchbar sein sollen. Trotz dieser Versuche zur Auffindung von Verbindungen, die zur Verwendung als die Immunantwort modifizierende Mittel geeignet sind, besteht nach wie vor Bedarf an Verbindungen, die zur Modulierung der Immunantwort durch Induktion der Cytokin-Biosynthese oder andere Mechanismen befähigt sind.

[0006] Es wurden nun Verbindungen gefunden, die zur Verwendung bei der Induktion der Cytokin-Biosynthese in Tieren geeignet sind. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formel I:



(I)

wobei R, R₁ und R₂ die hier angegebene Bedeutung besitzen.

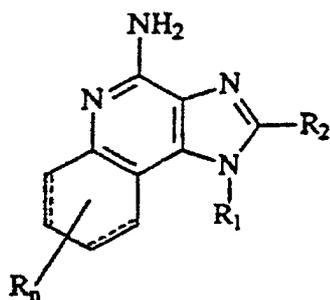
[0007] Die Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Verwendung als die Immunantwort modifizierende Mittel, da sie bei Verabreichung an Tiere zur Induktion der Cytokin-Biosynthese und anderweitigen Modulier-

zung der Immunantwort befähigt sind. Daher sind die Verbindungen zur Behandlung von verschiedenen Leiden, z. B. Viruserkrankungen und Tumoren, die auf derartige Änderungen der Immunantwort ansprechen, geeignet.

[0008] Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I enthalten. Die vorliegende Beschreibung beschreibt ferner Verfahren zur Induktion der Cytokin-Biosynthese in einem Tier, zur Behandlung einer Virusinfektion und/oder zur Behandlung einer neoplastischen Erkrankung in einem Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) an das Tier.

[0009] Darüber hinaus werden Verfahren zur Synthese von Verbindungen der Formel I und Zwischenprodukten, die zur Verwendung bei der Synthese dieser Verbindungen geeignet sind, beschrieben.

[0010] Gegenstand der Erfindung sind, wie oben erwähnt, Verbindungen der Formel I:



(I)

wobei

R_1 für -Alkyl- NR_3 - SO_2 -X- R_4 oder -Alkenyl- NR_3 - SO_2 -X- R_4 steht;

X für eine Bindung oder - NR_5 - steht;

R_4 für Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkyl oder Alkenyl steht, wobei jede dieser Gruppen unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe bestehend aus:

- Alkyl;
- Alkenyl;
- Aryl;
- Heteroaryl;
- Heterocyclyl;
- substituiertem Aryl;
- substituiertem Heteroaryl;
- substituiertem Heterocyclyl;
- O-Alkyl;
- O-(Alkyl)₀₋₁-aryl;
- O-(Alkyl)₀₋₁-subst. aryl;
- O-(Alkyl)₀₋₁-heteroaryl;
- O-(Alkyl)₀₋₁-subst. heteroaryl;
- O-(Alkyl)₀₋₁-heterocyclyl;
- O-(Alkyl)₀₋₁-subst. heterocyclyl;
- COOH;
- CO-O-Alkyl;
- CO-Alkyl;
- S(O)₀₋₂-Alkyl;
- S(O)₀₋₂(Alkyl)₀₋₁-aryl;
- S(O)₀₋₂(Alkyl)₀₋₁-subst. aryl;
- S(O)₀₋₂(Alkyl)₀₋₁-heteroaryl;
- S(O)₀₋₂(Alkyl)₀₋₁-subst. heteroaryl;
- S(O)₀₋₂(Alkyl)₀₋₁-heterocyclyl;
- S(O)₀₋₂(Alkyl)₀₋₁-subst. heterocyclyl;
- (Alkyl)₀₋₁- NR_3R_3 ;
- (Alkyl)₀₋₁- NR_3 -CO-O-alkyl;
- (Alkyl)₀₋₁- NR_3 -CO-alkyl;

-(Alkyl)₀₋₁-NR₃-CO-aryl;
 -(Alkyl)₀₋₁-NR₃-CO-subst. aryl;
 -(Alkyl)₀₋₁-NR₃-CO-heteroaryl;
 -(Alkyl)₀₋₁-NR₃-CO-subst. heteroaryl;
 -N₃;
 -Halogen;
 -Halogenalkyl;
 -Halogenalkoxy;
 -CO-Halogenalkoxy;
 -NO₂;
 -CN;
 -OH;
 -SH; und, im Fall von Alkyl, Alkenyl oder Heterocyclyl, Oxo substituiert sein kann;
 R₂ aus der Gruppe bestehend aus
 -Wasserstoff;
 -Alkyl;
 -Alkenyl;
 -Aryl;
 -substituiertem Aryl;
 -Heteroaryl;
 -substituiertem Heteroaryl;
 -Alkyl-O-alkyl;
 -Alkyl-O-alkenyl und
 -Alkyl oder -Alkenyl, das durch einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe bestehend aus
 -OH;
 -Halogen;
 -N(R₃)₂;
 -CO-N(R₃)₂;
 -CO-C₁₋₁₀-Alkyl;
 -CO-O-C₁₋₁₀-Alkyl;
 -N₃;
 -Aryl;
 -substituiertem Aryl;
 -Heteroaryl;
 -substituiertem Heteroaryl;
 -Heterocyclyl;
 -substituiertem Heterocyclyl;
 -CO-Aryl;
 -CO-(subst. Aryl);
 -CO-Heteroaryl und
 -CO-(subst. Heteroaryl)
 substituiert ist,
 ausgewählt ist;
 R₃ jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁₋₁₀-Alkyl ausgewählt ist;
 R₅ aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁₋₁₀-Alkyl ausgewählt ist; oder R₄ und R₅ gemeinsam einen 3- bis 7-gliedrigen heterocyclischen oder substituierten heterocyclischen Ring bilden können,
 n für 0 bis 4 steht und jedes vorhandene R unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₁₀-Alkyl, C₁₋₁₀-Alkoxy, Halogen und Trifluormethyl ausgewählt ist,
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

Herstellung der Verbindungen

[0011] Erfindungsgemäße Imidazochinoline können gemäß Reaktionsschema I hergestellt werden, wobei R, R₁, R₂ und n die oben angegebene Bedeutung besitzen.

[0012] In Schritt (1) von Reaktionsschema I wird ein 4-Chlor-3-nitrochinolin der Formel II mit einem Amin der Formel R₁NH₂, wobei R₁ die oben angegebene Bedeutung besitzt, zu einem 3-Nitrochinolin-4-amin der Formel III umgesetzt. Die Umsetzung kann durch Zugabe von Amin zu einer Lösung einer Verbindung der Formel II in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Chloroform oder Dichlormethan, und gegebenenfalls unter Erhitzen

durchgeführt werden. Zahlreiche Chinoline der Formel II sind bekannt (siehe beispielsweise US-PS 4,689,338 und dort angegebene Literaturstellen).

[0013] In Schritt (2) von Reaktionsschema I wird ein 3-Nitrochinolin-4-amin der Formel III zu einem Chinolin-3,4-diamin der Formel IV reduziert. Die Reduktion erfolgt vorzugsweise unter Verwendung eines herkömmlichen heterogenen Hydrierkatalysators, wie Platin auf Kohle oder Palladium auf Kohle. Die Umsetzung kann zweckmäßigerweise in einer Parr-Apparatur in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Isopropylalkohol oder Toluol, durchgeführt werden.

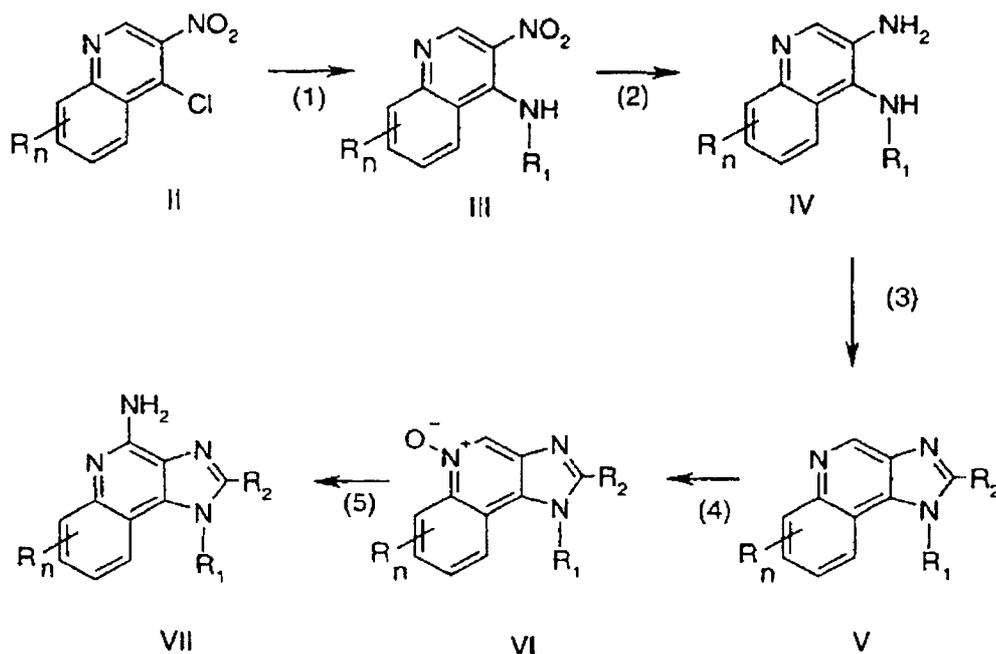
[0014] In Schritt (3) von Reaktionsschema I wird ein Chinolin-3,4-diamin der Formel IV mit einer Carbonsäure oder einem Äquivalent davon zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin der Formel V umgesetzt. Geeignete Carbonsäureäquivalente sind u. a. Halogenide, Orthoester und Alkansäure-1,1-dialkoxyalkylester. Die Carbonsäure oder das Äquivalent davon wird so gewählt, daß sie den gewünschten Substituenten R_2 in einer Verbindung der Formel V liefert. So liefert beispielsweise Orthoameisensäuretriethylester eine Verbindung, in der R_2 für Wasserstoff steht, und Orthoessigsäuretriethylester eine Verbindung, in der R_2 für Methyl steht. Die Umsetzung kann ohne Lösungsmittel oder in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol durchgeführt werden. Bei der Umsetzung wird so stark erhitzt, daß jeglicher als Reaktionsnebenprodukt anfallende Alkohol oder jegliches als Reaktionsnebenprodukt anfallende Wasser ausgetrieben wird.

[0015] In Schritt (4) von Reaktionsschema I wird ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin der Formel V mit einem herkömmlichen Oxidationsmittel, das zur Bildung von N-Oxiden befähigt ist, zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid der Formel VI oxidiert. Vorzugsweise wird eine Lösung einer Verbindung der Formel V in Chloroform unter Umgebungsbedingungen mit 3-Chlorperoxybenzoesäure umgesetzt.

[0016] In Schritt (5) von Reaktionsschema I wird ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-5N-Oxid der Formel VI zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel VII, wobei es sich um eine Untergruppe der Formel I handelt, aminiert. In Schritt (5) wird (i) eine Verbindung der Formel VI mit einem Acylierungsmittel umgesetzt und dann (ii) das Produkt mit einem Aminierungsmittel umgesetzt. In Teil (i) von Schritt (5) wird ein N-Oxid der Formel VI mit einem Acylierungsmittel umgesetzt. Geeignete Acylierungsmittel sind u. a. Alkyl- oder Arylsulfonylchloride (z. B. Benzolsulfonylchlorid, Methansulfonylchlorid, p-Toluolsulfonylchlorid). Bevorzugt sind Arylsulfonylchloride. Ganz besonders bevorzugt ist para-Toluolsulfonylchlorid. In Teil (ii) von Schritt (5) wird das Produkt aus Teil (i) mit einem Überschuß eines Aminierungsmittels umgesetzt. Geeignete Aminierungsmittel sind u. a. Ammoniak (z. B. in Form von Ammoniumhydroxid) und Ammoniumsalze (z. B. Ammoniumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat, Ammoniumphosphat). Bevorzugt ist Ammoniumhydroxid. Bei der Umsetzung geht man vorzugsweise so vor, daß man das N-Oxid der Formel VI in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, löst, die Lösung mit dem Aminierungsmittel versetzt und dann langsam das Acylierungsmittel zugibt. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann nach herkömmlichen Methoden isoliert werden.

[0017] Alternativ dazu kann man Schritt (5) durchführen, indem man (i) ein N-Oxid der Formel VI mit einem Isocyanat umsetzt und dann (ii) das erhaltene Produkt hydrolysiert. In Teil (i) wird das N-Oxid mit einem Isocyanat, in dem die Isocyanatgruppe an eine Carbonylgruppe gebunden ist, umgesetzt. Bevorzugte Isocyanate sind u. a. Trichloracetylisocyanat und Aroylisocyanate, wie Benzoylisocyanat. Die Umsetzung des Isocyanats mit dem N-Oxid wird unter weitgehend wasserfreien Bedingungen durchgeführt, indem man das Isocyanat zu einer Lösung des N-Oxids in einem inerten Lösungsmittel, wie Chloroform oder Dichlormethan, gibt. In Teil (ii) wird das Produkt aus Teil (i) hydrolysiert. Die Hydrolyse kann nach herkömmlichen Methoden durchgeführt werden, wie durch Erhitzen in Gegenwart von Wasser oder einem niederen Alkohol, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, wie eines Alkalimetallhydroxids oder niederen Alkoxids.

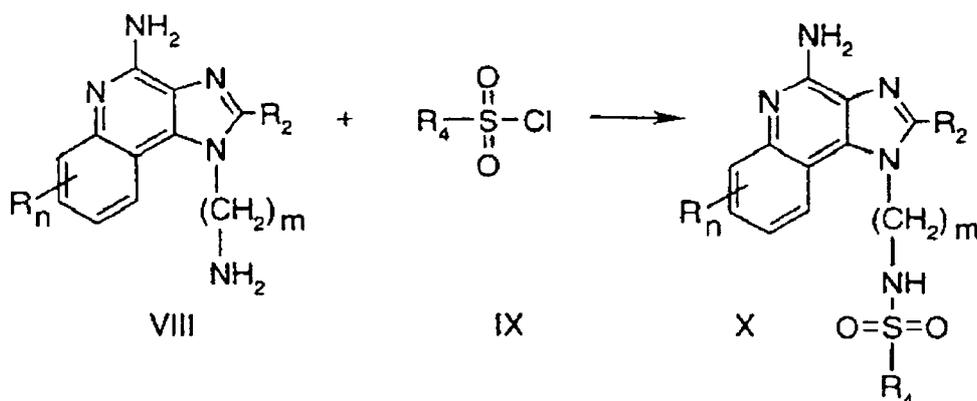
Reaktionsschema I



[0018] Erfindungsgemäße Verbindungen, wobei der Substituent R_1 ein Sulfonamid enthält, können auch gemäß Reaktionsschema II hergestellt werden, wobei R , R_2 , R_4 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und m für 1–20 steht.

[0019] In Reaktionsschema II wird ein aminoalkylsubstituiertes 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel VIII mit einem Sulfonylchlorid der Formel IX zu einer Verbindung der Formel X, wobei es sich um eine Untergruppe der Formel I handelt, umgesetzt. Die Umsetzung kann bei Umgebungstemperatur in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, in Gegenwart einer Base, wie Pyridin oder N,N-Diisopropylethylamin, durchgeführt werden. Zahlreiche 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amine der Formel VIII sind bekannt (siehe beispielsweise US-PS 6,069,149 (Namba)); andere sind über bekannte Synthesemethoden leicht zugänglich. Zahlreiche Sulfonylchloride der Formel IX sind im Handel erhältlich; andere sind über bekannte Synthesemethoden leicht zugänglich. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann nach herkömmlichen Methoden isoliert werden.

Reaktionsschema II

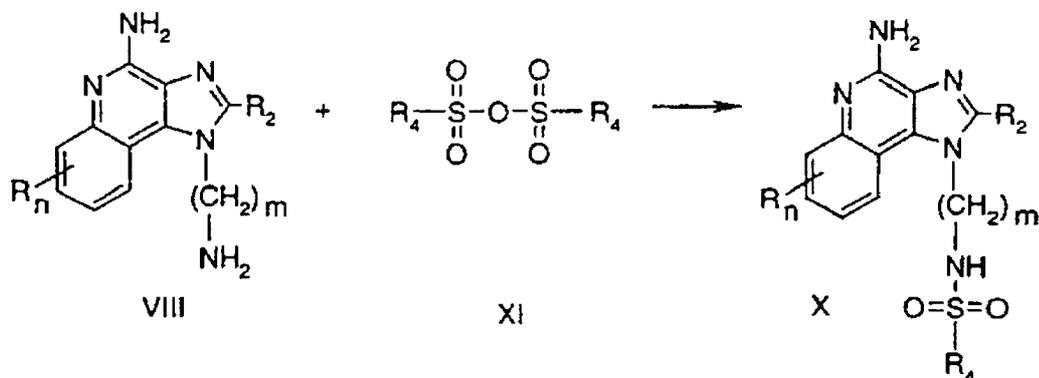


[0020] Erfindungsgemäße Verbindungen, wobei der Substituent R_1 ein Sulfonamid enthält, können auch gemäß Reaktionsschema III hergestellt werden, wobei R , R_2 , R_4 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und m für 1–20 steht.

[0021] In Reaktionsschema III wird ein aminoalkylsubstituiertes 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel VIII mit einem Sulfonsäureanhydrid der Formel XI zu einer Verbindung der Formel X, wobei es sich um eine Untergruppe der Formel I handelt, umgesetzt. Die Umsetzung kann bei Umgebungstemperatur in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, in Gegenwart einer Base, wie Pyridin oder N,N-Diisopropylethylamin,

durchgeführt werden. Alternativ dazu kann man die Umsetzung bei Umgebungstemperatur in Acetonitril durchführen. Zahlreiche Sulfonsäureanhydride der Formel XI sind im Handel erhältlich; andere sind über bekannte Synthesemethoden leicht zugänglich. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann nach herkömmlichen Methoden isoliert werden.

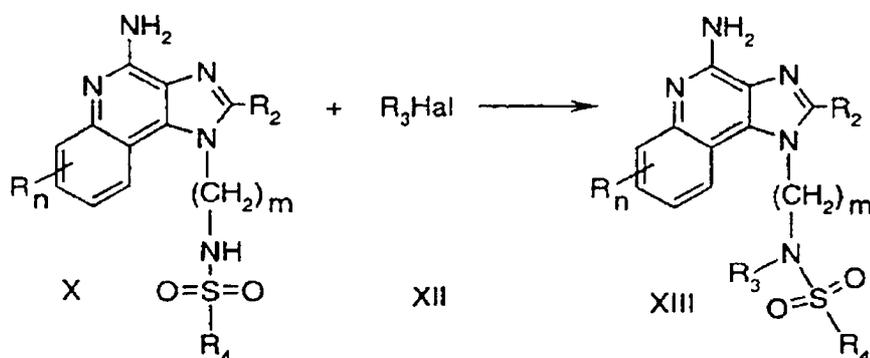
Reaktionsschema III



[0022] Erfindungsgemäße tertiäre Sulfonamide können gemäß Reaktionsschema IV hergestellt werden, worin R , R_2 , R_3 , R_4 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und m für 1–20 steht.

[0023] In Reaktionsschema IV wird ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolinylsulfonamid der Formel X mit einem Halogenid der Formel XII zu einer Verbindung der Formel XIII, wobei es sich um eine Untergruppe der Formel I handelt, umgesetzt. Die Umsetzung kann bei Umgebungstemperatur durchgeführt werden, indem man eine Lösung einer Verbindung der Formel X in N,N-Dimethylformamid mit Natriumhydrid versetzt und dann das Halogenid zugibt. Zahlreiche Halogenide der Formel XII sind im Handel erhältlich; andere sind über bekannte Synthesemethoden leicht zugänglich. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann nach herkömmlichen Methoden isoliert werden.

Reaktionsschema IV



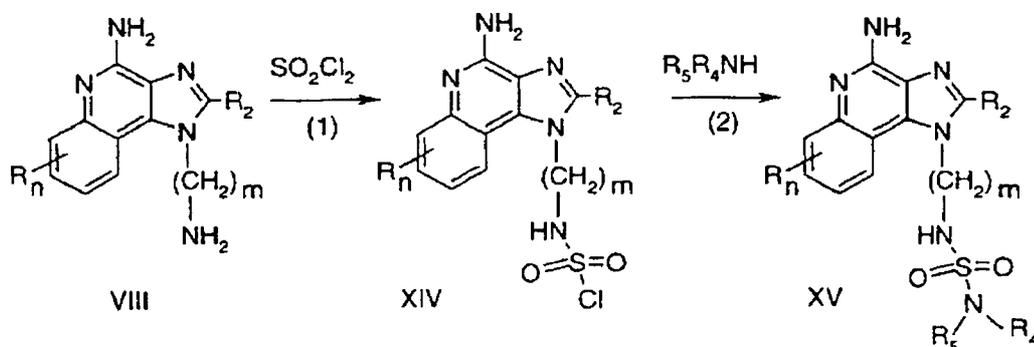
[0024] Erfindungsgemäße Verbindungen, wobei R_1 eine Sulfamidgruppe enthält, können gemäß Reaktionsschema V hergestellt werden, wobei R , R_2 , R_4 , R_5 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und m für 1–20 steht.

[0025] In Schritt (1) von Reaktionsschema V wird ein aminoalkylsubstituiertes 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel VIII mit Sulfonylchlorid umgesetzt, um in situ ein Sulfonylchlorid der Formel XIV zu bilden. Die Umsetzung kann durch Zugabe einer Lösung von Sulfonylchlorid in Dichlormethan zu einer Lösung einer Verbindung der Formel VIII in Dichlormethan in Gegenwart von einem Äquivalent 4-(Dimethylamino)pyridin durchgeführt werden. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei verminderter Temperatur ($-78^\circ C$) durchgeführt. Gegebenenfalls kann die Reaktionsmischung nach beendeter Zugabe auf Umgebungstemperatur kommen gelassen werden.

[0026] In Schritt (2) von Reaktionsschema V wird ein Amin der Formel R_5R_4NH mit dem Sulfonylchlorid der Formel XIV zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolinylsulfamid der Formel XV, bei der es sich um eine Untergruppe der Formel I handelt, umgesetzt. Die Umsetzung kann durchgeführt werden, indem man die Reaktionsmi-

sung aus Schritt (1) mit einer Lösung, die zwei Äquivalente des Amins und zwei Äquivalente Triethylamin in Dichlormethan enthält, versetzt. Die Zugabe wird vorzugsweise bei verminderter Temperatur (-78°C) durchgeführt. Nach beendeter Zugabe kann die Reaktionsmischung auf Umgebungstemperatur kommen gelassen werden. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann nach herkömmlichen Methoden isoliert werden.

