SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(22) Dátum podania prihlášky: **6. 12. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/254 218**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **8. 12. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 12. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US01/46582**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/46190**

(11), (21) Číslo dokumentu:

711-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

C07D471/04,
A61K 31/437,
A61P 35/00,
A61P 31/12
//(C07D471/04,
C07D235:00,
C07D221:00)

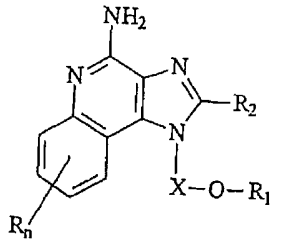
(71) Prihlasovateľ: **3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY, Saint Paul, MN, US;**

(72) Pôvodca: **Crooks Stephen L., Mahtomedi, MN, US;**
Griesgraber George W., Eagan, MN, US;
Heppner Philip D., Woodbury, MN, US;
Merrill Bryon A., River Falls, WI, US;
Roberts Ralph R., Cottage Grove, MN, US;
WEI Ai-Ping, Woodbury, MN, US;

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

(54) Názov: **Imidazochinolíny substituované sulfónamidovými étermi**

(57) Anotácia:
Imidazochinolínové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré majú éterovú a sulfónamidovú alebo sulfamidovú funkčnú skupinu v polohe 1, ako účinné modifikátory imunitnej odpovede. Opísané zlúčeniny a prípravky môžu indukovať biosyntézu rôznych cytokínov a sú účinné pri liečení rôznych stavov, vrátane vírusových ochorení a neoplastických ochorení.



(I)

SK 711-2003 A3

PP 711-2003

Imidazochinolíny substituované sulfónamidovými étermi

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka imidazochinolínových zlúčenín, ktoré majú éterovú a sulfónamidovú alebo sulfamidovú funkčnú skupinu v polohe 1, a farmaceutických prípravkov ich obsahujúcich. Ďalší aspekt predloženého vynálezu sa týka použitia týchto zlúčenín ako imunomodulátorov na indukciu biosyntézy cytokínu u zvierat a pri liečení ochorení, vrátane vírusových a neoplastických ochorení.

Doterajší stav techniky

Prvá skutočná publikácia o 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolínovom kruhovom systéme, Backman *et al.*, *J. Org. Chem*, 15, 1278-1284 (1950), opisovala syntézu 1-(6-metoxy-8-chinolinyl)-2-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolínu pre možné použitie ako antimalárika. Následne boli publikované syntézy rôznych substituovaných 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolínov. Napríklad Jain *et al.*, *J. Med. Chem*, 11, 87-92 (1968) syntetizoval zlúčeninu 1-[2-(4-piperidyl)etyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín ako možné antikonvulzívum a kardiovaskulárne agens. Tiež Baranov *et al.*, *Chem. Abs*, 85, 94362 (1976) publikoval niekoľko 2-oxoimidazo[4,5-*c*]chinolínov. Berenyi *et al.*, *J. Heterocyklic Chem*, 18, 1537-1540 (1981) publikoval určité 2-oxoimidazo[4,5-*c*]chinolíny.

Neskôr bolo zistené, že určité 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amíny a ich 1- a 2-substituované deriváty sú účinné ako antivirotiká, bronchodilatans a imunomodulátory. Tieto zlúčeniny sú opísané okrem iného v patentoch US č. 4,689,338; 4,698,348; 4,929,624; 5,037,986; 5,268,376; 5,346,905; a 5,389,640, všetky sú tu uvedené ako odkaz.

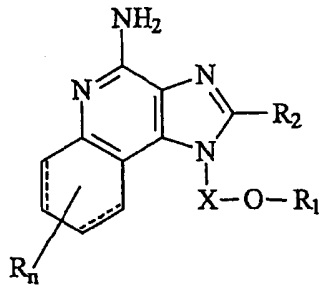
Ďalej pokračoval záujem o imidazochinolínový kruhový systém. Sú známe určité 1*H*-imidazo[4,5-*c*]naftyridín-4-amíny, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridín-

4-amíny a 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amíny majúce substituent v polohe 1 obsahujúci éter. Tieto zlúčeniny sú opísané okrem iného v patentoch US č. 5,268,376; 5,389,640; 5,494,916; a WO 99/29693.

Existuje tu stála potreba zlúčenín, ktoré majú schopnosť modulovať imunitnú odpoveď indukciou biosyntézy cytokínu alebo iným mechanizmom.