Reaktionsschema V



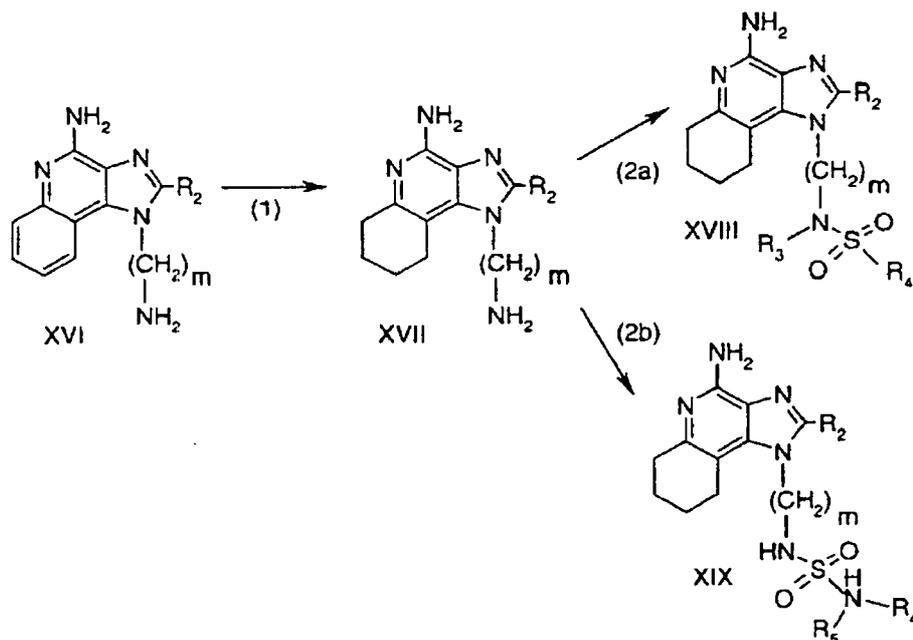
[0027] Erfindungsgemäße Tetrahydroimidazochinolone können gemäß Reaktionsschema VI hergestellt werden, wobei R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die oben angegebene Bedeutung besitzen und m für 1–20 steht.

[0028] In Schritt (1) von Reaktionsschema VI wird ein aminoalkylsubstituiertes 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XVI zu einem aminoalkylsubstituierten 6,7,8,9-Tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XVII reduziert. Vorzugsweise wird die Reduktion durchgeführt, indem man die Verbindung der Formel XVI in Trifluoressigsäure suspendiert oder löst, eine katalytisch wirksame Menge Platin(IV)-oxid zugibt und die Mischung dann unter Wasserstoffdruck setzt. Die Umsetzung kann zweckmäßigerweise in einer Parr-Apparatur durchgeführt werden. Das Produkt oder ein Salz davon kann nach herkömmlichen Methoden isoliert werden.

[0029] In Schritt (2a) von Reaktionsschema VI wird ein aminoalkylsubstituiertes 6,7,8,9-Tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XVII zu einer Verbindung der Formel XVIII, bei der es sich um eine Untergruppe der Formel I handelt, umgesetzt. Wenn R_3 für Wasserstoff steht, kann die Umsetzung in einem Schritt gemäß den in den obigen Reaktionsschemata II und III beschriebenen Methoden unter Verwendung eines Tetrahydroimidazochinolins der Formel XVII anstelle des Imidazochinolins der Formel VIII durchgeführt werden. Wenn R_3 von Wasserstoff verschieden ist, kann die Umsetzung in zwei Schritten durchgeführt werden, wobei Schritt eins gemäß den Methoden der Reaktionsschemata II und III durchgeführt wird und Schritt zwei gemäß der Methode von Reaktion IV unter Verwendung des Tetrahydroimidazochinolin-Analogons des Imidazochinolins durchgeführt wird. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann nach herkömmlichen Methoden isoliert werden.

[0030] In Schritt (2b) von Reaktionsschema VI wird ein aminoalkylsubstituiertes 6,7,8,9-Tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XVII zu einer Verbindung der Formel XIX, bei der es sich um eine Untergruppe der Formel I handelt, umgesetzt. Die Umsetzung kann nach der in Reaktionsschema V beschriebenen Methode unter Verwendung eines Tetrahydroimidazochinolins der Formel XVII anstelle des Imidazochinolins der Formel VIII durchgeführt werden. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann nach herkömmlichen Methoden isoliert werden.

Reaktionsschema VI

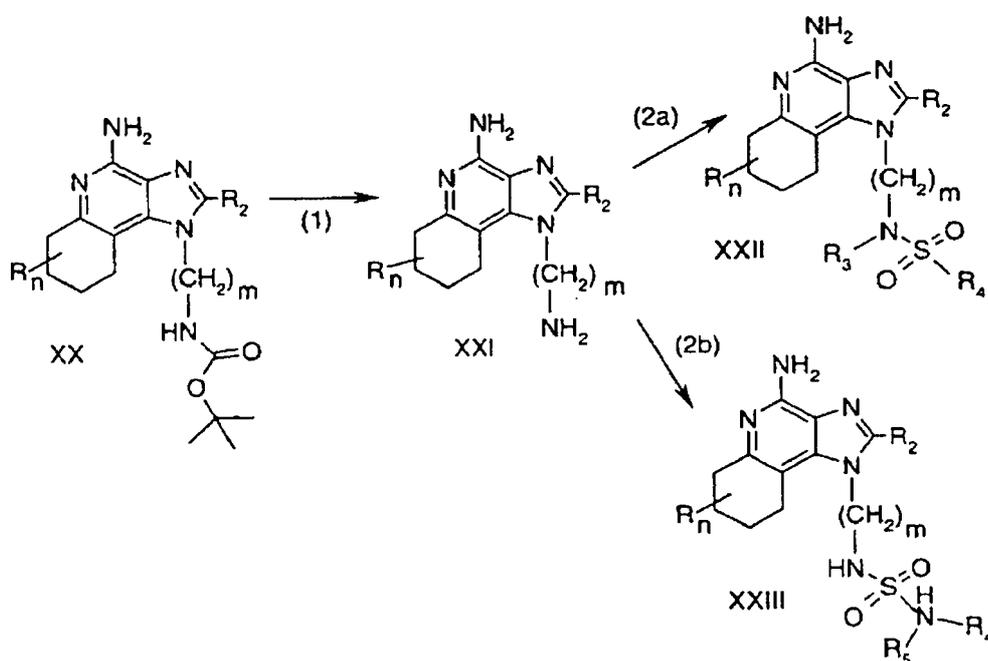


[0031] Erfindungsgemäße Tetrahydroimidazochinoline können auch gemäß Reaktionsschema VII hergestellt werden, wobei R, R₂, R₃, R₄, R₅ und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und m für 1–20 steht.

[0032] In Schritt (1) von Reaktionsschema VII wird ein tert.-Butylcarbamidsäure-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolinylester der Formel XX zu einem aminoalkylsubstituierten 6,7,8,9-Tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XXI hydrolysiert. Die Umsetzung kann durchgeführt werden, indem man die Verbindung der Formel XX in einer Mischung aus Trifluoressigsäure und Acetonitril löst und bei Umgebungstemperatur rührt. Alternativ dazu kann man die Verbindung der Formel XX mit verdünnter Salzsäure zusammengenommen und auf einem Dampfbad erhitzen. Tert.-Butylcarbamidsäuretetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolinylester der Formel XX können über die Syntheseroute gemäß US-PS 5,352,784 (Nikolaides) hergestellt werden. Das Produkt oder ein Salz davon kann nach herkömmlichen Methoden isoliert werden.

[0033] Die Schritte (2a) und (2b) können wie in Reaktionsschema VI durchgeführt werden.

Reaktionsschema VII



[0034] Einige Verbindungen der Formel I können leicht aus anderen Verbindungen der Formel I hergestellt werden. So kann man beispielsweise Verbindungen, in denen der Substituent R_4 eine Chloralkylgruppe enthält, mit einem Amin umsetzen, wobei man einen durch eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe substituierten Substituenten R_4 erhält; Verbindungen, in denen der Substituent R_4 eine Nitrogruppe enthält, können zu einer Verbindung, in der der Substituent R_4 ein primäres Amin enthält, reduziert werden.

[0035] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung schließen die Begriffe "Alkyl", "Alkenyl", "Alkynyl" und das Präfix "-alk" sowohl geradkettige als auch verzweigt-kettige Gruppen und cyclische Gruppen, d. h. Cycloalkyl und Cycloalkenyl, ein. Sofern nicht anders vermerkt, enthalten diese Gruppen 1 bis 20 Kohlenstoffatome, wobei Alkenyl- und Alkynylgruppen 2 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugte Gruppen enthalten insgesamt bis zu 10 Kohlenstoffatome. Cyclische Gruppen können monocyclisch oder polycyclisch sein und weisen vorzugsweise 3 bis 10 Ringkohlenstoffatome auf. Beispiele für cyclische Gruppen sind Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Adamantyl.

[0036] Der Begriff "Halogenalkyl" schließt Gruppen ein, die durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert sind, einschließlich perfluorierter Gruppen. Dies gilt auch für Gruppen mit dem Präfix "Halogenalk-". Beispiele für geeignete Halogenalkylgruppen sind Chlormethyl, Trifluormethyl und dergleichen.

[0037] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung schließt der Begriff "Aryl" carbocyclische aromatische Ringe oder Ringsysteme ein. Beispiele für Arylgruppen sind Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Indenyl. Der Begriff "Heteroaryl" schließt aromatische Ringe oder Ringsysteme ein, die mindestens ein Ringheteroatom (z. B. O, S, N) enthalten. Geeignete Heteroarylgruppen sind u. a. Furyl, Thienyl, Pyridyl, Chinolinyl, Tetrazolyl, Imidazo, Pyrazolo, Oxazolo, Thiazolo und dergleichen.

[0038] "Heterocyclyl" schließt nichtaromatische Ringe oder Ringsysteme ein, die mindestens ein Ringheteroatom (z. B. O, S, N) enthalten. Beispiele für heterocyclische Gruppen sind Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiazolidinyl, Imidazolidinyl und dergleichen.

[0039] Sofern nicht anders vermerkt, zeigen die Begriffe "substituiertes Aryl", "substituiertes Heteroaryl" und "substituiertes Heterocyclyl" an, daß die betreffenden Ringe oder Ringsysteme ferner durch einen oder mehrere unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxy, Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkylcarbonyl, Halogenalkoxy (z. B. Trifluormethoxy), Nitro, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocyclyl, Heterocycloalkyl, Nitril, Alkoxy carbonyl, Alkanoyloxy, Alkanoylthio und, im Fall von Cycloalkyl Heterocyclyl, Oxo ausgewählte Substituenten substituiert sind.

[0040] In Strukturformeln, die erfindungsgemäße Verbindungen wiedergeben, sind bestimmte Bindungen durch gestrichelte Linien dargestellt. Diese Linien bedeuten, daß die durch die gestrichelte Linie wiedergegebenen Bindungen vorhanden sein oder fehlen können. Demgemäß kann es sich bei Verbindungen der Formel I entweder um Imidazochinolinverbindungen oder um Tetrahydroimidazochinolinverbindungen handeln.

[0041] Die Erfindung schließt die hier beschriebenen Verbindungen in allen ihren pharmazeutisch verträglichen Formen einschließlich von Isomeren, wie Diastereomeren und Enantiomeren, Salzen, Solvaten, Polymeren und dergleichen ein.

Pharmazeutische Zusammensetzungen und biologische Wirkung

[0042] Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen enthalten eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

[0043] Unter dem Begriff "eine therapeutisch wirksame Menge" versteht man eine Menge der Verbindung, die zur Hervorrufung einer therapeutischen Wirkung, wie Cytokin-Induktion, Antitumorwirkung und/oder Antiviruseffekt, ausreicht. Die genaue Menge der in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung verwendeten aktiven Verbindung variiert zwar gemäß dem Fachmann bekannten Faktoren, wie der physikalischen und chemischen Beschaffenheit der Verbindung, der Beschaffenheit des Trägers und dem vorgesehenen Dosierungsschema, jedoch ist vorgesehen, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine zur Bereitstellung einer Dosis von etwa 100 ng/kg bis etwa 50 mg/kg und vorzugsweise von etwa 10 µg/kg bis etwa 5 mg/kg der Verbindung an den Patienten ausreichende Wirkstoffmenge enthalten. Es kommen alle herkömmlichen Dosierungsformen in Betracht, wie Tabletten, Pastillen, parenterale Formulierungen, Sirupe, Cremes,

Salben, Aerosolformulierungen, Transdermalpflaster, Transmukosalpflaster und dergleichen.

[0044] Es hat sich gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen bei Versuchen, die gemäß den nachstehend aufgeführten Tests durchgeführt wurden, die Produktion bestimmter Cytokine induzieren. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Verbindungen zur Verwendung als die Immunantwort modifizierende Mittel, die die Immunantwort auf einer Reihe von verschiedenen Wegen modulieren können, und somit zur Behandlung verschiedener Erkrankungen geeignet sind.

[0045] Zu den Cytokinen, deren Produktion durch die Verabreichung von erfindungsgemäßen Verbindungen induziert werden kann, gehören im allgemeinen Interferon- α (IFN- α) und/oder Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) sowie bestimmte Interleukine (IL). Cytokine, deren Biosynthese durch erfindungsgemäße Verbindungen induziert werden kann, sind u. a. INF- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 und IL-12 sowie verschiedene andere Cytokine. Unter anderem können diese und andere Cytokine die Produktion von Viren und das Wachstum von Tumorzellen inhibieren, so daß die Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung von Tumoren und Viruserkrankungen geeignet sind.

[0046] Neben der Fähigkeit zur Induktion der Produktion von Cytokinen beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch andere Aspekte der angeborenen Immunantwort. So kann beispielsweise die Aktivität natürlicher Killerzellen stimuliert werden, was möglicherweise auf Cytokin-Induktion zurückzuführen ist. Die Verbindungen können auch Makrophagen aktivieren, was wiederum die Sekretion von Stickstoffmonoxid und die Produktion zusätzlicher Cytokine stimuliert. Des weiteren können die Verbindungen Proliferation und Differenzierung von B-Lymphozyten bewirken.

[0047] Erfindungsgemäße Verbindungen haben auch eine Wirkung auf die erworbene Immunantwort. Beispielsweise wird, obwohl nicht angenommen wird, daß eine direkte Wirkung auf T-Zellen oder eine direkte Induktion von T-Zell-Cytokinen vorliegt, bei Verabreichung der Verbindungen die Produktion des T-Helfer-Typ-1-Cytokins (Th1-Cytokins) IFN- γ indirekt induziert und die Produktion der T-Helfer-Typ-2-Cytokine (Th2-Cytokine) IL-4, IL-5 und IL-13 inhibiert. Aufgrund dieser Wirkung eignen sich die Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Heraufregulierung der Th1-Antwort und/oder die Herabregulierung der Th2-Antwort erwünscht ist. Angesichts der Fähigkeit von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Inhibierung der Th2-Immunantwort wird erwartet, daß die Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung von atopischen Erkrankungen, z. B. atopischer Dermatitis, Asthma, Allergie, allergischer Rhinitis; systemischem Lupus erythematodes; als Impfhilfsstoff für zellvermittelte Immunität und möglicherweise als Behandlung für rezidivierende Pilzkrankungen und Chlamydia geeignet sind.

[0048] Aufgrund ihrer die Immunantwort modifizierenden Wirkungen sind die Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung verschiedenster Leiden geeignet. Aufgrund ihrer Fähigkeit zur Induktion der Produktion von Cytokinen wie INF- α und/oder TNF- α eignen sich die Verbindungen besonders gut zur Verwendung bei der Behandlung von Viruserkrankungen und Tumoren. Diese immunmodulierende Wirkung legt nahe, daß erfindungsgemäße Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen geeignet sind, wie u. a. Viruserkrankungen einschließlich Feigwarzen; gemeiner Warzen; Sohlenwarzen; Hepatitis B; Hepatitis C; Herpes Simplex Typ I und Typ II; Molluscum contagiosum; HIV; CMV; VZV; intraepithelialer Neoplasien, wie zervikaler intraepithelialer Neoplasien; Humanpapillomavirus (HPV) und damit einhergehender Neoplasien; Pilzkrankungen, z. B. Candida-, Aspergillus- und Cryptococcenmeningitis; neoplastischen Erkrankungen, z. B. Basalzellenkarzinom, Haarzellenleukämie, Kaposi-Sarkom, Nierenzellenkarzinom, Plattenepithelkarzinom, myelogischer Leukämie, multiplem Myelom, Melanom, Non-Hodgkin-Lymphom, kutanem T-Zellenlymphom und anderen Krebsarten; parasitischen Erkrankungen, d. h. Pneumocystis carinii, Kryptosporidiose, Histoplasmose, Toxoplasmose, Trypanosominfektion und Leishmaniase; und bakteriellen Infektionen, z. B. Tuberkulose und Mycobacterium avium. Weitere Erkrankungen oder Leiden, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden können, sind u. a. Ekzem; Eosinophilie; essentielle Thrombozythämie; Lepra; multiple Sklerose; Ommen-Syndrom; diskoider Lupus; Bowen-Krankheit; Bowenoide Papulose; und zur Verbesserung der Heilung von Wunden einschließlich chronischer Wunden.

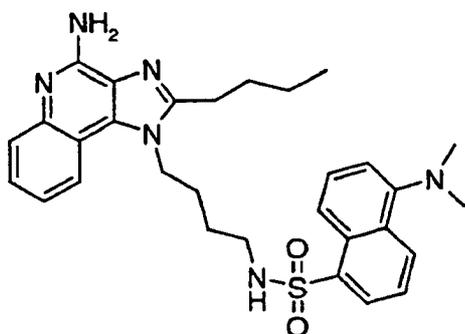
[0049] Demgemäß beschreibt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Induktion der Cytokin-Biosynthese in einem Tier. Eine zur Induktion der Cytokin-Biosynthese wirksame Menge einer Verbindung ist eine Menge, die dazu ausreicht, einen oder mehrere Zelltypen, wie Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und B-Zellen, zur Produktion eines oder mehrerer Cytokine, wie beispielsweise INF- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 und IL-12, die gegenüber dem Hintergrundniveau derartiger Cytokine erhöht ist, zu veranlassen. Die genaue Menge variiert gemäß an sich bekannten Faktoren, jedoch wird erwartet, daß es sich um eine Dosis von etwa 100 ng/kg bis etwa 50 mg/kg und vorzugs-

weise etwa 10 µg/kg bis etwa 5 mg/kg handelt. Die vorliegende Beschreibung beschreibt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Virusinfektion in einem Tier und zur Behandlung einer neoplastischen Erkrankung in einem Tier. Eine zur Behandlung oder Inhibierung einer Virusinfektion wirksame Menge ist eine Menge, die einen Rückgang einer oder mehrerer der Manifestationen der Virusinfektion, wie viralen Läsionen, Virusbelastung, Geschwindigkeit der Virusproduktion und Mortalität im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren bewirkt. Die genaue Menge variiert gemäß an sich bekannten Faktoren, jedoch wird erwartet, daß es sich um eine Dosis von 100 ng/kg bis etwa 50 mg/kg und vorzugsweise etwa 10 µg/kg bis etwa 5 mg/kg handelt. Eine zur Behandlung eines neoplastischen Leidens wirksame Menge ist eine Menge, die eine Verringerung der Tumorgroße oder der Zahl der Tumorfoci bewirkt. Wiederum variiert die genaue Menge gemäß an sich bekannten Faktoren, jedoch wird erwartet, daß es sich um eine Dosis von etwa 100 ng/kg bis etwa 50 mg/kg und vorzugsweise etwa 10 µg/kg bis etwa 5 mg/kg handelt.

[0050] Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert, die lediglich zur Illustration dienen und die Erfindung in keiner Weise einschränken sollen.

Beispiel 1

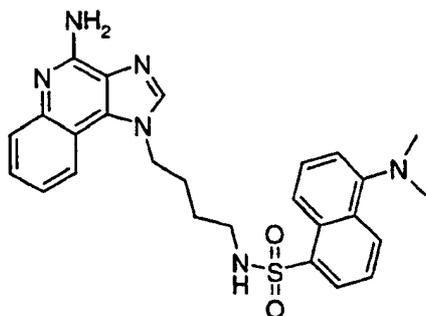
N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-5-(dimethylamino)-1-naphthalinsulfonamid



[0051] Eine Mischung von N,N-Diisopropylethylamin (1,23 ml, 7,06 mmol), Dichlormethan (15 ml) und 1-(4-Aminobutyl)-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (2,0 g, 6,42 mmol) wurde mit 5-Dimethylamino-1-naphthalinsulfonylchlorid (1,82 g, 6,74 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur rühren gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Methanol versetzt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Nach Zugabe von Kieselgel zur Reaktionsmischung wurden die Lösungsmittel entfernt. Das Kieselgel wurde in eine Säule eingebracht und dann mit Chloroform in einem schrittweisen Gradienten bis Chloroform/Methanol 9:1 eluiert. Das erhaltene Produkt wurde aus N,N-Dimethylformamid und entionisiertem Wasser umkristallisiert, was 2,5 g N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-5-(dimethylamino)-1-naphthalinsulfonamid in Form eines gelben kristallinen Feststoffs, Fp. 223–224°C., ergab. Analyse: Berechnet für C₃₀H₃₆N₆O₂S: %C, 66,15; %H, 6,66; %N, 15,43; Gefunden: %C, 66,36; %H, 6,34; %N, 15,23.

Beispiel 2

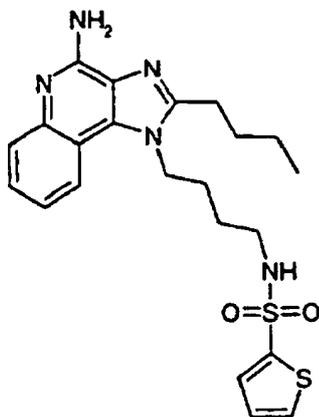
N¹-[4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-5-(dimethylamino)-1-naphthalinsulfonamid



[0052] Eine Suspension von 1-(4-Aminobutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,5 g, 2,0 mmol) in Pyridin (250 ml) wurde zur Auflösung des Amins auf 60°C erwärmt. Die Lösung wurde auf etwa 30°C abkühlen gelassen und dann langsam mit 5-Dimethylamino-1-naphthalinsulfonylchlorid (0,5 g, 1,8 mmol) versetzt. Nach einer

Stunde wurden 0,3 g 5-Dimethylamino-1-naphthalinsulfonylchlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 60°C erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gehalten. Dann wurde die Reaktionsmischung unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde aus Essigsäurepropylester umkristallisiert, was N¹-[4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-5-(dimethylamino)-1-naphthalinsulfonamid in Form eines Feststoffs, Fp. 200–201°C, ergab.

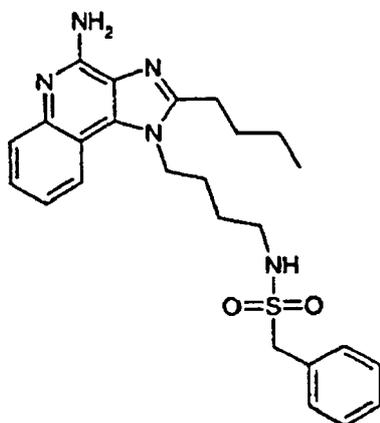
Beispiel 3

N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-2-thiophensulfonamid

[0053] Eine gerührte Lösung von 1-(4-Aminobutyl)-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,5 g, 1,6 mmol), Dichlormethan (40 ml) und Pyridin (0,8 ml) wurde tropfenweise mit 2-Thiophensulfonylchlorid (0,3 g in 10 ml Dichlormethan, 1,6 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde einige Stunden bei Raumtemperatur gehalten und dann mit einer zusätzlichen Portion 2-Thiophensulfonylchlorid (0,1 g, 0,6 mmol) versetzt. Nach Umsetzung über Nacht wurde der Ansatz im Vakuum aufkonzentriert. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1) gereinigt, wonach die produkthaltigen Fraktionen mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen wurden. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und aufkonzentriert, was 0,2 g N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-2-thiophensulfonamid in Form eines gebrochenen weißen Pulvers, Fp. 137,5–141,5°C, ergab. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,83 (breites s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 3,7, 1,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,44 (breites s, 2H), 4,47 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,87 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,58–1,38 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H); IR (KBr) 3467, 3361, 3167, 3091, 2957, 2933, 2870, 1644, 1617, 1585, 1533, 1478, 1405, 1336, 1154, 1095, 1014, 854, 761, 733 cm⁻¹; MS (EI) m/e 457,1606 (berechnet für C₂₂H₂₇N₅O₂S₂: 457,1606); Analyse: berechnet für C₂₂H₂₇N₅O₂S₂: C, 57,74; H, 5,95; N, 15,30, Gefunden: C, 57,50; H, 5,98; N, 15,15.

Beispiel 4

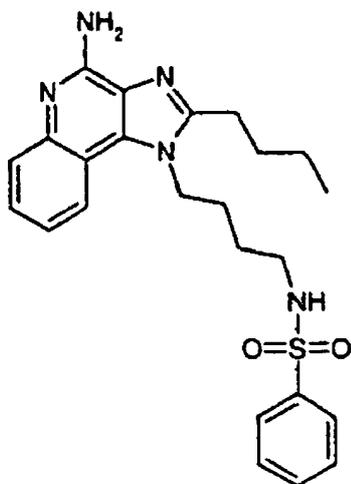
N-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]phenylmethansulfonamid



[0054] Eine gerührte Lösung von 1-(4-Aminobutyl)-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,75 g, 2,4 mmol), Dichlormethan (115 ml) und Pyridin (1 ml) wurde tropfenweise mit α-Toluolsulfonylchlorid (0,5 g in 10

ml Dichlormethan, 2,7 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gehalten und dann in Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1, Rf 0,16) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und mit gesättigtem wäßrigem Hydrogencarbonat gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und aufkonzentriert. Nach abschließendem Umkristallisieren aus Dichlormethan/Diethylether wurden 0,65 g N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]phenylmethansulfonamid in Form eines weißen kristallinen Feststoffs, Fp. 197,0–199,5°C, erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,42 (dt, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,35–7,23 (m, 7H), 7,12 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,46 (breites s, 2H), 4,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,91 (m, 4H), 1,83–1,42 (m, 8H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); IR (KBr) 3460, 3293, 3226, 3158, 2955, 2931, 2867, 1632, 1586, 1534, 1482, 1437, 1389, 1331, 1152, 1094, 752, 700 cm^{-1} ; MS (EI) m/e 465,2204 (berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 465,2198); Analyse: berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 64,49; H, 6,71; N, 15,04. Gefunden: C, 64,15; H, 6,71; N, 15,00.

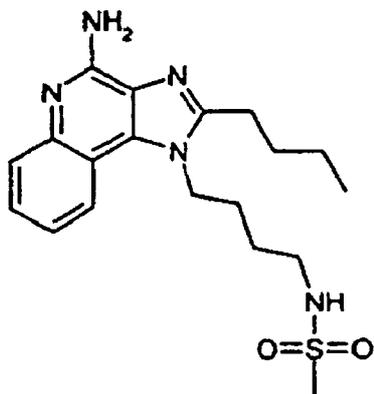
Beispiel 5

 N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-1-benzolsulfonamid

[0055] Eine gerührte Lösung von 1-(4-Aminobutyl)-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,0 g, 3,2 mmol), Dichlormethan (140 ml) und Pyridin (0,8 ml) wurde tropfenweise mit Benzolsulfonylchlorid (0,45 ml in 10 ml Dichlormethan, 3,5 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gehalten und dann in Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1, Rf 0,28) und anschließender Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether gereinigt, was 1,14 g N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-1-benzolsulfonamid in Form eines weißen Pulvers, Fp. 75,5–79,0°C, ergab. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,2$, 2H), 7,63–7,53 (m, 5H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,43 (breites s, 2H), 4,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,55–1,40 (m, 4H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); MS (EI) m/e 451,2036 (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 451,2042); Analyse: berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 63,83; H, 6,47; N, 15,51. Gefunden: C, 63,89; H, 6,42; N, 15,30.

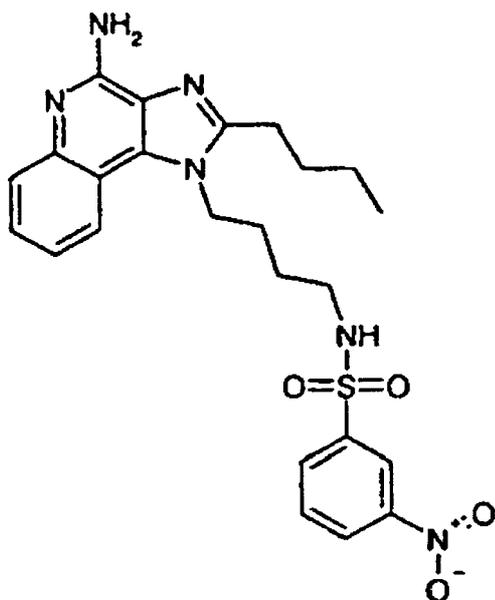
Beispiel 6

N-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]methansulfonamid



[0056] Eine gerührte Lösung von 1-(4-Aminobutyl)-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,0 g, 3,2 mmol) und Acetonitril (200 ml) wurde tropfenweise mit Methansulfonsäureanhydrid (0,6 g, 3,4 mmol) versetzt. Innerhalb weniger Minuten bildete sich ein Niederschlag. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand zwischen Dichlormethan und gesättigtem wäßrigen Hydrogencarbonat verteilt. Nach Trennung der Fraktionen wurde die organische Fraktion getrocknet (MgSO_4), filtriert und aufkonzentriert, was das Rohprodukt in Form eines weißen Feststoffs ergab. Durch Umkristallisation aus Essigsäuremethylester wurde N-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]methansulfonamid in Form eines weißen kristallinen Feststoffs, Fp. 195,1–196,0°C, erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,50 (dt, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,26 (dt, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,44 (breites s, 2H), 4,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,02–2,86 (m, 7H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,46 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); IR (KBr) 3348, 3299, 3152, 2952, 2931, 2869, 1642, 1584, 1530, 1480, 1323, 1155, 1142, 1094, 982, 765 cm^{-1} ; MS (EI) m/e 389,1889 (berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 389,1885); Analyse: berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 58,59; H, 6,99; N, 17,98. Gefunden: C, 58,26; H, 6,64; N, 17,69.

Beispiel 7

N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-3-nitro-1-benzolsulfonamid-hydrochlorid

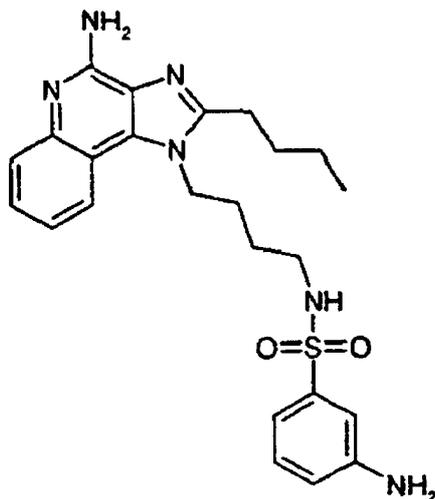
[0057] Nach der allgemeinen Methode von Beispiel 5 wurden 3-Nitrobenzolsulfonylchlorid und 1-(4-Aminobutyl)-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin zusammengegeben.

[0058] N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-3-nitro-1-benzolsulfonamid wurde in Form des Hydrochloridsalzes (weißer Feststoff), Fp. 176,0–178,2°C, isoliert. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ

8,70 (sehr breites s, 2H), 8,49–8,42 (m, 2H), 8,21–8,17 (m, 2H), 8,06 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,88–7,81 (m, 2H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,60–1,42 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H); IR (KBr) 3096, 2954, 2869, 2771, 1671, 1607, 1528, 1351, 1335, 1163, 1128, 1083, 879, 758, 735, 672, 661 cm^{-1} ; MS (EI) m/e 496,1897 (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 496,1893). Analyse: berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 52,31; H, 5,67; N, 15,25. Gefunden: C, 52,26; H, 5,46; N, 15,09.

Beispiel 8

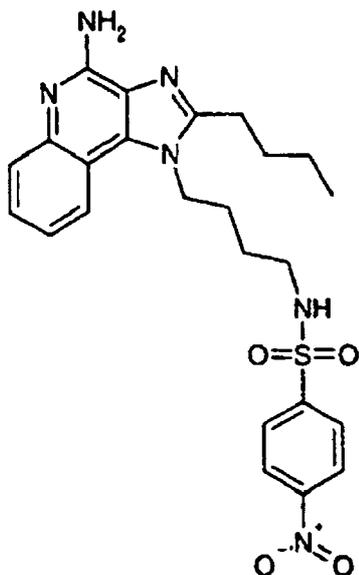
N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-3-amino-1-benzolsulfonamid-hydrochlorid



[0059] Eine Lösung von N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-3-nitro-1-benzolsulfonamid-hydrochlorid (0,4 g) in Methanol (250 ml) wurde mit einer katalytisch wirksamen Menge von 10% Palladium auf Kohle (0,085 g) versetzt. Der Ansatz wurde unter Wasserstoffatmosphäre (50 psi); $3,44 \times 10^5$ Pa) gesetzt und auf einer Parr-Apparatur zwei Stunden geschüttelt. Dann wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das feste Produkt wurde aus 2-Propanol umkristallisiert, was 0,18 g N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-3-amino-1-benzolsulfonamid-hydrochlorid in Form eines gebrochen weißen kristallinen Feststoffs, Fp. $110,2^\circ\text{C}$ (Zersetzung), ergab. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (sehr breites s, 2H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 5,63 (breites s, 2H), 4,56 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,77 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,60-1,40 (m, 4H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H); IR (KBr) 3313, 3135, 2957, 2870, 2782, 1671, 1599, 1485, 1454, 1313, 1155, 1084, 754, 686 cm^{-1} ; MS (EI) m/e 466,2150 (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: 466,2151). Analyse: berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 56,79; H, 6,26; N, 16,56. Cl, 6,98. Gefunden: C, 56,87; H, 6,22; N, 16,19. Cl, 7,22.

Beispiel 9

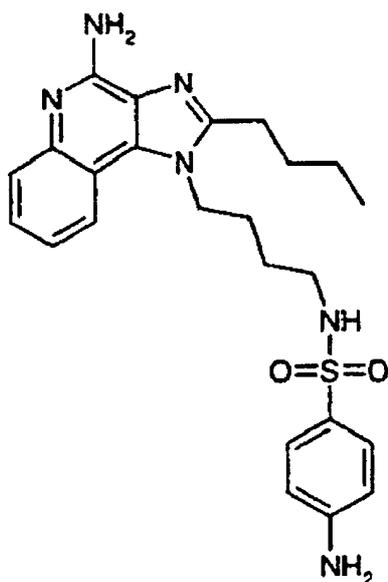
N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-4-nitro-1-benzolsulfonamid-hydrochlorid



[0060] Nach der allgemeinen Methode von Beispiel 5 wurden 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid und 1-(4-Aminobutyl)-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin zusammengegeben. N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-4-nitro-1-benzolsulfonamid wurde in Form des Hydrochloridsalzes (weißer Feststoff), Fp. 96,0°C (Zersetzung), isoliert. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (sehr breites s, 2H), 8,38–8,34 (m, 2H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03–7,99 (m, 2H), 7,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,86 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,45 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H); IR (KBr) 3283, 3100, 2957, 2870, 2782, 1670, 1606, 1528, 1347, 1311, 1162, 1092, 854, 746, 737, 686 cm⁻¹; MS (EI) m/e 496,1902 (berechnet für C₂₄H₂₈N₆O₄S: 496,1893). Analyse: berechnet für C₂₄H₂₈N₆O₄S·HCl·0,85H₂O: C, 52,57; H, 5,64; N, 15,33. Gefunden: C, 52,57; H, 5,46; N, 15,33.

Beispiel 10

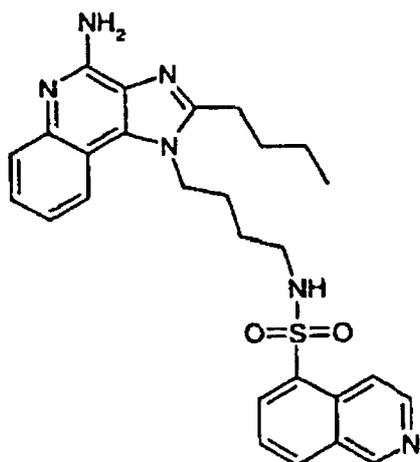
N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-4-amino-1-benzolsulfonamid-hydrochlorid



[0061] Eine Lösung von N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-4-nitro-1-benzolsulfonamid-hydrochlorid (0,38 g) in Methanol (250 ml) wurde mit einer katalytisch wirksamen Menge von 10% Palladium auf Kohle (0,085 g) versetzt. Der Ansatz wurde unter Wasserstoffatmosphäre (50 psi; 3,44 × 10⁵ Pa) ge-

setzt und auf einer Parr-Apparatur zwei Stunden geschüttelt. Dann wurde die Reaktionsmischung filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das feste Produkt wurde aus 2-Propanol umkristallisiert, was 0,34 g N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-4-amino-1-benzolsulfonamid-hydrochlorid in Form eines gebrochenen weißen Pulvers, Fp. 203,1–205,0°C, ergab. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (sehr breites s, 2H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,92 (breites s, 2H), 4,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,70 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,58–1,43 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H); IR (KBr) 3430, 3316, 3215, 3046, 2955, 2868, 2679, 1671, 1594, 1334, 1157, 1091, 851, 776, 759 cm⁻¹; MS (EI) m/e 466,2145 (berechnet für C₂₄H₃₀N₆O₂S: 466,2151). Analyse: berechnet für C₂₄H₃₀N₆O₂S·HCl: C, 57,30; H, 6,21; N, 16,71. Gefunden: C, 57,36; H, 6,31; N, 16,21.

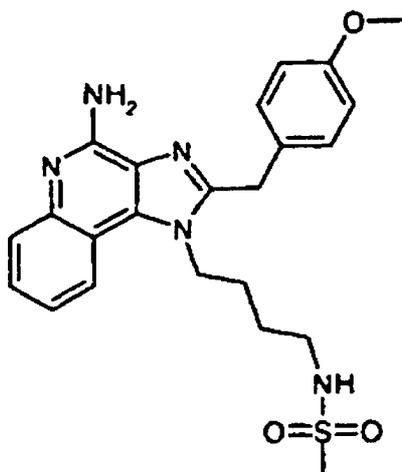
Beispiel 11

N⁵-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-5-isochinolinsulfonamid

[0062] Eine gerührte Lösung von 1-(4-Aminobutyl)-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,0 g, 3,2 mmol) und Dichlormethan (175 ml) wurde tropfenweise mit einer Suspension von Isochinolin-5-sulfonylchlorid-hydrochlorid (0,83 g in 50 ml Pyridin, 3,1 mmol) versetzt. Die Lösung nahm eine leuchtend gelbe Farbe an und wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Nach Zugabe von zusätzlichen 0,18 g Isochinolin-5-sulfonylchlorid-hydrochlorid wurde der Ansatz weitere 60 Stunden gehalten. Die gelbe Lösung wurde im Vakuum aufkonzentriert, in Dichlormethan gelöst und nacheinander mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen. Die organische Fraktion wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1) gereinigt, was 0,7 g N⁵-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-5-isochinolinsulfonamid in Form eines weißen kristallinen Feststoffs, Fp. 96,0°C (Zersetzung) ergab. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,41–8,35 (m, 2H), 8,30 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,47 (breites s, 2H), 4,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,86–2,74 (m, 4H), 1,78–1,63 (m, 4H), 1,50–1,34 (m, 4H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (EI) m/e 502,2151 (berechnet für C₂₇H₃₀N₆O₂S: 502,2151). Analyse: berechnet für C₂₇H₃₀N₆O₂S: C, 64,52; H, 6,02; N, 16,72. Gefunden: C, 64,03; H, 6,03; N, 16,55.

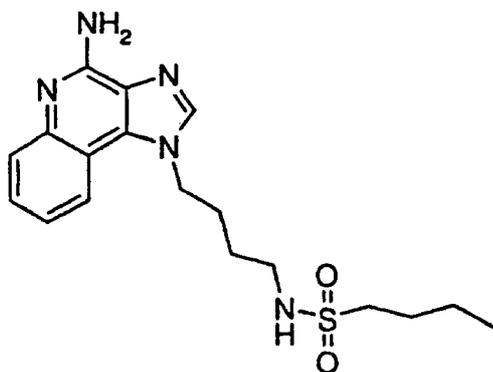
Beispiel 12

N-[4-(4-Amino-2-(4-methoxybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]methansulfonamid



[0063] Eine gerührte Lösung von 1-(4-Aminobutyl)-2-(4-methoxybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,4 g, 1,07 mmol), Dichlormethan (75 ml) und Acetonitril (100 ml) wurde mit Methansulfonsäureanhydrid (0,19 g, 1,1 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 60 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und aufkonzentriert, was 0,3 g N-[4-(4-Amino-2-(4-methoxybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]methansulfonamid in Form eines weißen Feststoffs, Fp. 78,1–79,5°C, ergab. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,27–7,21 (m, 3H), 6,98 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,58 (breites s, 2H), 4,45 (breites s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,87 (m, 5H), 1,55 (breites s, 2H); $\text{MS}(\text{CI})$ m/e 454 (M + H).

Beispiel 13

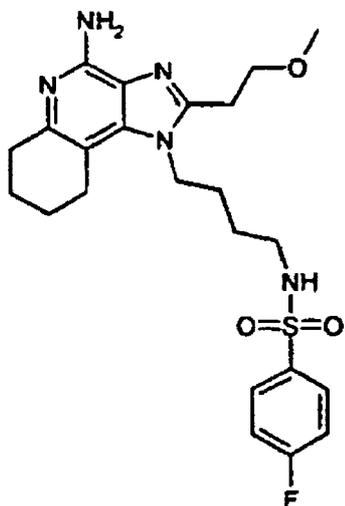
N¹-[4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]butansulfonamid

[0064] Eine Lösung von 1-(4-Aminobutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (9,3 mg, 36 μmol) in 10 ml Dichlormethan wurde in einem Reagenzglas mit Schraubdeckel auf -5°C abgekühlt. Dann wurde Butansulfonylchlorid (45 μmol) in Form einer 0,3 M Lösung in Dichlormethan zugegeben, wobei während der Zugabe und für weitere 15 Sekunden Argon durch die Mischung geleitet wurde. Die Mischung wurde über Nacht bei -5°C stehen gelassen. Nach Zugabe von Aminomethylpolystyrolharz (etwa 90 mg, 0,62 mÄq/g, 100–200 Mesh, Bachem) wurde die Mischung zum Rückfluß erwärmt und drei Stunden bei etwa 600 U/min geschüttelt. Dann wurde die Mischung zur Entfernung von Harz über eine Poly-Prep-Säule (Bio-Rad Nr. 731-1550) filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mittels halbpräparativer HPLC auf einem Gilson-System (Rainin Microsorb C18-Säule, 21,4 \times 250 mm, Teilchengröße 8 Mikron, 60A-Pore, 10 ml/min die Gradientenelution von 2–95% B in 25 min, 5 min Halten bei 95% B, wobei A = 0,1% Trifluoressigsäure/Wasser und B = 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril, Peakdetektion bei 254 nm zur Auslösung der Fraktionssammlung). Die Fraktionen der halbpräparativen HPLC wurden mittels LC-APCI/MS analysiert und die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Der Feststoff wurde in etwa 3 ml Dichlormethan/Methanol 2:1 ge-

löst und mit etwa 80 mg (300 µmol) Diisopropylaminomethylpolystyrolharz (Argonaut PS-DIEA, 3,86 mmol/g) zur Freisetzung des freien Amins etwa 2 h geschüttelt und dann filtriert und im Vakuum getrocknet, was das Produkt in Form eines Feststoffs ergab. MS (APCI) m/e 376,16 (M + H).

Beispiel 14

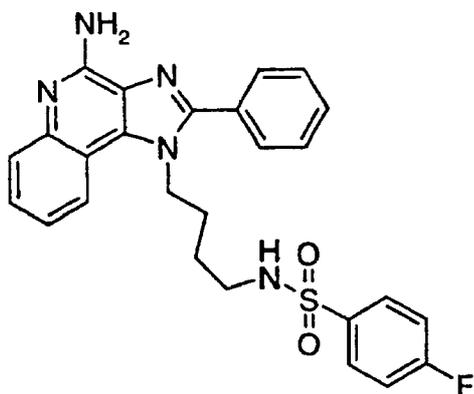
N¹-{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl}-4-fluor-1-benzol-sulfonamid



[0065] Nach der allgemeinen Methode von Beispiel 5 wurden 1-(4-Aminobutyl)-2-(2-methoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin und 4-Fluorbenzolsulfonylchlorid zusammengegeben. Durch Umkristallisation aus Essigsäure-n-propylester/Methanol 4:1 wurde N¹-{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl}-4-fluor-1-benzol-sulfonamid in Form eines weißen kristallinen Feststoffs, Fp. 191,0–193,0°C, bereitgestellt. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86–7,81 (m, 2H), 7,67 (breites s, 1H), 7,45–7,39 (m, 2H), 5,65 (breites s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,76 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,90 (breites s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,65 (breites s, 2H), 1,75 (breites s, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,43 (m, 2H); MS(Cl) m/e 476 (M + H). Analyse: berechnet für C₂₃H₃₀FN₅O₃S: %C, 58,09; %H, 6,36; %N, 14,73; Gefunden: %C, 58,37; %H, 6,35; %N, 14,60.

Beispiel 15

N-[4-(4-Amino-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-4-fluor-1-benzol-sulfonamid



Teil A

[0066] Eine Lösung von N-{4-[(3-Aminochinolin-4-yl)amino]butyl}carbamidsäure-tert.-butylester (12,5 g, 37,7 mmol) in Dichlormethan (250 ml) wurde bei Umgebungstemperatur langsam mit einer Lösung von Benzoylchlorid (5,3 g, 37,7 mmol) in Dichlormethan (100 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gehalten. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, was 11,0 g N-(4-[(3-(Benzoylamino)chinolin-4-yl)amino]butyl)carbamidsäure-tert.-butylester-hydrochlorid in Form eines

weißen Feststoffs ergab.

Teil B

[0067] Eine Lösung der Substanz aus Teil A in Ethanol (200 ml) wurde mit Triethylamin (7,26 g, 71,7 mmol) versetzt und zwei Tage am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde aufkonzentriert, was einen orangefarbenen Sirup ergab. Der Sirup enthielt gemäß HPLC/MS-Analyse das gewünschte Produkt und Ausgangsstoff. Der Sirup wurde in Dichlormethan (100 ml) aufgenommen und dann in einem Eisbad abgekühlt. Dann wurden Triethylamin (5 ml) und Benzoylchlorid (1,9 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde zwei Tage bei Umgebungstemperatur gehalten, wonach die Reaktion gemäß HPLC-Analyse nicht vollständig war. Die Reaktionsmischung wurde unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in Isopropylalkohol (150 ml) aufgenommen. Nach Zugabe von Triethylamin (5 ml) wurde die Reaktionsmischung über Nacht am Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel; Elution mit 10% Methanol in Dichlormethan) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde aus Acetonitril umkristallisiert, was 6,7 g N-[4-(2-Phenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]carbamidsäure-tert.-butylester in Form eines Feststoffs, Fp. 158–159°C, ergab.

Teil C

[0068] Eine Lösung von N-[4-(2-Phenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]carbamidsäure-tert.-butylester (6,56 g, 15,75 mmol) in Dichlormethan (120 ml) wurde langsam in kleinen Portionen mit 3-Chlorperoxybenzoesäure (1,05 Äq., 65%) versetzt. Nach drei Stunden wurde der Ansatz mit 1%igem wäßrigen Natriumhydrogencarbonat (200 ml) gequenchet. Die Schichten wurden getrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit Dichlormethan (2 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Fraktionen wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter Vakuum aufkonzentriert, was einen blaßorangefarbenen Sirup ergab. Der Sirup wurde mit Diethylether trituriert, was 6,8 g 1-[4-(tert.-Butylcarbamyl)butyl]-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid in Form eines blaßhellbraunen Feststoffs, Fp. 178–181°C, ergab.