Podstata vynálezu

Vynálezcovia objavili novú skupinu zlúčenín, ktoré sú účinné pri indukcii biosyntézy cytokínu u zvierat. Predložený vynález teda poskytuje imidazochinolín-4-amínové a tetrahydroimidazochinolín-4-amínové zlúčeniny, ktoré majú substituent v polohe 1 obsahujúci éter a sulfónamid alebo sulfamid. Zlúčeniny sú definované všeobecnými vzorcami (I) a (II), ktoré sú detailnejšie definované nižšie. Tieto zlúčeniny majú všeobecný štruktúrny vzorec:



kde X, R_1, R_2 a R sú definované v predloženom vynáleze pre každú skupinu zlúčenín majúcich všeobecné vzorce (I) a (II).

Zlúčeniny všeobecných vzorcov (I) a (II) sú účinné ako modifikátory imunitnej odpovede vďaky svojej schopnosti indukovať biosyntézu cytokínu, a pokiaľ sú podávané zvieratám, iným spôsobom modulovať imunitnú odpoveď. Vďaka týmto vlastnostiam sú zlúčeniny použiteľné na liečenie rôznych stavov, napr. vírusových ochorení a nádorov, ktoré sú citlivé na také zmeny v imunitnej odpovedi.

Predložený vynález ďalej poskytuje farmaceutické prípravky obsahujúce zlúčeniny modifikujúce imunitnú odpoveď a spôsoby indukujúce biosyntézu

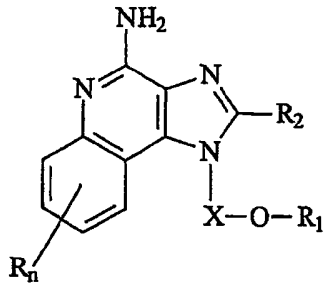
cytokínu u zvierat, liečenie vírusovej infekcie u zvierat a/alebo liečenie neoplastického ochorenia u zvierat podaním zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a (II) zvieraťu.

Ďalej predložený vynález poskytuje spôsoby syntézy zlúčenín podľa predloženého vynálezu a medziprodukty použiteľné pri syntéze týchto zlúčenín.

Detailný opis vynálezu

Ako je uvedené vyššie, boli objavené určité zlúčeniny, ktoré indukujú biosyntézu cytokínu a modifikujú imunitnú odpoveď u zvierat. Tieto zlúčeniny sú reprezentované všeobecnými vzorcami (I) a (II), ktoré sú uvedené nižšie.

Imidazochinolínové zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, ktoré majú éterovú a sulfónamidovú alebo sulfamidovú funkčnú skupinu v polohe 1, sú reprezentované všeobecným vzorcom (I):



(I)

kde: X je $-CHR_5-$, $-CHR_5$-alkyl- alebo $-CHR_5$-alkenyl-;

substituent R_1 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-alkylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-alkenylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-arylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-heteroarylu;

-R_4-NR_3-SO_2-R_6-heterocyklylu;

-R_4-NR_3-SO_2-R_7;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-alkylu;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-alkenylu;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-arylu;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-heteroarylu;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-heterocyklylu; a

-R_4-NR_3-SO_2-NH_2;

substituent R_2 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

-atómu vodíka;

-alkylu;

-alkenylu;

-arylu;

-heteroarylu;

-heterocyklylu;

-alkyl-Y-alkylu;

-alkyl-Y-alkenylu;

-alkyl-Y-arylu; a

-alkylu alebo alkenylu substituovaného jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z:

-OH;

-halogénu;

-$N(R_5)_2$;

-CO-$N(R_5)_2$;

-CO-C_{1-10}alkylu;

-CO-O-C_{1-10}alkylu;

-N_3;

-arylu;

-heteroarylu;

-heterocyklylu;

-CO-arylu; a

-CO-heteroarylu;

Y je -O- alebo -$S(O)_{0-2}$-;

substituent R_3 je H, C_{1-10}alkyl alebo arylalkyl;

každý substituent R_4 je nezávisle alkyl alebo alkenyl, ktorého reťazec môže byť prerušený jednou alebo viacerými -O- skupinami; alebo substituenty R_3 a R_4 môžu byť spojené za vzniku kruhu;

každý substituent R_5 je nezávisle H, C_{1-10}alkyl alebo C_{2-10}alkenyl;

substituent R_6 je väzba, alkyl alebo alkenyl, ktorého reťazec môže byť prerušený jednou alebo viacerými -O- skupinami;

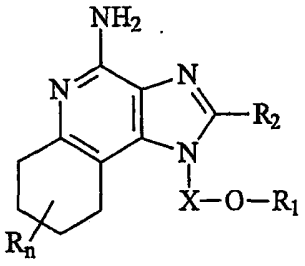
substituent