Teil D

[0069] Eine Lösung von 1-[4-(tert.-Butylcarbamyl)butyl]-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (6,8 g, 15,75 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wurde in einem Eisbad abgekühlt. dann wurde konzentriertes Ammoniumhydroxid (30 ml) zugegeben. Danach wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten in kleinen Portionen Tosylchlorid (3,0 g, 15,75 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Der Ansatz wurde mit Wasser (350 ml) gequenchet. Die Schichten wurden getrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Fraktionen wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter Vakuum aufkonzentriert, was einen hellbraunen Feststoff ergab. Diese Substanz wurde mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel unter Elution mit 10% Methanol in Dichlormethan) gereinigt, was 4,8 g Produkt lieferte. Der größte Teil der Substanz wurde in den nächsten Schritt überführt. Ein kleiner Teil wurde aus Toluol umkristallisiert, was N-[4-(4-Amino-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]carbamidsäure-tert.-butylester in Form eines Feststoffs, Fp. 182–183°C, ergab. Analyse: berechnet für C₂₅H₂₉N₅O₂: %C, 69,58; %H, 6,77; %N, 16,22; Gefunden: %C, 69,86; %H, 6,95; %N, 15,80.

Teil E

[0070] Die Substanz aus Teil D wurde in Methanol (15 ml) und 1 N Salzsäure (100 ml) gelöst und dann zwei Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Vakuum auf ein Volumen von etwa 50 ml eingeeengt. Durch Zugabe von konzentriertem Ammoniumhydroxid bis pH 12 wurde kein Niederschlag erhalten. Der pH-Wert wurde mit 1 N Salzsäure auf 7 eingestellt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan und dann mit Essigsäureethylester extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser (50 ml) gelöst und dann 36 Stunden kontinuierlich mit refluxierendem Chloroform extrahiert. Das Chloroformextrakt wurde unter Vakuum aufkonzentriert, was einen leicht hellbraunen Feststoff lieferte. Diese Substanz wurde aus Acetonitril umkristallisiert, was 2,5 g 1-(4-Aminobutyl)-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin in Form eines gebrochen weißen Feststoffs, Fp. 175–177°C, ergab. Analyse: berechnet für C₂₀H₂₁N₅: %C, 72,48; %H, 6,39; %N, 21,13; Gefunden: %C, 72,72; %H, 6,32; %N, 20,71.

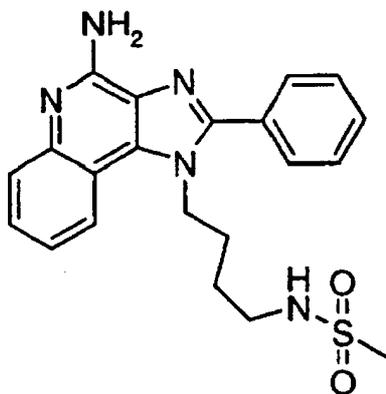
Teil F

[0071] 1-(4-Aminobutyl)-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,331 g, 1,0 mmol) wurde in wasserfrei-

em Acetonitril (35 ml) gelöst, wonach die Lösung auf 4°C abgekühlt wurde. Dann wurde langsam eine Lösung von 4-Fluorbenzolsulfonylchlorid (0,194 g, 1,0 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (10 ml) zugegeben. Der Ansatz wurde übers Wochenende langsam auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Dann wurde der Ansatz durch Zugabe von wäßriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht aufkonzentriert, was einen blaßgelben Feststoff ergab. Diese Substanz wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert und dann mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel unter Elution mit 10% Methanol in Dichlormethan) weiter gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert, was 0,2 g N-[4-(4-Amino-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-4-fluor-1-benzolsulfonamid in Form eines blaßgelben Feststoffs, Fp. 214–216°C, ergab. Analyse: Berechnet für $C_{26}H_{24}FN_5O_2S$: %C, 63,79; %H, 4,94; %N, 14,30; Gefunden: %C, 63,19; %H, 4,85; %N, 13,90. Massenspektrum $M + 1 = 490,2$.

Beispiel 16

N-[4-(4-Amino-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]methansulfonamid

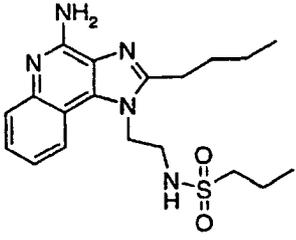
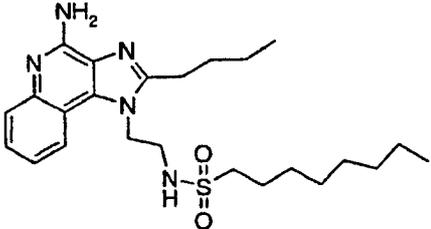
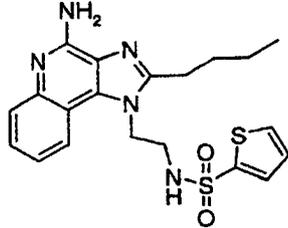


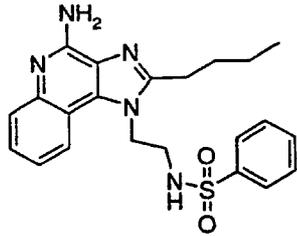
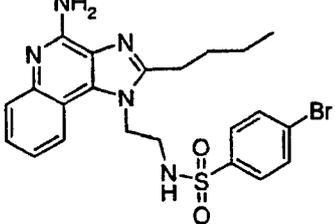
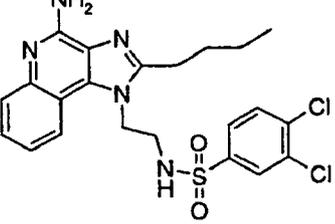
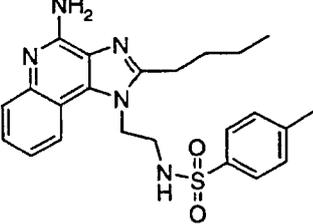
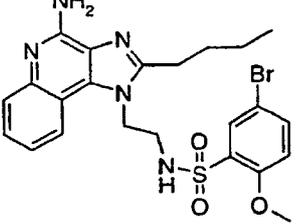
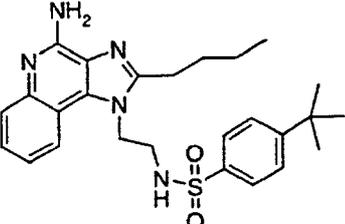
[0072] Nach der allgemeinen Methode von Beispiel 15 Teil F wurde 1-(4-Aminobutyl)-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,331 g, 1,0 mmol) mit Methansulfonsäureanhydrid umgesetzt, was 0,14 g N-[4-(4-Amino-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]methansulfonamid in Form eines weißen Feststoffs, Fp. 234–235°C, ergab. Massenspektrum $M + 1 = 410,2$.

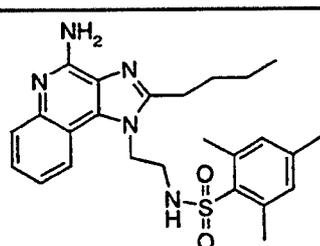
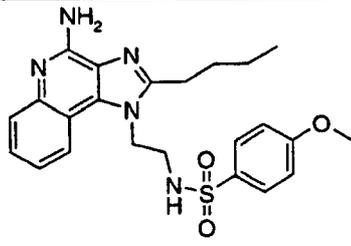
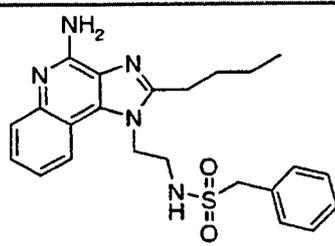
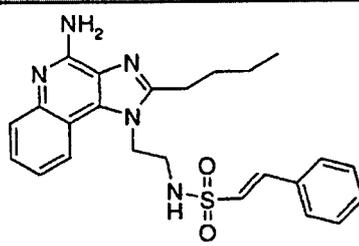
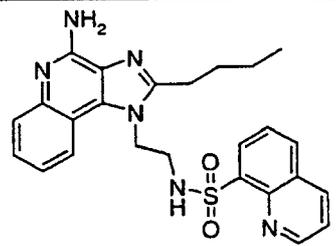
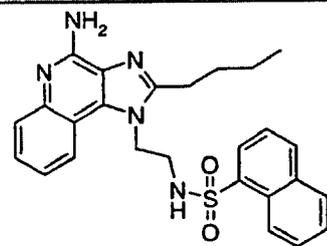
Beispiele 17–33

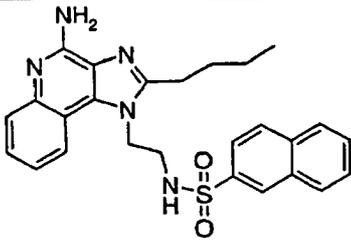
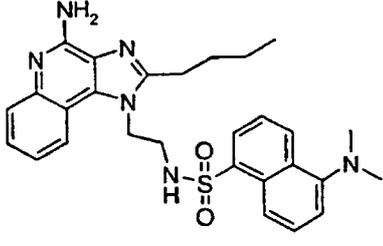
[0073] Die in der nachstehenden Tabelle gezeigten Verbindungen wurden nach der in obigem Reaktionsschema II beschriebenen Synthesemethode hergestellt.

[0074] In ein Fläschchen mit einem Fassungsvermögen von 2 Dram (7,4 ml) wurde 1-(2-Aminoethyl)-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (25 mg) gegeben. Dann wurden Diisopropylethylamin (11 µl, 1,2 Äq.), Dichlormethan (1 ml) und das Sulfonylchlorid (1,1 Äq.) in der angegebenen Reihenfolge zugegeben. Das Fläschchen wurde etwa zwei Stunden auf einen Schüttler und dann etwa 0,5 Stunden auf ein Ultraschallgerät gestellt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur stehen gelassen und zur Bestätigung der Bildung des gewünschten Produkts mittels LC/MS analysiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit halbpräparativer HPLC (Capcell Pak C18-Säule, 35 mm × 20 mm, Teilchengröße 5 Mikron, 20 ml/min, Gradientenelution von 5–95% B in 10 min, 2 min Halten bei 95% B, wobei A = 0,1% Trifluoressigsäure/Wasser und B = 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril, Peakdetektion bei 254 nm zur Auslösung der Fraktionssammlung). Die Fraktionen aus der halbpräparativen HPLC wurden mittels LC-APCI/MS analysiert, und die entsprechenden Fraktionen vereinigt und lyophilisiert, was das Trifluoracetatsalz des gewünschten Sulfonamids ergab.

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	Beobachtete Masse
17	 <chem>CCCC1=CN(C(=N1)C2=CC=CC=C2N)NS(=O)(=O)CC</chem>	390,2
18	 <chem>CCCC1=CN(C(=N1)C2=CC=CC=C2N)NS(=O)(=O)CCCCCCCCCCCC</chem>	460,2
19	 <chem>CCCC1=CN(C(=N1)C2=CC=CC=C2N)NS(=O)(=O)CCc3ccsc3</chem>	430,1

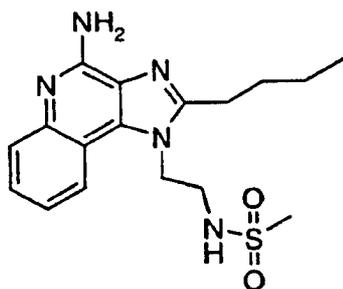
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	Beobachtete Masse
20		424,1
21		504,0
22		492,0
23		438,1
24		534,0
25		480,2

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	Beobachtete Masse
26		466,2
27		454,1
28		438,1
29		450,1
30		475,1
31		474,2

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	Beobachtete Masse
32		474,1
33		517,2

Beispiel 34

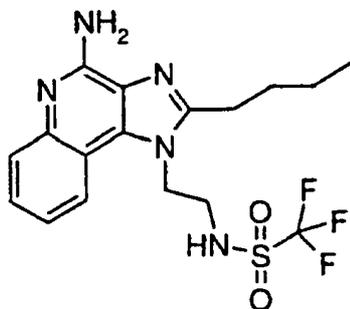
N-[2-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]methansulfonamid-trifluoracetat



[0075] Diese Verbindung wurde nach der Methode der obigen Beispiele 17–33 hergestellt, wobei jedoch anstelle des Sulfonylchlorids 1,1 Äq. Methansulfonsäureanhydrid verwendet wurde. (Beobachtete Masse = 362,2)

Beispiel 35

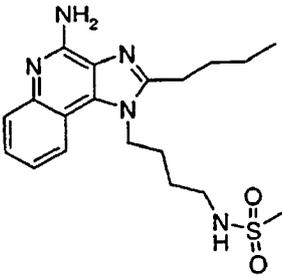
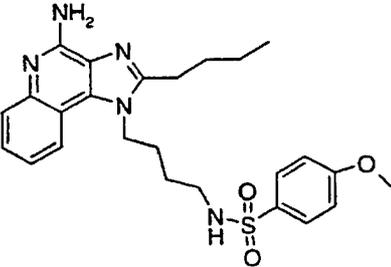
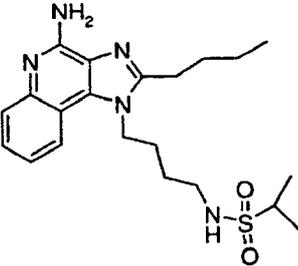
N-[2-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]trifluormethansulfonamid-trifluoracetat



[0076] Diese Verbindung wurde nach der Methode der obigen Beispiele 17–33 hergestellt, wobei jedoch anstelle des Sulfonylchlorids 1,1 Äq. Trifluormethansulfonsäureanhydrid verwendet wurde. (Beobachtete Masse = 416,1)

[0077] Die in der nachstehenden Tabelle gezeigten Verbindungen wurden nach der in dem obigen Reaktionsschema II beschriebenen Synthesemethode hergestellt.

[0078] In ein Fläschchen mit einem Fassungsvermögen von 2 Dram (7,4 ml) wurde 1-(4-Aminobutyl)-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (25 mg) gegeben. Dann wurden Diisopropylethylamin (14 µl, 1,0 Äq.), Dichlormethan (1 ml) und das Sulfonylchlorid (1,0 Äq.) in der angegebenen Reihenfolge zugegeben. Das Fläschchen wurde etwa 30 Minuten auf einen Schüttler gestellt, wonach fast alles in Lösung war. Etwas später bildete sich ein Niederschlag. Der Niederschlag wurde durch Zugabe von etwa Methanol gelöst. Die Reaktionsmischung wurde noch eine Stunde auf dem Schüttler gelassen und dann etwa 0,5 Stunden auf ein Ultraschallgerät gestellt. Die Reaktionsmischung wurde zur Bestätigung der Bildung des gewünschten Produkts mittels LC/MS analysiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels halbpräparativer HPLC (Capcell Pak C18-Säule, 35 mm × 20 mm, Teilchengröße 5 Mikron, 20 ml/min, Gradientenelution von 5–95% B in 10 min, 2 min Halten bei 95% B, wobei A = 0,1% Trifluoressigsäure/Wasser und B = 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril, Peakdetektion bei 254 nm zur Auslösung der Fraktionssammlung). Die Fraktionen aus der halbpräparativen HPLC wurden mittels LC-APCI/MS analysiert, und die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, was das Trifluoressigsalzes des gewünschten Sulfonamids ergab.

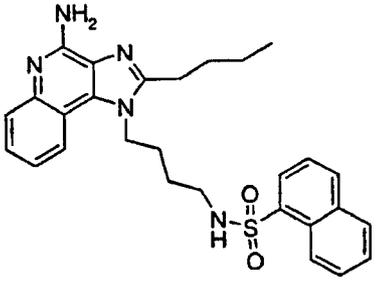
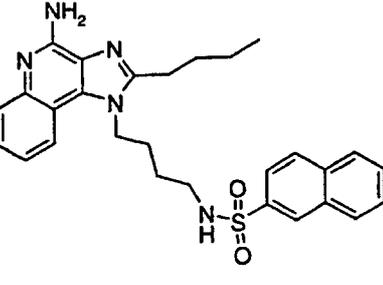
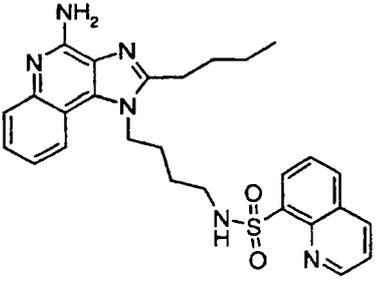
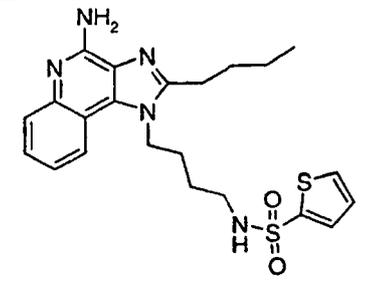
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	Beobachtete Masse
36		390,1
37		482,1
38		418,1

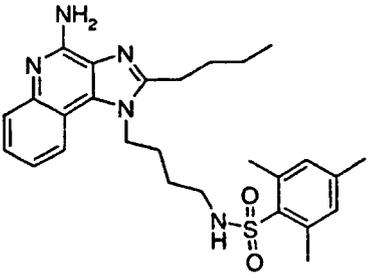
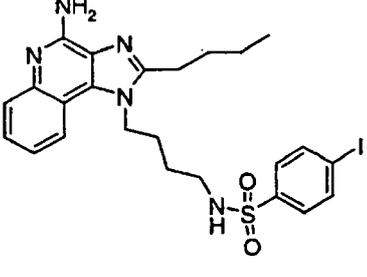
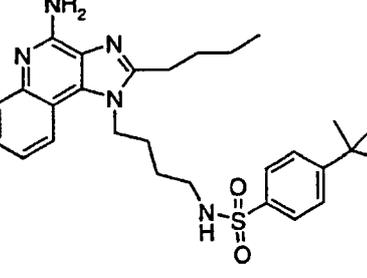
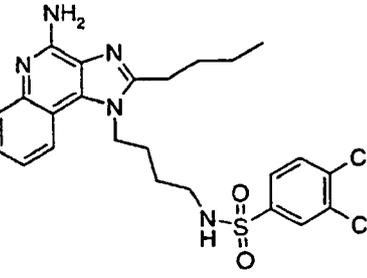
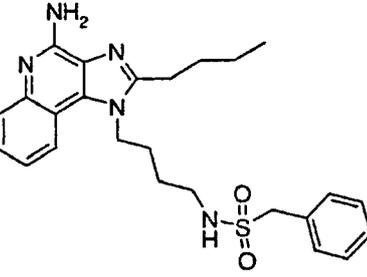
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	Beobachtete Masse
39		452,1
40		466,1

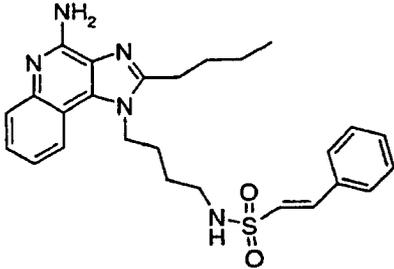
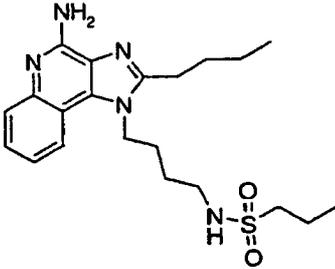
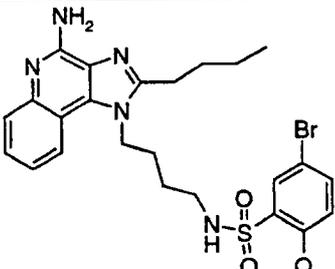
Beispiele 41–52

[0079] Die in der nachstehenden Tabelle gezeigten Verbindungen wurden nach der in obigem Reaktionsschema II beschriebenen Synthesemethode hergestellt.

[0080] In ein Fläschchen mit einem Fassungsvermögen von 2 Dram (7,4 ml) wurde 1-(4-Aminobutyl)-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (25 mg) gegeben. Dann wurden Diisopropylethylamin (14 µl, 1,0 Äq.), Dichlormethan (1 ml) und das Sulfonylchlorid (1,0 Äq.) in der angegebenen Reihenfolge zugegeben. Das Fläschchen wurde bei Umgebungstemperatur etwa 60 Minuten auf ein Ultraschallgerät gestellt. Die Reaktionsmischung wurde zur Bestätigung der Bildung des gewünschten Produkts mittels LC/MS analysiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels halbpräparativer HPLC (Capcell Pak C18-Säule, 35 mm × 20 mm, Teilchengröße 5 Mikron, 20 ml/min, Gradientenelution von 5–95% B in 10 min, 2 min Halten bei 95% B, wobei A = 0,1% Trifluoressigsäure/Wasser und B = 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril, Peakdetektion bei 254 nm zur Auslösung der Fraktionssammlung). Die Fraktionen aus der halbpräparativen HPLC wurden mittels LC-APCI/MS analysiert, und die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, was das Trifluoracetatsalz des gewünschten Sulfonamids ergab.

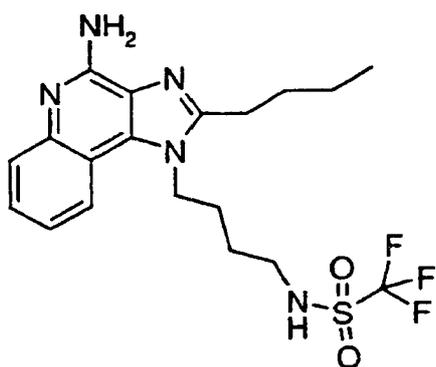
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	Beobachtete Masse
41		502,1
42		502,1
43		503,2
44		458,1

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	Beobachtete Masse
45		494,2
46		578,2
47		508,3
48		520,1
49		466,2

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	Beobachtete Masse
50		478,2
51		418,2
52		560,1

Beispiel 53

N-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]trifluormethansulfonamid-trifluoracetat



[0081] Diese Verbindung wurde nach der Methode der obigen Beispiele 41–52 hergestellt, wobei jedoch anstelle des Sulfonylchlorids 1,0 Äq. Trifluormethansulfonsäureanhydrid verwendet wurde. (Beobachtete Masse = 444,1) Beispiele 54–71 Die in der nachstehenden Tabelle gezeigten Verbindungen wurden nach der in obigem Reaktionsschema IV beschriebenen Synthesemethode hergestellt.

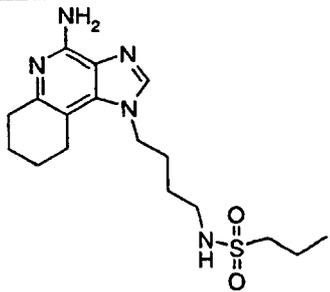
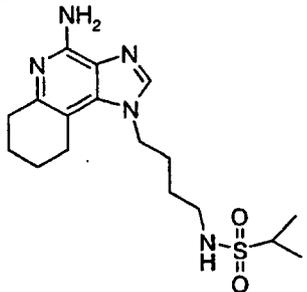
Teil A

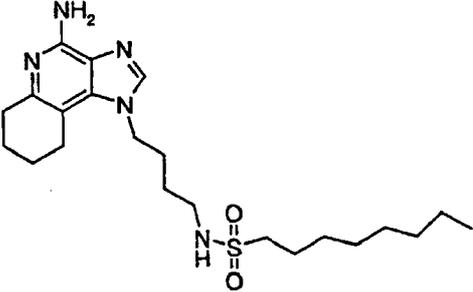
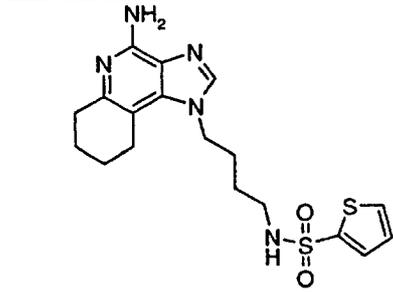
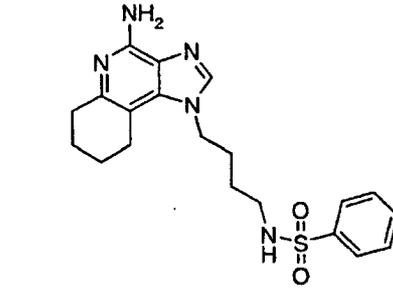
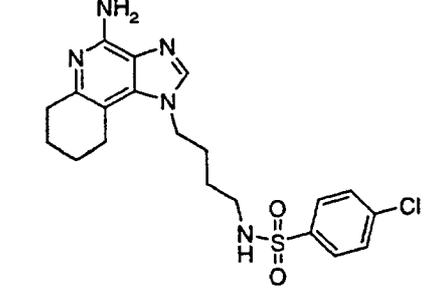
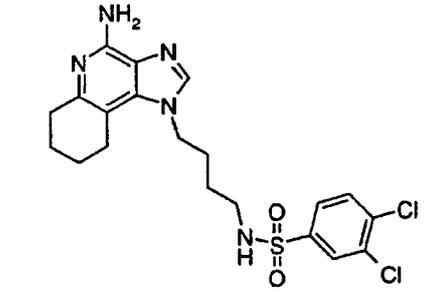
[0082] Eine Lösung von 1-(4-Aminobutyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (2,75 g, 10,8 mmol) in Trifluoressigsäure (150 ml) wurde mit einer katalytisch wirksamen Menge Platin(IV)-oxid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Wasserstoffatmosphäre bei 50 psi ($3,44 \times 10^5$ Pa) gesetzt. Nach einer Woche ergab die

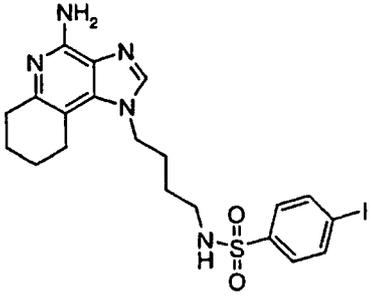
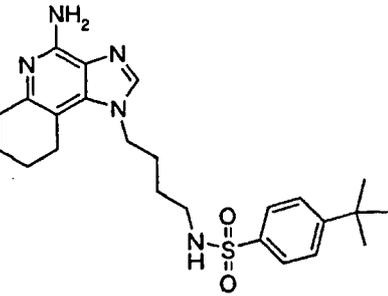
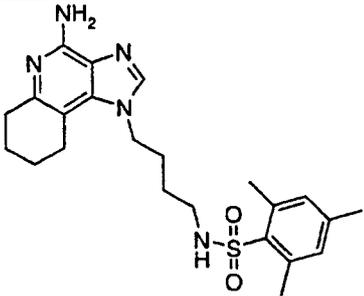
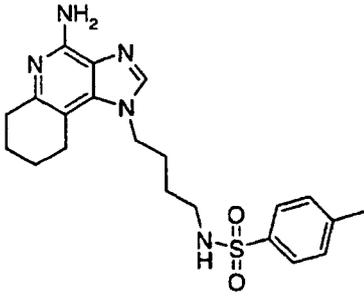
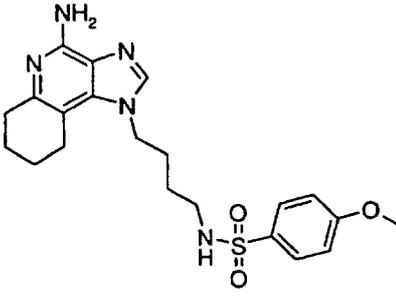
massenspektroskopische Analyse, daß sowohl Ausgangsstoff als auch das Tetrahydroprodukt vorlagen. Nach Zugabe von frischem Katalysator zur Reaktionsmischung wurde bei 50 psi ($3,44 \times 10^5$ Pa) weiter hydriert. Nach zwei Wochen wurde die Reaktionsmischung zur Entfernung des Katalysators filtriert. Das Filtrat wurde unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in 1 N Salzsäure (120 ml) gelöst, wonach die Lösung eine Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Die Lösung wurde durch Zugabe von 50%igem Natriumhydroxid basisch gestellt (pH 10) und dann mit Dichlormethan (5×100 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt und unter Vakuum aufkonzentriert, was 2,08 g 1-(4-Aminobutyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin in Form eines weißen Feststoffs ergab.

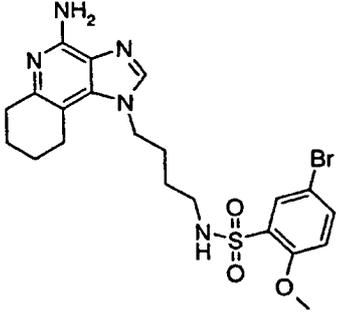
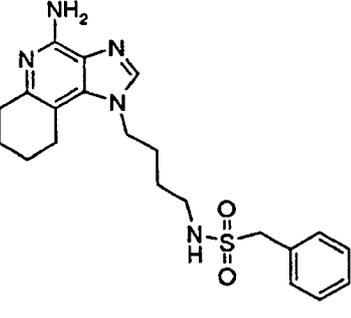
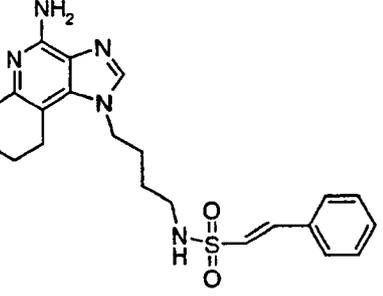
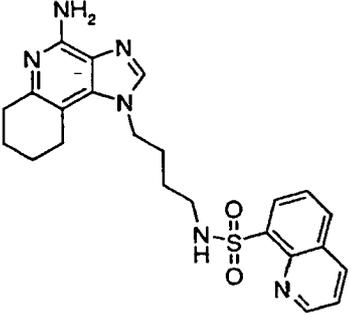
Teil B

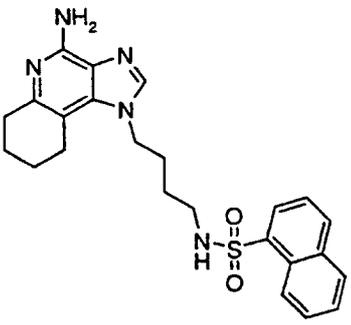
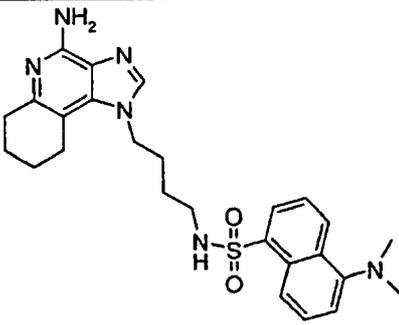
[0083] In ein Fläschchen mit einem Fassungsvermögen von 2 Dram (7,4 ml) wurde 1-(4-Aminobutyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (25 mg) gegeben. Dann wurden Diisopropylethylamin (11 μ l, 1,2 Äq.), Dichlormethan (1 ml) und das Sulfonylchlorid (1,1 Äq.) in der angegebenen Reihenfolge zugegeben. Das Fläschchen wurde etwa 60 Minuten auf einen Schüttler gestellt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur stehen gelassen und zur Bestätigung der Bildung des gewünschten Produkts mittels LC/MS analysiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels halbpräparativer HPLC (Capcell Pak C18-Säule, 35 mm \times 20 mm, Teilchengröße 5 Mikron, 20 ml/min, Gradientenelution von 5–95% B in 10 min, 2 min Halten bei 95% B, wobei A = 0,1% Trifluoressigsäure/Wasser und B = 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril, Peakdetektion bei 254 nm zur Auslösung der Fraktionssammlung) gereinigt. Die Fraktionen aus der halbpräparativen HPLC wurden mittels LC-APCI/MS analysiert, und die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, was das Trifluoressigsalzes des gewünschten Sulfonamids ergab.

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	Beobachtete Masse
54		366,2
55		366,1

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	Beobachtete Masse
56	 <p>The structure shows a complex heterocyclic base consisting of a fused bicyclic system (a cyclohexane ring fused to a pyrimidopyrimidine-like ring system) with an amino group (NH₂) at the 2-position. A decyl chain is attached to the nitrogen atom at the 4-position. The terminal nitrogen of this chain is part of a sulfonamide group (-NH-SO₂-C₁₀H₂₁).</p>	436,2
57	 <p>The structure shows a complex heterocyclic base similar to example 56, but with a thiophene ring attached to the terminal nitrogen of the decyl chain via a sulfonamide group (-NH-SO₂-thiophene).</p>	406,1
58	 <p>The structure shows a complex heterocyclic base similar to example 56, but with a phenyl ring attached to the terminal nitrogen of the decyl chain via a sulfonamide group (-NH-SO₂-phenyl).</p>	400,1
59	 <p>The structure shows a complex heterocyclic base similar to example 56, but with a 4-chlorophenyl ring attached to the terminal nitrogen of the decyl chain via a sulfonamide group (-NH-SO₂-4-Cl-C₆H₄).</p>	434,0
60	 <p>The structure shows a complex heterocyclic base similar to example 56, but with a 3,4-dichlorophenyl ring attached to the terminal nitrogen of the decyl chain via a sulfonamide group (-NH-SO₂-3,4-Cl₂-C₆H₃).</p>	468,0

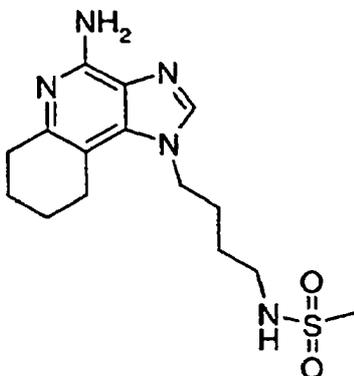
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	Beobachtete Masse
61		526,0
62		456,1
63		442
64		414
65		430

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	Beobachtete Masse
66		508,0
67		414,1
68		426,1
69		451,1

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	Beobachtete Masse
70		450,1
71		493,1

Beispiel 72

N-[4-(4-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]methansulfonamid-trifluoracetat



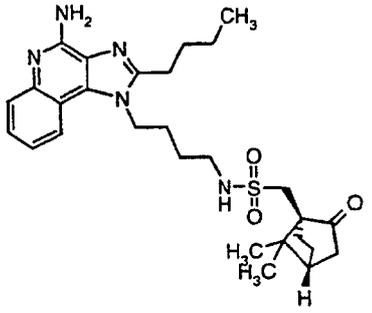
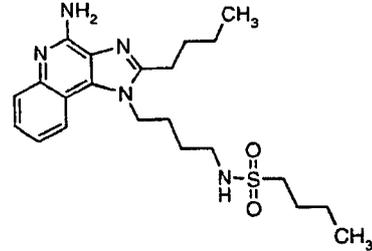
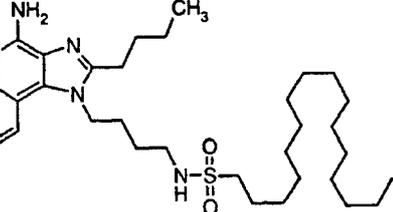
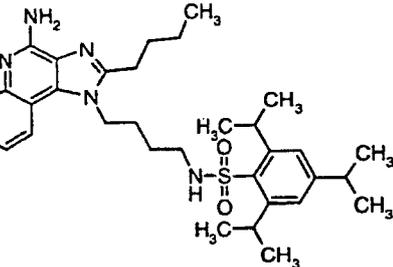
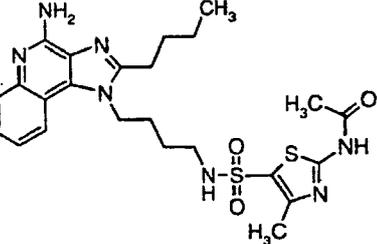
[0084] Diese Verbindung wurde nach der Methode der obigen Beispiele 54–71 hergestellt, wobei jedoch anstelle des Sulfonylchlorids 1,1 Äq. Methansulfonsäureanhydrid verwendet wurde. (Beobachtete Masse = 338,2)

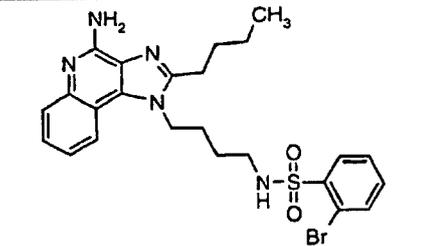
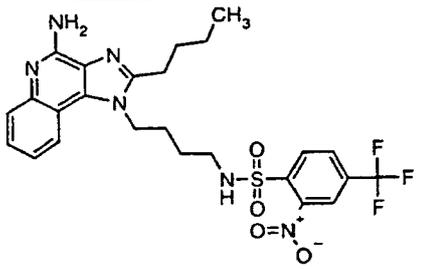
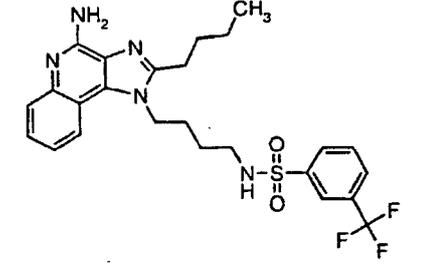
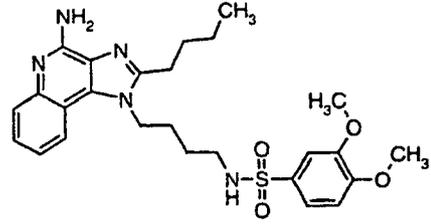
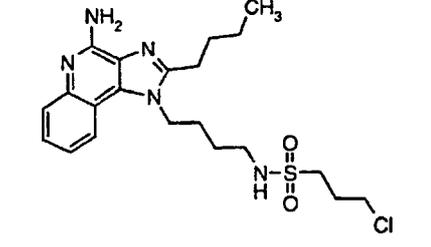
Beispiele 73–201

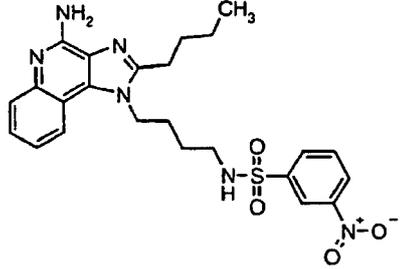
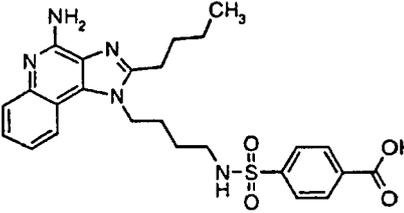
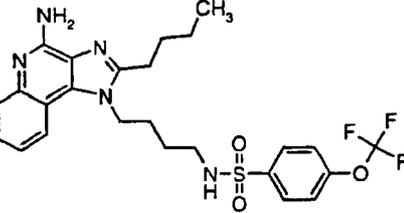
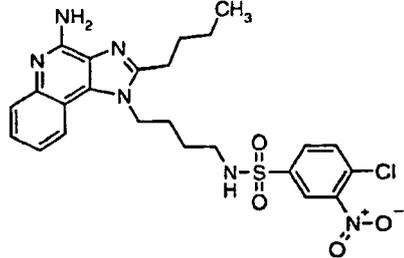
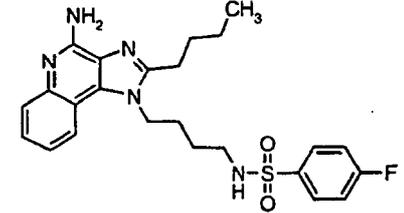
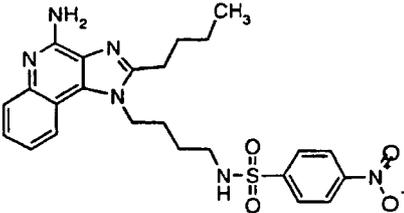
[0085] Die Verbindungen in der nachstehenden Tabelle wurden nach der in obigem Reaktionsschema II beschriebenen Synthesemethode unter Verwendung der folgenden allgemeinen Methode hergestellt.

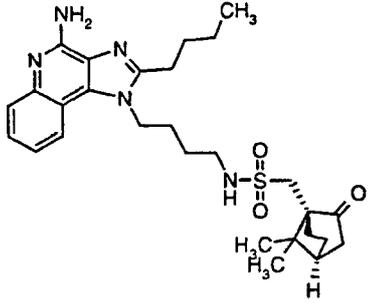
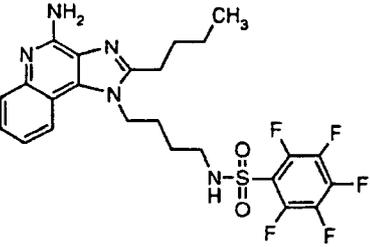
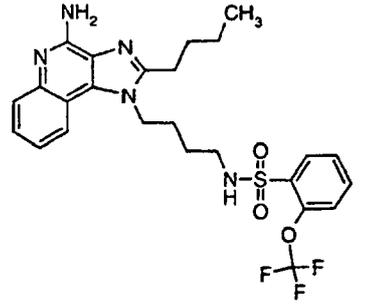
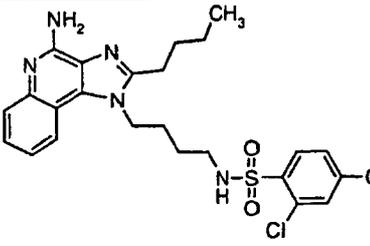
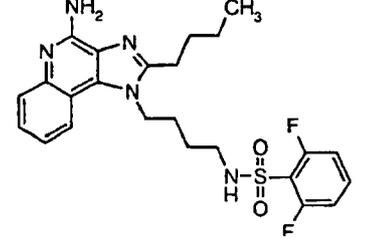
[0086] Das 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (50 mg) wurde in ein Fläschchen mit einem Fassungsvermögen von 2 Dram (7,4 ml) gegeben. Dann wurde Diisopropylethylamin (1,2 Äq.) in Dichlormethan (~1 ml) zugegeben. Danach wurde eine Lösung, die das Sulfonylchlorid (1,1 Äq.) in Dichlormethan (~1 ml) enthielt, zugegeben. Das Fläschchen wurde etwa 2–16 (üblicherweise 2) Stunden bei Umgebungstemperatur auf einen Schüttler gestellt. Die Reaktionsmischung wurde zur Bestätigung der Bildung des gewünschten Produkts mittels LC/MS analysiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels halbpräparativer HPLC

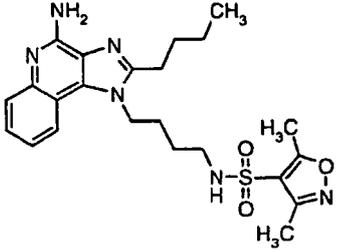
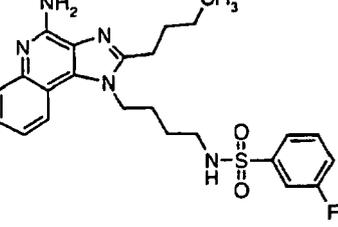
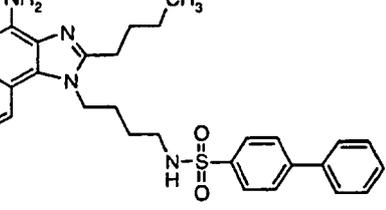
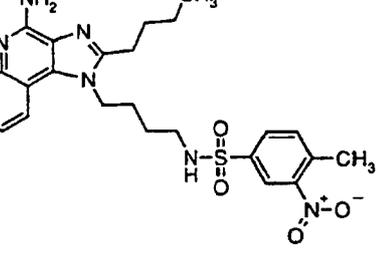
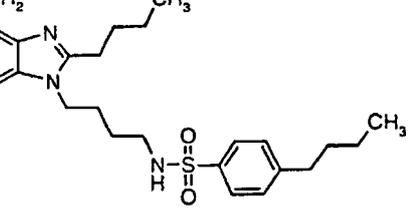
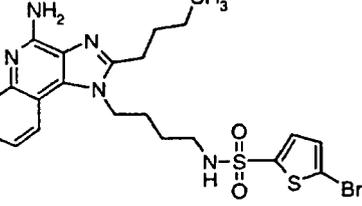
(Capcell Pak C18-Säule, 35 mm × 20 mm, Teilchengröße 5 Mikron, 20 ml/min, Gradientenelution von 5–95% B in 10 min, 2 min Halten bei 95% B, wobei A = 0,1% Trifluoressigsäure/Wasser und B = 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril, Peakdetektion bei 254 nm zur Auslösung der Fraktionssammlung) gereinigt. Die Fraktionen aus der halbpräparativen HPLC wurden mittels LC-APCI/MS analysiert, und die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, was das Trifluoracetatsalz des gewünschten Sulfonamids ergab.

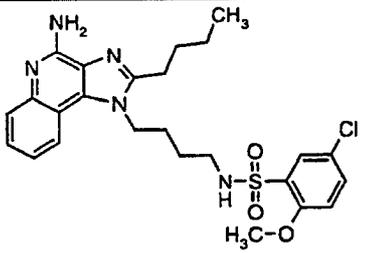
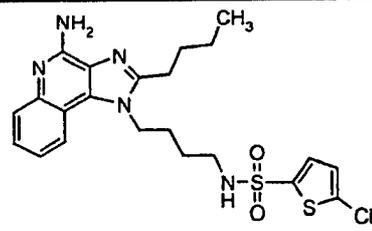
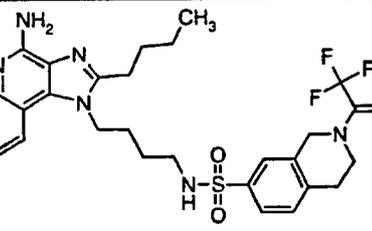
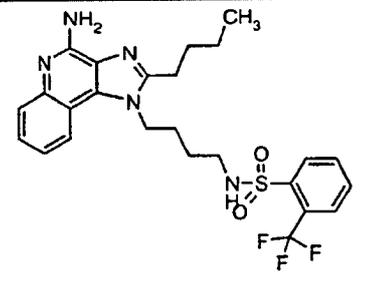
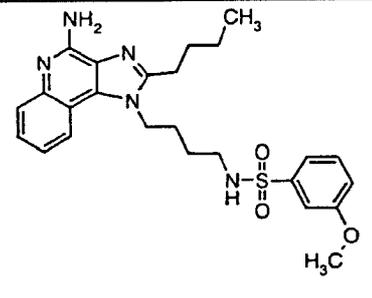
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
73		526,2
74		432,2
75		600,3
76		578,2
77		530,1

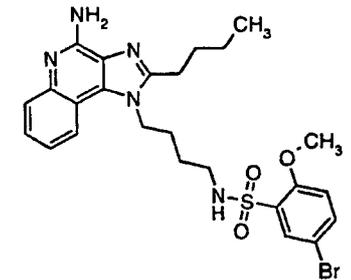
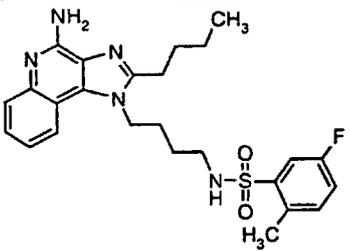
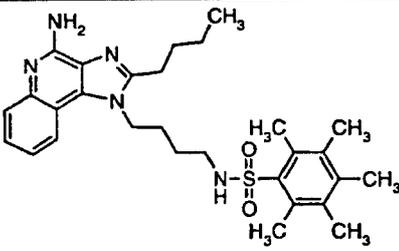
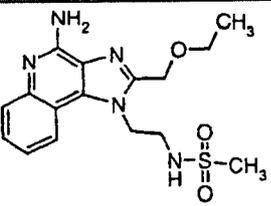
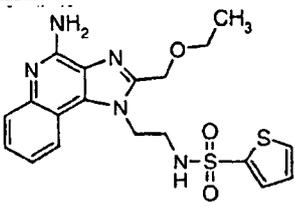
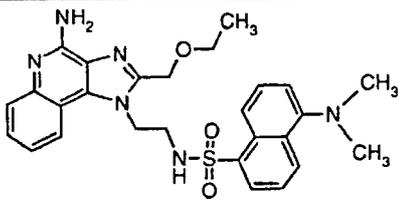
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
78		530; 532,0
79		565,0
80		520,1
81		512,1
82		452,1

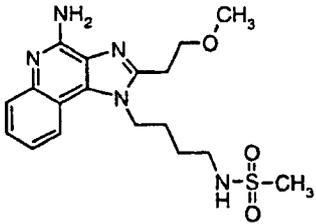
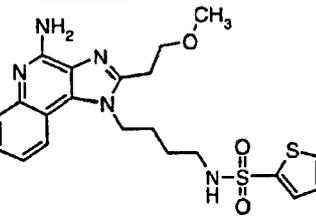
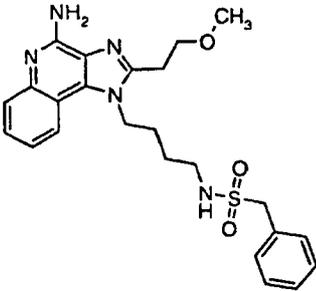
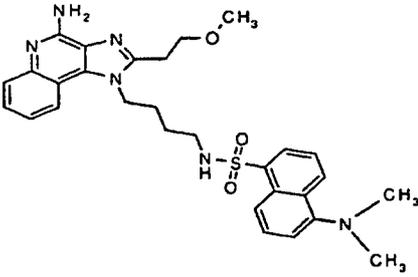
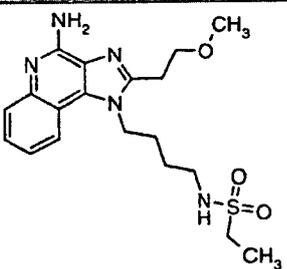
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
83		497,1
84		496,1
85		536,1
86		531,0; 533,0
87		470,1
88		497,1

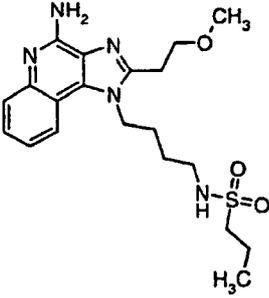
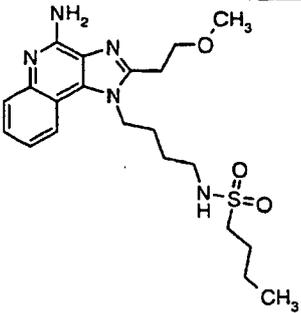
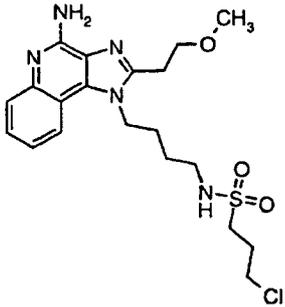
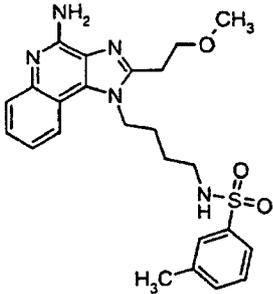
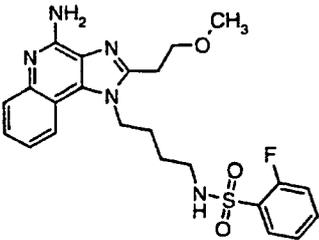
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
89		526,2
90		542,0
91		536,1
92		520,0; 522,0
93		488,1

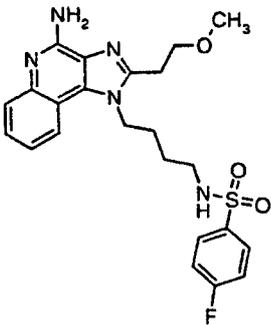
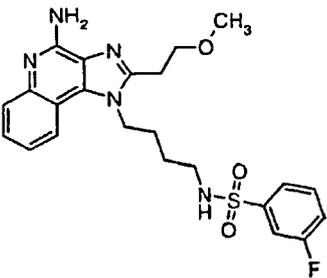
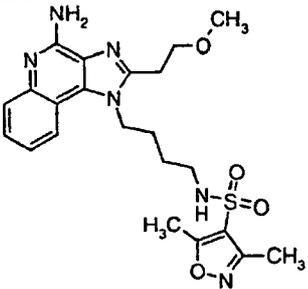
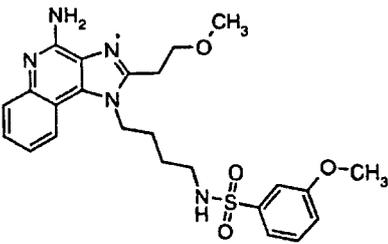
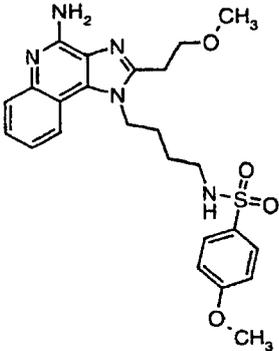
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
94		471,1
95		470,1
96		528,1
97		511,1
98		508,1
99		537,9

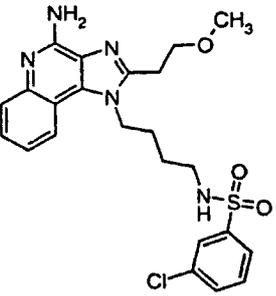
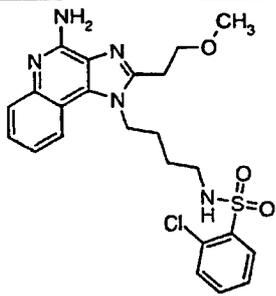
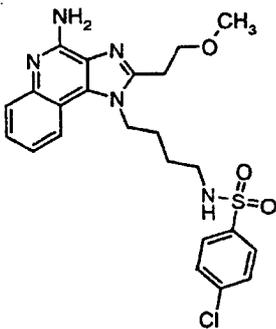
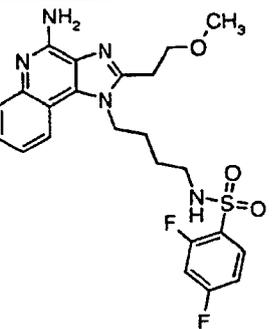
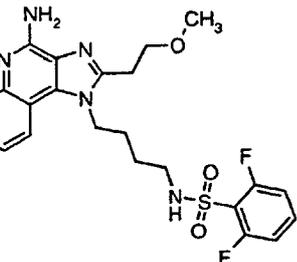
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
100		516,0; 518,0
101		492,0; 494,0
102		603,1
103		520,1
104		482,1

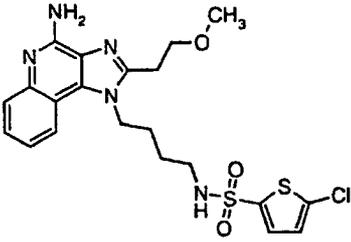
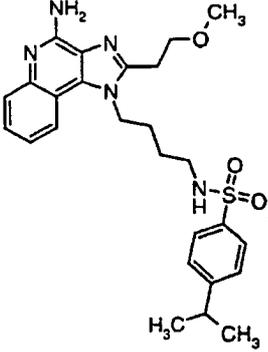
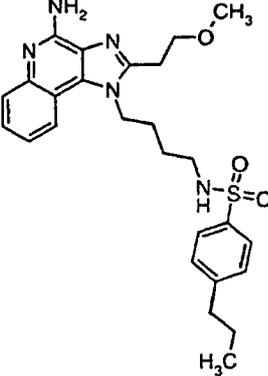
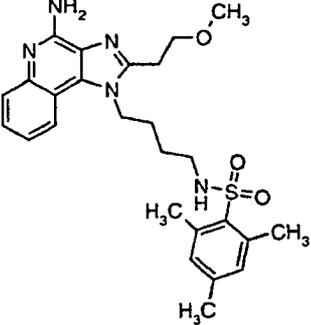
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
105		560,0; 562
106		484,1
107		522,1
108		364,1
109		432,0
110		519,1

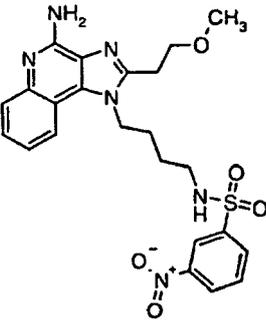
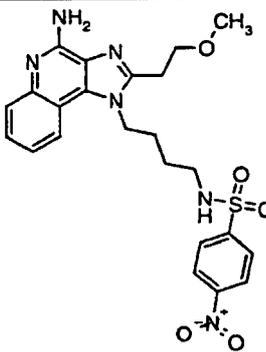
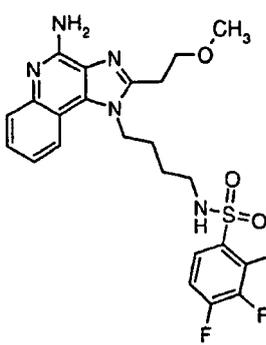
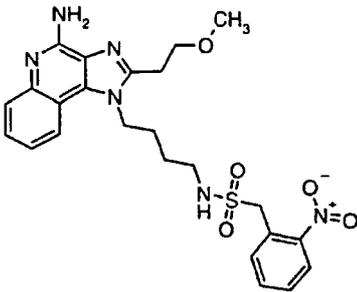
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
111	 <chem>CN1=CC=C2C(=N1)C(=CN2)COCN(C)S(=O)(=O)CCCC</chem>	392,2
112	 <chem>CN1=CC=C2C(=N1)C(=CN2)COCN(C)S(=O)(=O)CCCCS</chem>	460,1
113	 <chem>CN1=CC=C2C(=N1)C(=CN2)COCN(C)S(=O)(=O)CCCCCc1ccccc1</chem>	468,2
114	 <chem>CN1=CC=C2C(=N1)C(=CN2)COCN(C)S(=O)(=O)CCCCN(C)C1=CC=CC=C1</chem>	547,3
115	 <chem>CN1=CC=C2C(=N1)C(=CN2)COCN(C)S(=O)(=O)CCCCC</chem>	406,1

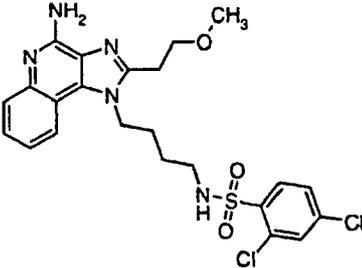
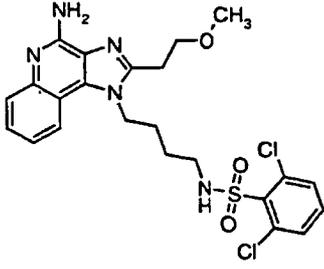
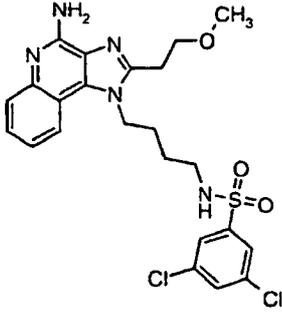
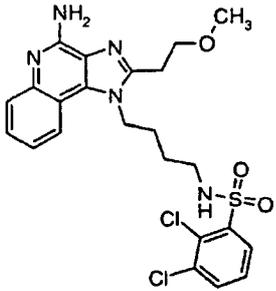
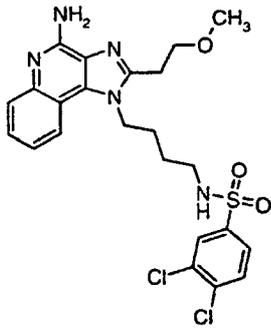
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
116		420,1
117		434,1
118		454,1
119		468,1
120		472,1

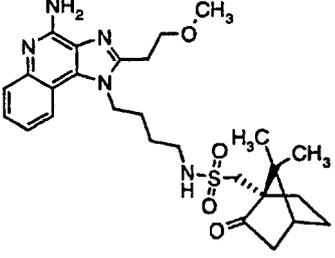
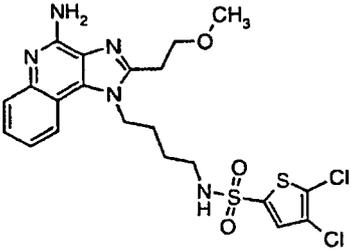
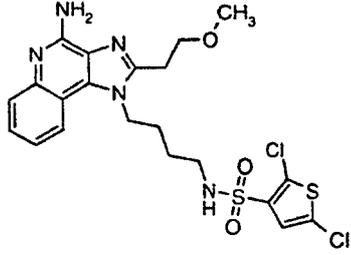
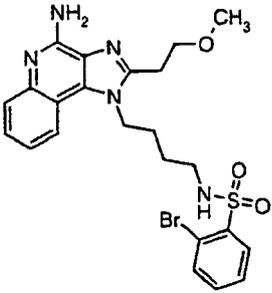
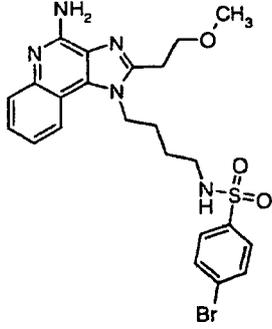
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
121		472,1
122		472,1
123		473,1
124		484,1
125		484,1

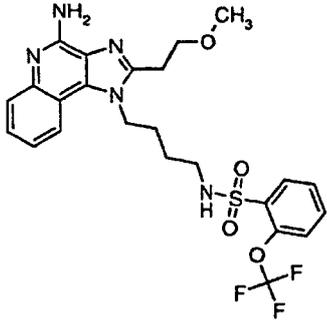
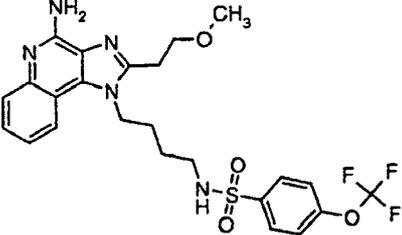
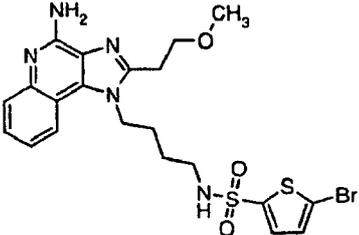
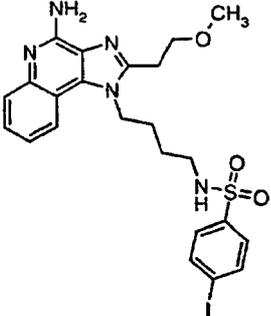
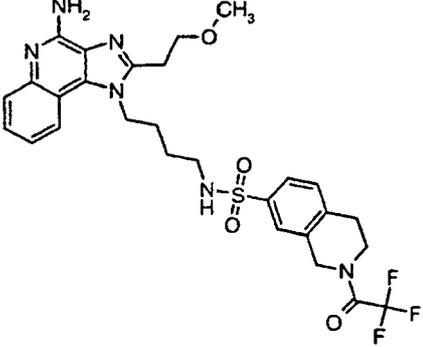
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
126		488,1
127		488,1
128		488,0
129		490,1
130		490,1

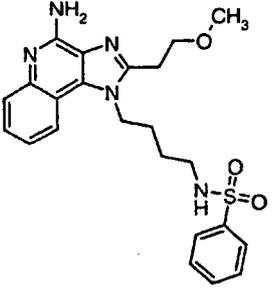
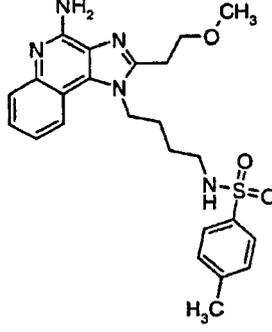
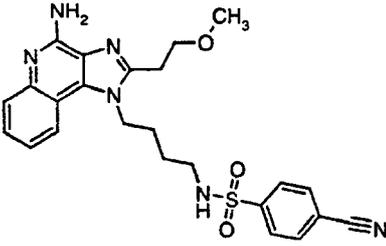
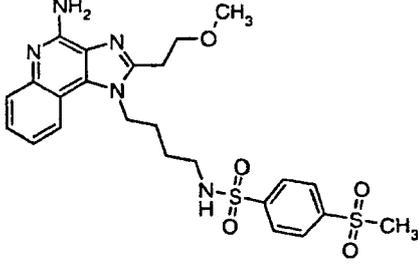
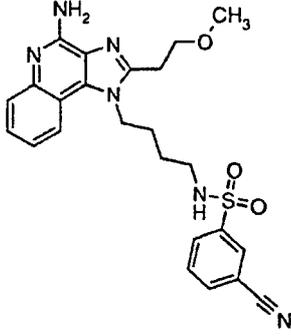
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
131	 <chem>COCNCC1=NC2=CC=CC=C2N=C1NCCCCNS(=O)(=O)c3cc(Cl)s3</chem>	494,0
132	 <chem>COCNCC1=NC2=CC=CC=C2N=C1NCCCCNS(=O)(=O)c3ccc(cc3)C(C)C</chem>	496,2
133	 <chem>COCNCC1=NC2=CC=CC=C2N=C1NCCCCNS(=O)(=O)c3ccc(cc3)CC</chem>	496,1
134	 <chem>COCNCC1=NC2=CC=CC=C2N=C1NCCCCNS(=O)(=O)c3c(C)c(C)c(C)c3</chem>	496,2

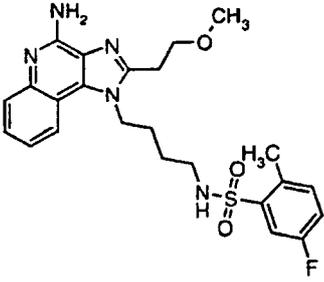
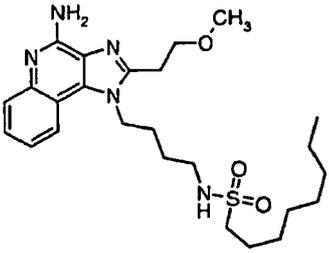
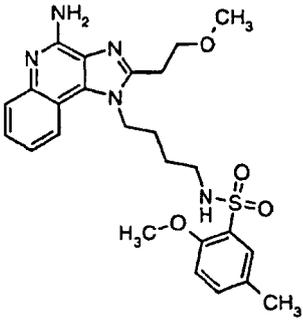
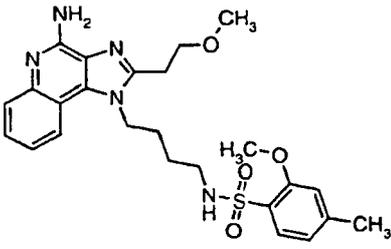
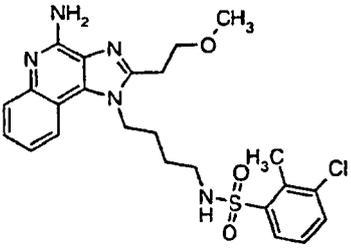
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
135		499,1
136		499,1
137		508,1
138		513,1

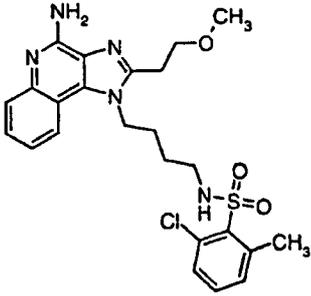
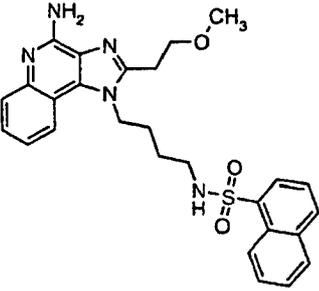
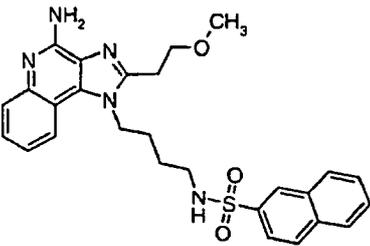
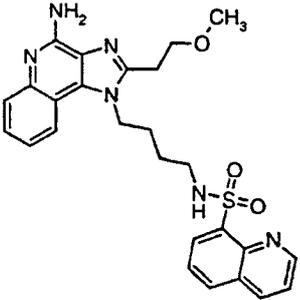
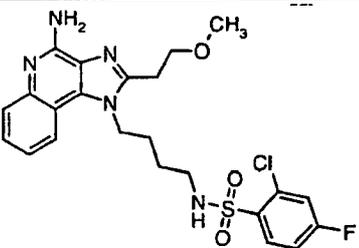
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
143		522,0; 524,0
144		522,0; 524,0
145		522,0; 524,0
146		522,0; 524,0
147		522,0; 524,0

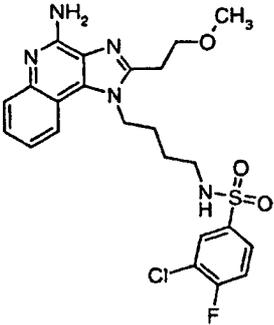
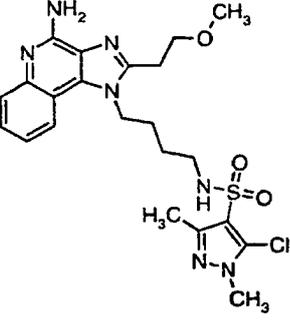
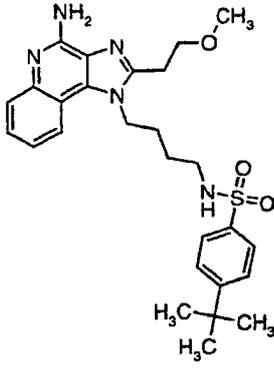
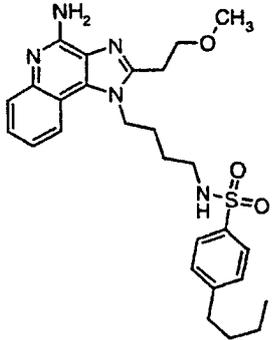
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
148		528,2
149		528,0; 530,0
150		528,0; 530,0
151		532; 534,0
152		532; 534,0

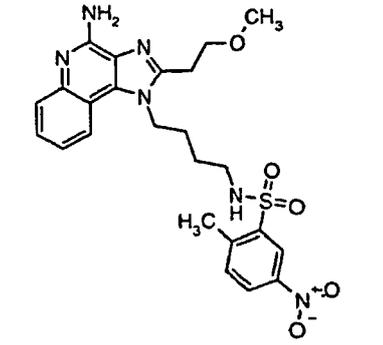
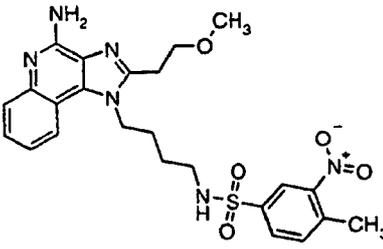
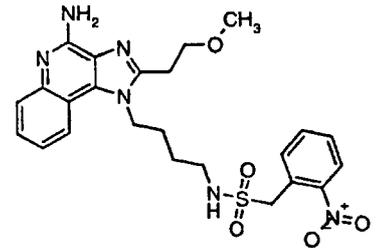
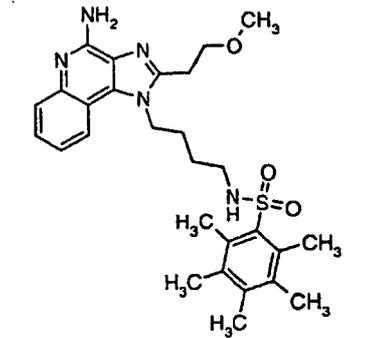
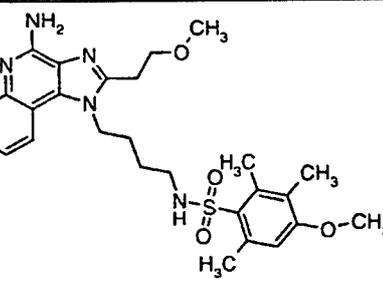
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
153		538,1
154		538,1
155		538; 540,0
156		580,0
157		605,1

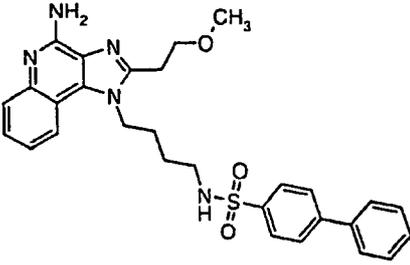
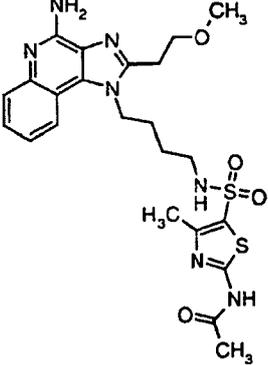
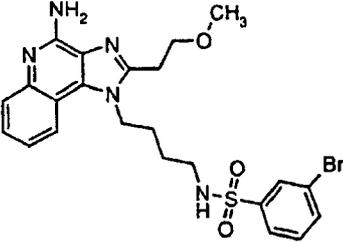
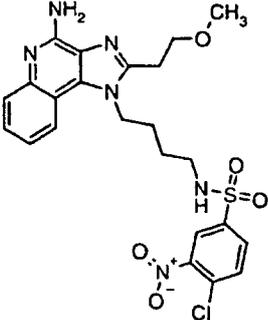
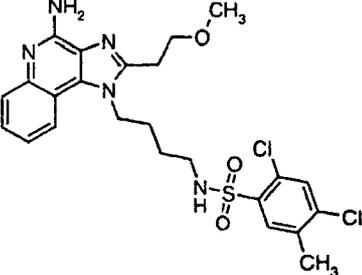
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
158	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1CCCS(=O)(=O)c3ccccc3</chem>	454,2
159	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1CCCS(=O)(=O)c3ccc(C)cc3</chem>	468,2
160	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1CCCS(=O)(=O)c3ccc(C#N)cc3</chem>	479,2
161	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1CCCS(=O)(=O)c3ccc(S(=O)(=O)C)cc3</chem>	532,2
162	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1CCCS(=O)(=O)c3cccc(C#N)c3</chem>	479,1

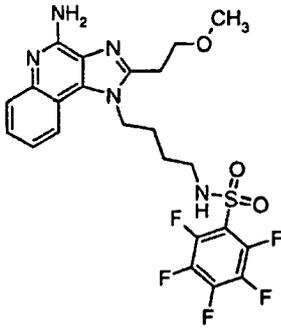
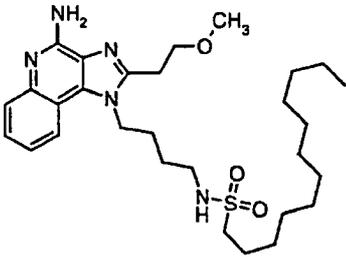
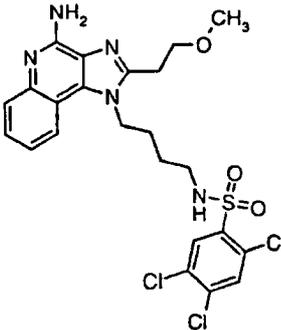
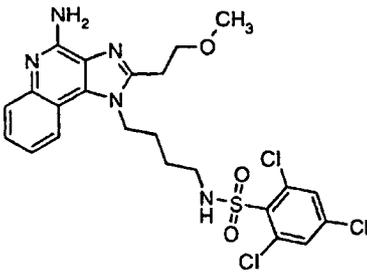
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
163		486,1
164		490,2
165		498,1
166		498,1
167		502,1

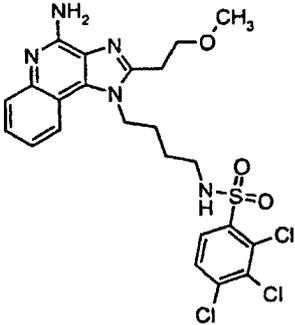
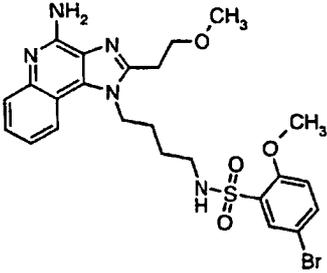
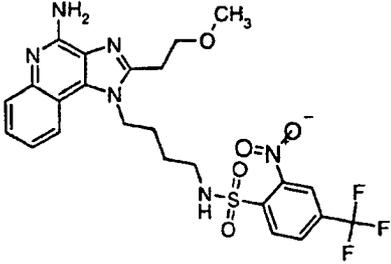
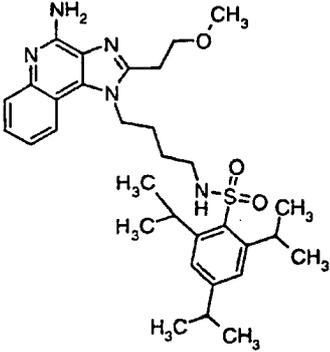
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
168		502,1
169		504,2
170		504,1
171		505,2
172		506,1

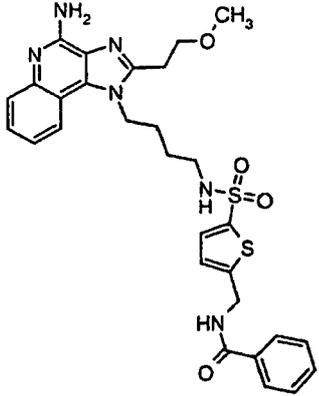
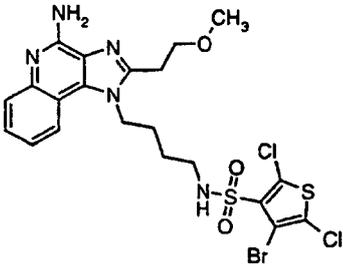
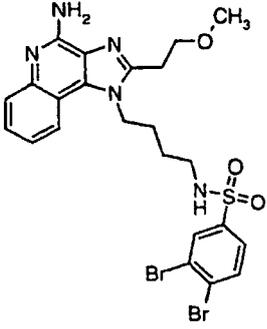
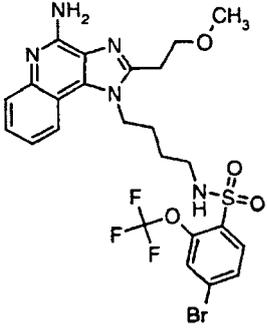
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
173		506,2
174		506,2
175		510,3
176		510,2

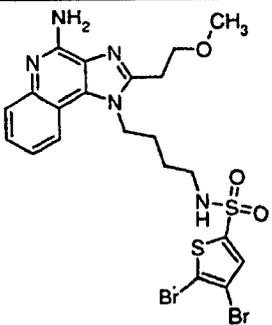
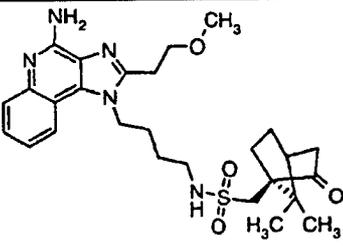
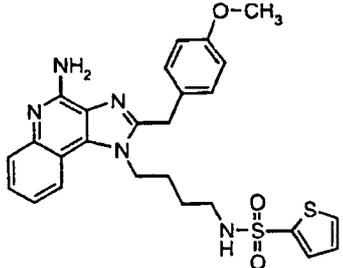
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
177		513,2
178		513,2
179		513,2
180		524,2
181		526,2

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
182		530,2
183		532,2
184		534,1
185		533,1
186		536,1; 538,1

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
187		544, 1
188		546, 3
189		556; 558, 1
190		556; 558, 1

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
191		556; 558,1
192		562; 564,1
193		567,2
194		580,3

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
195		593,2
196		606,0; 608,0; 609,9
197		610,0; 612,0; 614,0
198		616; 618,1

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
199		616,0; 617,9; 620,0
200		528,3
201		522,2

Beispiele 202–213

[0087] Die Beispiele in der nachstehenden Tabelle wurden nach der Synthesemethode gemäß obigem Reaktionsschema VI hergestellt.

Teil A

[0088] Die Tetrahydrochinolinamin-Ausgangsstoffe wurden folgendermaßen hergestellt.

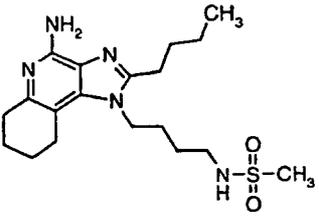
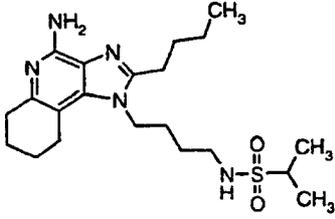
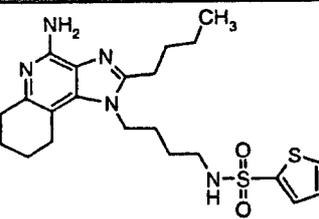
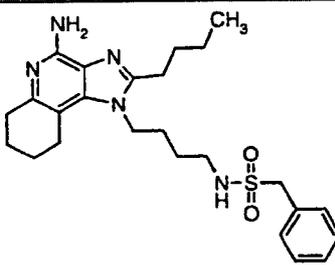
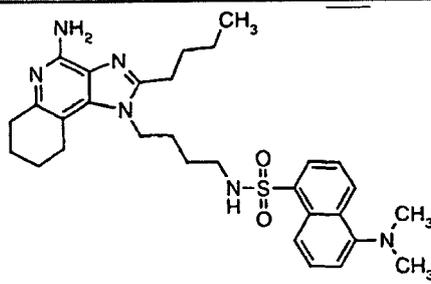
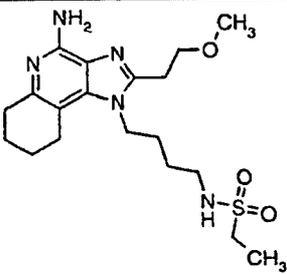
[0089] Eine Lösung von 1-(4-Aminobutyl)-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (2,2 g, 7,06 mmol) in Trifluoressigsäure (200 ml) wurde mit einer katalytisch wirksamen Menge Platin(IV)-oxid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf einer Parr-Apparatur sechs Tage bei 50 psi ($3,44 \times 10^5$ Pa) hydriert. Die Reaktionsmischung wurde zur Entfernung des Katalysators filtriert, wonach das Filtrat unter Vakuum aufkonzentriert wurde. Der Rückstand wurde mit 1 N Salzsäure (100 ml) vereinigt und zwei Stunden auf einem Dampfbad erhitzt. Dann wurde die Mischung abgekühlt, mit Ammoniumhydroxid basisch gestellt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Das Extrakte wurde unter Vakuum aufkonzentriert, was 1-(4-Aminobutyl)-2-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin in Form eines Feststoffs, Fp. 63–67°C, ergab.

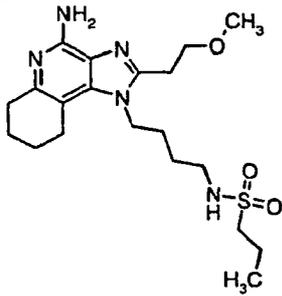
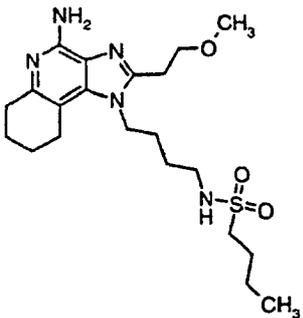
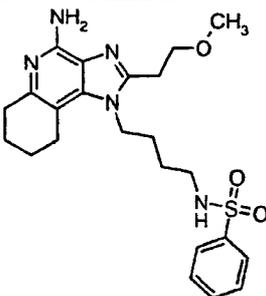
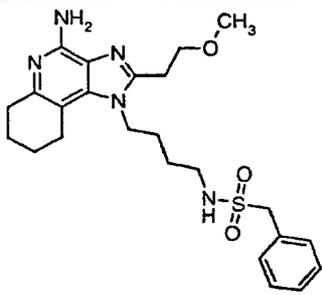
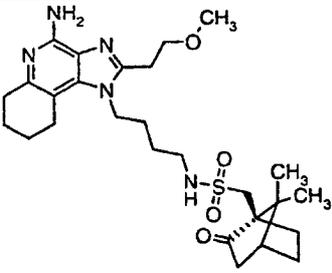
[0090] Eine Lösung von 1-(4-Aminobutyl)-2-methoxyethyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (7,7 g, 24,5 mmol) in Trifluoressigsäure (250 ml) wurde mit einer katalytisch wirksamen Menge Platin(IV)-oxid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf einer Parr-Apparatur bei 50 psi ($3,44 \times 10^5$ Pa) hydriert. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels LC/MS verfolgt. 7, 11 und 17 Tage nach Beginn der Reaktion wurde zusätzlicher Katalysator zugegeben. Nach 25 Tagen war die Reaktion vollständig. Die Reaktionsmischung wurde zur Entfernung des Katalysators über eine Schicht Celite®-Filterhilfe filtriert, wonach das Filtrat unter Vakuum aufkonzentriert

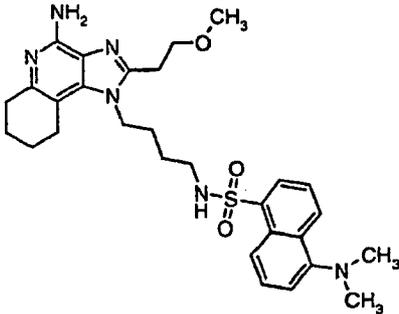
wurde. Der Rückstand wurde mit 1 N Salzsäure (100 ml) vereinigt und über Nacht gerührt. Die Mischung wurde mit Ammoniumhydroxid basisch gestellt (pH = 11) und dann mit Dichlormethan (3 × 300 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt und unter Vakuum aufkonzentriert, was 3,5 g 1-(4-Aminobutyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin in Form eines Feststoffs ergab.

Teil B

[0091] Die Tetrahydroimidazochinolinamine aus Teil A wurden nach der Methode der obigen Beispiele 73–201 mit dem entsprechenden Sulfonylchlorid zu dem gewünschten Sulfonamid umgesetzt.

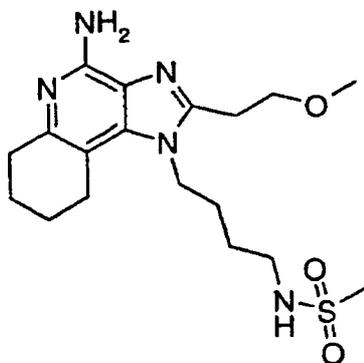
Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
202		394,20
203		422,1
204		462,1
205		470,1
206		549,2
207		410,2

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
208		424,2
209		438,2
210		458,1
211		472,2
212		532,2

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
213		551,2

Beispiel 214

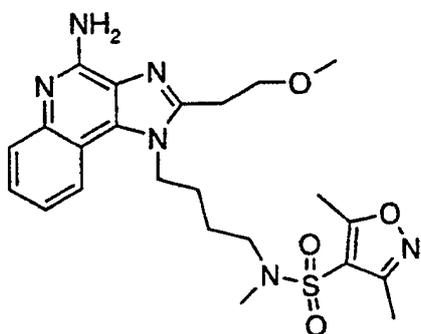
N-[4-(4-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]methansulfonamid-trifluoracetat



[0092] Diese Verbindung wurde nach der Methode der obigen Beispiele 202–213 hergestellt, jedoch wurde anstelle des Sulfonylchlorids Methansulfonsäureanhydrid verwendet.

Beispiel 215

N-[4-(4-Amino-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]N-methyl-3,5-dimethylisooxazolo-4-sulfonamid-trifluoracetat



Teil A

[0093] Nach der allgemeinen Methode von Beispiel DC001 wurde 1-(4-Aminobutyl)-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin mit 3,5-Dimethyloxazol-4-sulfonylchlorid zu N-[4-(4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-3,5-dimethylisooxazolo-4-sulfonamid-trifluoracetat umgesetzt.

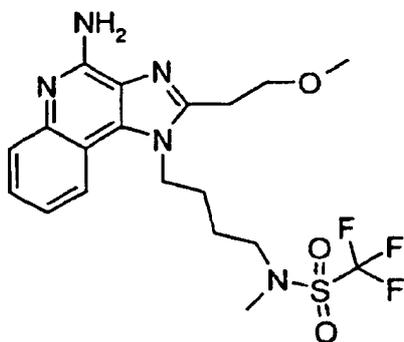
Teil B

[0094] Eine Lösung der Substanz aus Teil A (25,4 mg) in Dimethylformamid wurde mit Natriumhydrid (5,8 mg)

versetzt. Nach Zugabe von Iodomethan (3,2 µl) wurde die Reaktionsmischung zwei Stunden bei Umgebungstemperatur geschüttelt. Die Reaktionsmischung wurde zur Bestätigung der Bildung des gewünschten Produkts mittels LC/MS analysiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels halbpräparativer HPLC (Capcell Pak C18-Säule, 35 mm × 20 mm, Teilchengröße 5 Mikron, 20 ml/min, Gradientenelution von 5–95% B in 10 min, 2 min Halten bei 95% B, wobei A = 0,1% Trifluoressigsäure/Wasser und B = 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril, Peakdetektion bei 254 nm zur Auslösung der Fraktionssammlung) gereinigt. Die Fraktionen aus der halbpräparativen HPLC wurden mittels LC-APCI/MS analysiert, und die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Die lyophilisierte Substanz wurde ein zweites mal mittels halbpräparativer HPLC unter Verwendung der gleichen Bedingungen, außer daß die Gradientenelution von 5–95% B über einen Zeitraum von 60 Minuten anstelle von 10 Minuten gefahren wurde, gereinigt. Die Fraktionen aus der halbpräparativen HPLC wurden mittels LC-APCI/MS analysiert, und die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, was das Trifluoracetatsalz des gewünschten Amids ergab.

Beispiel 216

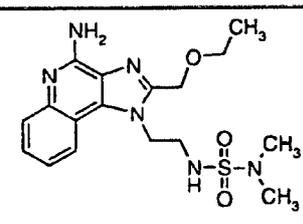
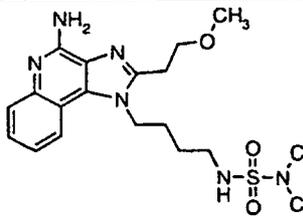
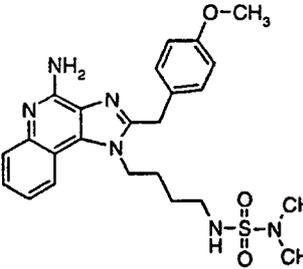
N-[4-(4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-N-methyltrifluormethansulfonamid-trifluoracetat

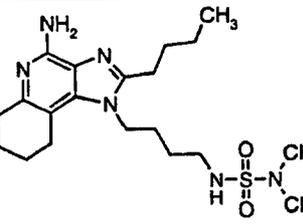
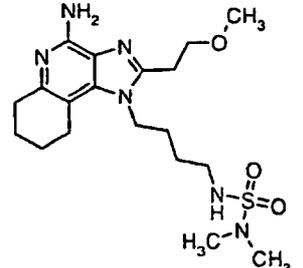


[0095] Diese Verbindung wurde nach der allgemeinen Methode des obigen Beispiel 215 hergestellt, wobei jedoch in Teil A anstelle des Sulfonylchlorids Trifluormethansulfonsäureanhydrid verwendet wurde.

Beispiele 217–221

[0096] Die Beispiele in der nachstehenden Tabelle wurden nach der folgenden allgemeinen Methode hergestellt. Das 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bzw. das 6,7,8,9-Tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (50 mg) wurde in ein Fläschchen mit einem Fassungsvermögen von 2 Dram (7,4 ml) gegeben. Dann wurden Dichlormethan (2 ml) und Diisopropylethylamin (1,2 Äq.) zugegeben. Danach wurde Dimethylsulfamoylchlorid (1,1 Äq.) zugegeben. Das Fläschchen wurde etwa 2–4 Stunden bei Umgebungstemperatur auf einen Schüttler gestellt. Die Reaktionsmischung wurde zur Bestätigung der Bildung des gewünschten Produkts mittels LC/MS analysiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit halbpräparativer HPLC (Capcell Pak C18-Säule, 35 mm × 20 mm, Teilchengröße 5 Mikron, 20 ml/min, Gradientenelution von 5–95% B in 10 min, 2 min Halten bei 95% B, wobei A = 0,1% Trifluoressigsäure/Wasser und B = 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril, Peakdetektion bei 254 nm zur Auslösung der Fraktionssammlung). Die Fraktionen aus der halbpräparativen HPLC wurden mittels LC-APCI/MS analysiert, und die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, was das Trifluoracetatsalz des gewünschten Sulfamids ergab.

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
217		393,1
218		421,2
219		483,3

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
220		423,2
221		425,1

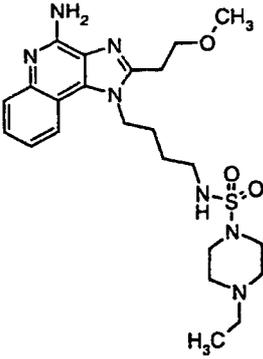
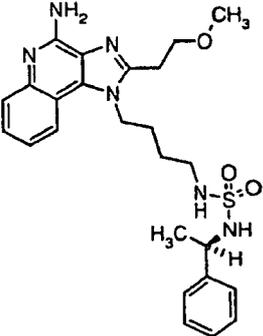
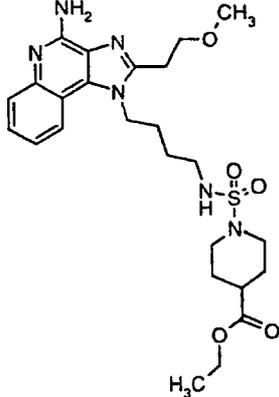
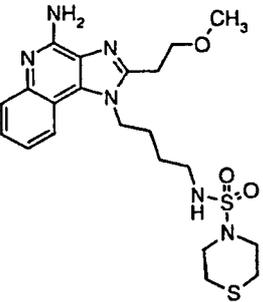
Beispiele 222–228

[0097] Die Beispiele in der nachstehenden Tabelle wurden nach der in obigem Reaktionsschema V gezeigten Synthesemethode hergestellt.

[0098] In ein Fläschchen mit einem Fassungsvermögen von 2 Dram (7,4 ml) wurde 1-(4-Aminobutyl)-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (50 mg) gegeben. Dann wurden 4-(Dimethylamino)pyridin (19 mg, 1,0 Äq.) und Dichlormethan (800 µl) zugegeben. Das Fläschchen wurde verschlossen und

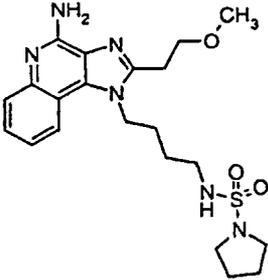
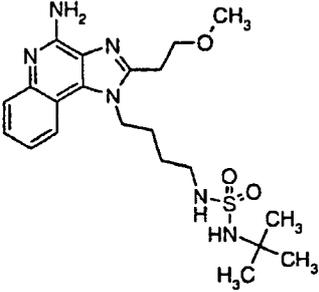
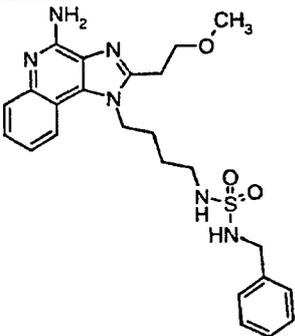
in ein Trockeneis/Aceton-Bad auf -78°C abgekühlt. Dann wurde Sulfurylchlorid (186 μl , 1 M Dichlormethan) zugegeben. Das Fläschchen wurde etwa 30 Minuten auf einen Schüttler gestellt und dann wieder auf -78°C abgekühlt. Ein separates Fläschchen wurde mit dem Amin der Formel $\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$ (2,0 Äq.), Triethylamin (2,0 Äq.) und Dichlormethan (1 ml) beschickt und auf -78°C abgekühlt. Die Amin/Triethylamin-Lösung wurde zu dem ersten Fläschchen gegeben. Das Fläschchen wurde etwa eine Stunde bei Umgebungstemperatur auf einen Schüttler gestellt. Die Reaktionsmischung wurde zur Bestätigung der Bildung des gewünschten Produkts mittels LC/MS analysiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels halbpräparativer HPLC (Capcell Pak C18-Säule, 35 mm \times 20 mm, Teilchengröße 5 Mikron, 20 ml/min, Gradientenelution von 5–95% B in 10 min, 2 min Halten bei 95% B, wobei A = 0,1% Trifluoressigsäure/Wasser und B = 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril, Peakdetektion bei 254 nm zur Auslösung der Fraktionssammlung) gereinigt. Die Fraktionen aus der halbpräparativen HPLC wurden mittels LC-APCI/MS analysiert, und die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, was das Trifluoressigsalzes des gewünschten Sulfamids ergab.

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
222		449, 2
223		475, 3
224		469, 1

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
225		490, 2
226		497, 1
227		533, 2
228		479, 1

Beispiele 229–231

[0099] Die Beispiele in der nachstehenden Tabelle wurden nach der Methode der obigen Beispiele 222–228 hergestellt, wobei jedoch das Amin der Formel R_4R_5NH mit dem Sulfonylchlorid zu dem Sulfamoylchlorid-Zwischenprodukt umgesetzt wurde, welches dann mit 2,0 Äq. 1-(4-Aminobutyl)-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin umgesetzt wurde.

Beispiel Nr.	Struktur der freien Base	APCI-MS m/e
229		447, 1
230		449, 2
231		483, 2

CYTOKININDUKTION IN HUMANEN ZELLEN

[0100] Zur Beurteilung der Cytokininduktion dient ein In-vitro-Humanblutzellensystem. Die Aktivität gründet sich auf die Messung von in Kulturmedien abgegebenem Interferon und Tumornekrosefaktor (α) (IFN bzw. TNF), wie von Testerman et al. in „Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609“, Journal of Leukocyte Biology, 58, 365–372 (September, 1995), beschrieben.

Blutzellenpräparation zur Kultur

[0101] Vollblut von gesunden menschlichen Spendern wird durch Venenpunktion in EDTA-Vacutainer-Röhrchen gesammelt. Aus Vollblut werden durch Dichtegradientenzentrifugation mit Histopaque®-1077 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO, USA) periphere mononukleare Blutzellen (PBMCs) abgetrennt. Die PBMCs werden in einer Konzentration von $3-4 \times 10^6$ Zellen/ml in RPMI-1640-Medium mit 10% fötalem Rinderserum, 2 mΠ L-Glutamin und 1% Penicillin/Streptomycin-Lösung (RPMI-komplett) suspendiert. Die PBMC-Suspension wird zu sterilen Flachboden-Gewebekulturplatten mit 48 Vertiefungen (Costar, Cambridge, MA, oder Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) mit einem gleichen Volumen an RPMI-Komplettmedium mit Testverbindung gegeben.

Vorbereitung der Verbindungen

[0102] Die Verbindungen werden in Dimethylsulfoxid (DMSO) solubilisiert. Die DMSO-Konzentration sollte eine Endkonzentration von 1% für die Zugabe zu den Kulturvertiefungen nicht überschreiten.

Inkubation

[0103] Die Lösung der Testverbindung wird zu 60 μM der ersten Vertiefung mit RPMI-Komplett gegeben, wonach in den Vertiefungen serielle Dreifachverbindungen hergestellt werden. Dann wird die PBMC-Suspension im gleichen Volumen in die Vertiefungen gegeben, wobei die Testverbindungskonzentrationen in den gewünschten Bereich gebracht werden. Die Endkonzentration an PBMC-Suspension beträgt $1,5\text{--}2 \times 10^6$ Zellen/ml. Die Platten werden mit sterilen Kunststoffdeckeln abgedeckt, vorsichtig vermischt und dann in einer 5% Kohlendioxid enthaltenden Atmosphäre 18 bis 24 Stunden bei 37°C inkubiert.

Trennung

[0104] Nach der Inkubation werden die Platten 5–10 Minuten bei 1000 U/min ($\sim 200 \times g$) bei 4°C zentrifugiert. Der zellenfreie Kulturüberstand wird mit einer sterilen Polypropylenpipette entnommen und in sterile Polypropylenröhrchen überführt. Die Proben werden bis zur Analyse bei -30 bis -70°C gehalten. Die Proben werden mittels ELISA auf Interferon (α) und Tumornekrosefaktor (α) analysiert.

Analyse von Interferon (α) und Tumornekrosefaktor (α) mittels ELISA

[0105] Die Bestimmung der Konzentration von Interferon (α) erfolgt mittels ELISA unter Verwendung eines Human-Multi-Species-Kits von PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ.

[0106] Die Konzentration von Tumornekrosefaktor (α) (TNF) wird mit ELISA-Kits von Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis, MN, oder Pharmingen, San Diego, CA, bestimmt.

[0107] Die gefundene niedrigste Konzentration zur Induktion von Interferon und die gefundene niedrigste Konzentration zur Induktion von Tumornekrosefaktor für jede Verbindung sind in nachstehender Tabelle aufgeführt. Ein "****" gibt an, daß bei keiner der getesteten Konzentrationen (0,12, 0,37, 1,11, 3,33, 10 und 30 μM) Induktion beobachtet wurde. Ein "*****" gibt an, daß bei keiner der getesteten Konzentrationen (0,0001, 0,001, 0,01, 0,1, 1 und 10 μM) Induktion beobachtet wurde.

Cytokininduktion in humanen Zellen		
Beispiel Nummer	Niedrigste Effektive Konzentration (μM)	
	Interferon	Tumornekrosefaktor
1	0,12	3,33
2	**	**
3	0,01	**
6	0,00017	1,11
7	0,01	**
9	0,04	**
11	0,01	1,11
13	10	**
17	1,11	3,33
18	3,33	**
19	0,12	3,33
20	0,12	3,33
21	1,11	30
22	0,37	**
23	0,12	10
24	0,12	30
25	3,33	**
26	10	**
27	1,11	30
28	1,11	30
29	0,37	10
30	1,11	**

Cytokininduktion in humanen Zellen		
Beispiel Nummer	Niedrigste Effektive Konzentration (μM)	
	Interferon	Tumornekrosefaktor
31	1,11	**
32	1,11	**
33	1,11	10
34	0,04	0,37
35	1,11	10
36	0,0015	3,33
37	0,01	1,11
38	0,0015	0,37
40	0,0015	3,33
41	0,01	**
42	0,01	**
43	0,04	**
44	0,0015	1,11
45	0,37	**
46	0,37	**
47	0,37	**
48	0,37	10
50	0,12	**
51	0,0015	0,37
52	0,12	10
53	0,01	3,33
54	10	**

Cytokininduktion in humanen Zellen		
Beispiel Nummer	Niedrigste Effektive Konzentration (μM)	
	Interferon	Tumornekrosefaktor
55	3,33	**
56	**	**
57	3,33	**
58	3,33	**
59	3,33	**
60	**	**
61	3,33	**
62	**	**
63	**	**
64	3,33	**
65	3,33	**
66	**	30
67	10	**
68	10	**
69	10	**
70	**	**
71	**	30
72	3,33	**
73	0,001	0,1
74	0,001	0,01
75	***	***
76	***	***

Cytokininduktion in humanen Zellen		
Beispiel Nummer	Niedrigste Effektive Konzentration (μM)	
	Interferon	Tumornekrosefaktor
77	0,001	1
78	0,001	0,1
79	0,01	1
80	1	10
81	0,001	1
82	0,001	1
83	0,001	1
84	1	10
85	1	***
86	0,01	1
87	0,001	1
88	0,01	1
89	0,001	1
90	0,01	1
91	0,01	1
92	0,1	10
93	0,001	0,1
94	0,001	1
95	0,001	1
96	1	***
97	0,1	10
98	1	***

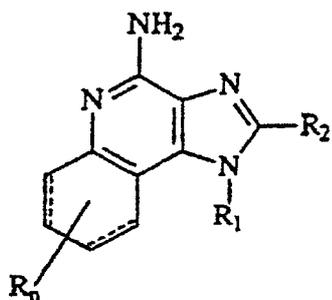
Cytokininduktion in humanen Zellen		
Beispiel Nummer	Niedrigste Effektive Konzentration (μM)	
	Interferon	Tumornekrosefaktor
99	0,1	10
100	0,01	10
101	0,01	10
102	0,001	10
103	0,1	10
104	0,01	***
105	1	10
106	1	1
107	1	***
108	0,1	10
109	1	10
110	10	***
111	0,001	10
112	0,0001	***
113	0,0001	***
114	0,01	***
116	0,001	1
117	0,0001	1
120	0,0001	1
121	0,0001	10
122	0,0001	1
123	0,0001	10

Cytokininduktion in humanen Zellen		
Beispiel Nummer	Niedrigste Effektive Konzentration (μM)	
	Interferon	Tumornekrosefaktor
127	0,0001	10
128	0,0001	1
131	0,0001	1
138	0,0001	10
148	0,0001	1
152	0,0001	10
154	0,001	10
158	0,0001	1
159	0,0001	0,1
160	0,001	1
161	0,01	10
184	0,0001	1
200	0,01	0,1
202	0,0001	1
203	0,0001	1
204	0,0001	1
205	0,0001	1
206	1	***
207	0,001	1
208	0,0001	1
209	0,0001	0,1
210	0,0001	1

Cytokininduktion in humanen Zellen		
Beispiel Nummer	Niedrigste Effektive Konzentration (μM)	
	Interferon	Tumornekrosefaktor
211	0,0001	1
212	0,0001	0,01
213	0,0001	1
214	0,01	10
215	0,01	1
217	1	***
218	0,0001	1
220	0,0001	1
221	0,0001	1
224	0,0001	10
226	0,0001	0,1
227	0,001	***
229	0,0001	0,1
230	0,0001	1
231	0,0001	1

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



(I)

wobei

R_1 für -Alkyl- NR_3 - SO_2 -X- R_4 oder -Alkenyl- NR_3 - SO_2 -X- R_4 steht;

X für eine Bindung oder - NR_5 - steht;

R_4 für Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkyl oder Alkenyl steht, wobei jede dieser Gruppen unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe bestehend aus:

- Alkyl;
 - Alkenyl;
 - Aryl;
 - Heteroaryl;
 - Heterocyclyl;
 - substituiertem Cycloalkyl;
 - substituiertem Aryl;
 - substituiertem Heteroaryl;
 - substituiertem Heterocyclyl;
 - O-Alkyl;
 - O-(Alkyl)₀₋₁-aryl;
 - O-(Alkyl)₀₋₁-subst. aryl;
 - O-(Alkyl)₀₋₁-heteroaryl;
 - O-(Alkyl)₀₋₁-subst. heteroaryl;
 - O-(Alkyl)₀₋₁-heterocyclyl;
 - O-(Alkyl)₀₋₁-subst. heterocyclyl;
 - COOH;
 - CO-O-Alkyl;
 - CO-Alkyl;
 - S(O)₀₋₂-Alkyl;
 - S(O)₀₋₂-(Alkyl)₀₋₁-aryl;
 - S(O)₀₋₂-(Alkyl)₀₋₁-subst. aryl;
 - S(O)₀₋₂-(Alkyl)₀₋₁-heteroaryl;
 - S(O)₀₋₂-(Alkyl)₀₋₁-subst. heteroaryl;
 - S(O)₀₋₂-(Alkyl)₀₋₁-heterocyclyl;
 - S(O)₀₋₂-(Alkyl)₀₋₁-subst. heterocyclyl;
 - (Alkyl)₀₋₁- NR_3R_3 ;
 - (Alkyl)₀₋₁- NR_3 -CO-O-alkyl;
 - (Alkyl)₀₋₁- NR_3 -CO-alkyl;
 - (Alkyl)₀₋₁- NR_3 -CO-aryl;
 - (Alkyl)₀₋₁- NR_3 -CO-subst. aryl;
 - (Alkyl)₀₋₁- NR_3 -CO-heteroaryl;
 - (Alkyl)₀₋₁- NR_3 -CO-subst. heteroaryl;
 - N_3 ;
 - Halogen;
 - Halogenalkyl;
 - Halogenalkoxy;
 - CO-Halogenalkyl;
 - CO-Halogenalkoxy;
 - NO_2 ;
 - CN;
 - OH;
 - SH; und, im Fall von Alkyl, Alkenyl oder Heterocyclyl, Oxo substituiert sein kann;
- R_2 aus der Gruppe bestehend aus
- Wasserstoff;
 - Alkyl;
 - Alkenyl;
 - Aryl;
 - substituiertem Aryl;
 - Heteroaryl;
 - substituiertem Heteroaryl;
 - Alkyl-O-alkyl;
 - Alkyl-O-alkenyl und
 - Alkyl oder -Alkenyl, das durch einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe bestehend aus
 - OH;

-Halogen;
 -N(R₃)₂;
 -CO-N(R₃)₂;
 -CO-C₁₋₁₀-Alkyl;
 -CO-O-C₁₋₁₀-Alkyl;
 -N₃;
 -Aryl;
 -substituiertem Aryl;
 -Heteroaryl;
 -substituiertem Heteroaryl;
 -Heterocyclyl;
 -substituiertem Heterocyclyl;
 -CO-Aryl;
 -CO-(subst. Aryl);
 -CO-Heteroaryl und
 -CO-(subst. Heteroaryl)
 substituiert ist,
 ausgewählt ist;

R₃ jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁₋₁₀-Alkyl ausgewählt ist; R₅ aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁₋₁₀-Alkyl ausgewählt ist; oder R₄ und R₅ gemeinsam einen 3- bis 7-gliedrigen heterocyclischen oder substituierten heterocyclischen Ring bilden können, n für 0 bis 4 steht und jedes vorhandene R unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₁₀-Alkyl, C₁₋₁₀-Alkoxy, Halogen und Trifluormethyl ausgewählt ist, und wobei die Begriffe „substituiertes Cycloalkyl“, „substituiertes Aryl“, „substituiertes Heteroaryl“ und „substituiertes Heterocyclyl“ anzeigen, daß die betreffenden Ringe oder Ringsysteme ferner durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sind, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxy, Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkylcarbonyl, Halogenalkoxy (z. B. Trifluormethoxy), Nitro, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocyclyl, Heterocycloalkyl, Nitril, Alkoxycarbonyl, Alkanoyloxy, Alkanoylthio, und, im Fall von Cycloalkyl und Heterocyclyl, Oxo; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei X für eine Bindung steht.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei R₁ für -(CH₂)₂₋₄-NR₃-SO₂-R₄ steht.

4. Verbindung nach Anspruch 2, wobei R₄ aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Aryl und Heteroaryl ausgewählt ist, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe bestehend aus:

-Alkyl;
 -Alkenyl;
 -Aryl;
 -Heteroaryl;
 -Heterocyclyl;
 -substituiertem Aryl;
 -substituiertem Heteroaryl;
 -substituiertem Heterocyclyl;
 -O-Alkyl;
 -O-(Alkyl)₀₋₁-aryl;
 -O-(Alkyl)₀₋₁-subst. aryl;
 -O-(Alkyl)₀₋₁-heteroaryl;
 -O-(Alkyl)₀₋₁-subst. heteroaryl;
 -O-(Alkyl)₀₋₁-heterocyclyl;
 -O-(Alkyl)₀₋₁-subst. heterocyclyl;
 -COOH;
 -CO-O-Alkyl;
 -CO-Alkyl;
 -S(O)₀₋₂-Alkyl;
 -S(O)₀₋₂-(Alkyl)₀₋₁-aryl;
 -S(O)₀₋₂-(Alkyl)₀₋₁-subst. aryl;
 -S(O)₀₋₂-(Alkyl)₀₋₁-heteroaryl;
 -S(O)₀₋₂-(Alkyl)₀₋₁-subst. heteroaryl;

-S(O)₀₋₂-(Alkyl)₀₋₁-heterocyclyl;
 -S(O)₀₋₂-(Alkyl)₀₋₁-subst. heterocyclyl;
 -(Alkyl)₀₋₁-NR₃R₃;
 -(Alkyl)₀₋₁-NR₃-CO-O-alkyl;
 -(Alkyl)₀₋₁-NR₃-CO-alkyl;
 -(Alkyl)₀₋₁-NR₃-CO-aryl;
 -(Alkyl)₀₋₁-NR₃-CO-subst. aryl;
 -(Alkyl)₀₋₁-NR₃-CO-heteroaryl;
 -(Alkyl)₀₋₁-NR₃-CO-subst. heteroaryl;
 -N₃;
 -Halogen;
 -Halogenalkyl;
 -Halogenalkoxy;
 -CO-Halogenalkoxy;
 -NO₂;
 -CN;
 -OH;

-SH; und, im Fall von Alkyl, Oxo

substituiert sein kann, und wobei die Begriffe „substituiertes Aryl“, „substituiertes Heteroaryl“ und „substituiertes Heterocyclyl“ wie in Anspruch 1 definiert sind.

5. Verbindung nach Anspruch 2, wobei die gestrichelten Bindungen fehlen.

6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei X für -NR₅- steht.

7. Verbindung nach Anspruch 2 oder 6, wobei n für 0 steht.

8. Verbindung nach Anspruch 6, wobei R₁ für -(CH₂)₂₋₄-NR₃-SO₂-NR₅-R₄ steht.

9. Verbindung nach Anspruch 6, wobei R₄ und R₅ gemeinsam einen 3- bis 7-gliedrigen heterocyclischen oder substituierten heterocyclischen Ring bilden, wobei der Begriff „substituiertes Heterocyclyl“ wie in Anspruch 1 definiert ist.

10. Verbindung nach Anspruch 9, wobei R₄ und R₅ gemeinsam einen substituierten oder unsubstituierten Pyrrolidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Piperidin- oder Piperazinring bilden.

11. Verbindung nach Anspruch 2, 6 oder 10, wobei R₂ aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkyl-O-C₁₋₄-alkyl ausgewählt ist.

12. Verbindung nach Anspruch 6, wobei R₄ und R₅ für Alkyl stehen.

13. Verbindung nach Anspruch 2, 6, 9 oder 12, wobei R₂ aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff; Alkyl; Alkyl-O-alkyl; (Alkyl)₀₋₁-aryl, (Alkyl)₀₋₁-(subst. aryl); (Alkyl)₀₋₁-heteroaryl und (Alkyl)₀₋₁-(subst. heteroaryl) ausgewählt ist und wobei die Begriffe „substituiertes Aryl“ und „substituiertes Heteroaryl“ wie in Anspruch 1 definiert sind.

14. Verbindung nach Anspruch 2, 6, 10 oder 12, wobei R₃ für Wasserstoff steht.

15. Verbindung aus der Gruppe bestehend aus:

N²-[2-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-2-thiophensulfonamid;
 N¹-[2-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-1-benzolsulfonamid;
 N⁸-[2-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-8-chinolinsulfonamid;
 N¹-[2-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-5-(dimethylamino)-1-naphthalinsulfonamid;
 N-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]methansulfonamid;
 N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-1-benzolsulfonamid;
 N⁸-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-8-chinolinsulfonamid;
 N²-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-2-thiophensulfonamid;
 N²-[4-(4-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-2-thiophensulfonamid;
 N¹-[4-(4-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-1-benzolsulfonamid;
 N⁸-[4-(4-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-8-chinolinsulfonamid;

N^1 -[4-(4-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-5-(dimethylamino)-1-naphthalinsulfonamid; N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-4-fluor-1-benzolsulfonamid; N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-3-fluor-1-benzolsulfonamid; N -{2-[4-Amino-2-(ethoxymethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]ethyl}methansulfonamid; N^2 -{2-[4-Amino-2-(ethoxymethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]ethyl}-2-thiophensulfonamid; N^1 -{2-[4-Amino-2-(ethoxymethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]ethyl}-5-(dimethylamino)-1-naphthalinsulfonamid; N -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl}methansulfonamid; N^2 -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl}-2-thiophensulfonamid; N^1 -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl}-5-(dimethylamino)-1-naphthalinsulfonamid; N^1 -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl}-4-fluor-1-benzolsulfonamid; N^1 -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl}-3-fluor-1-benzolsulfonamid; N^1 -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl}-1-benzolsulfonamid; N^8 -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl}-8-chinolinsulfonamid; N^2 -{4-[4-Amino-2-(4-methoxybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl}-2-thiophensulfonamid; N -[4-(4-Amino-2-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]methansulfonamid; N^2 -[4-(4-Amino-2-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-2-thiophensulfonamid; N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-5-(dimethylamino)-1-naphthalinsulfonamid; N^1 -[4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl]-1-benzolsulfonamid; N^1 -[4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl]-5-(dimethylamino)-1-naphthalinsulfonamid; N -{2-[4-Amino-2-(ethoxymethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]ethyl}- N,N -dimethylsulfamid; N -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl}- N,N -dimethylsulfamid; N -{4-[4-Amino-2-(4-methoxybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl}- N,N -dimethylsulfamid; N -[4-(4-Amino-2-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]- N,N -dimethylsulfamid; N -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl}- N,N -dimethylsulfamid; N^4 -[4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl]-4-thiomorpholinsulfonamid; N^1 -[4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl]-1-pyrrolidinsulfonamid; N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-4-fluor-1-benzolsulfonamid; N -[4-(4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]methansulfonamid und N -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl}phenylmethansulfonamid.

16. Verbindung aus der Gruppe bestehend aus:

N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-5-(dimethylamino)-1-naphthalinsulfonamid; N^1 -[4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-5-(dimethylamino)-1-naphthalinsulfonamid; N^2 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-2-thiophensulfonamid; N -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]phenylmethansulfonamid; N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-1-benzolsulfonamid; N -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]methansulfonamid; N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-3-nitro-1-benzolsulfonamid; N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-3-amino-1-benzolsulfonamid; N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-4-nitro-1-benzolsulfonamid; N^1 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-4-amino-1-benzolsulfonamid; N^5 -[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-5-isochinolinsulfonamid; N -[4-(4-Amino-2-(4-methoxybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]methansulfonamid; N^1 -[4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-1-butansulfonamid; N^1 -[4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]butyl]-4-fluor-1-benzolsulfonamid; N^1 -[4-(4-Amino-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-4-fluor-1-benzolsulfonamid und N -[4-(4-Amino-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]methansulfonamid.

17. Arzneimittel, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 6 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

18. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 6 zur Verwendung bei der Induktion der Cytokin-Biosynthese.

19. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 6 zur Verwendung bei der Behandlung einer Viruserkrankung.
20. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 6 zur Verwendung bei der Behandlung einer neoplastischen Erkrankung.
21. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Induktion der Cytokin-Biosynthese.
22. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 6 zur Behandlung einer Viruserkrankung.
23. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 6 zur Behandlung einer neoplastischen Erkrankung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen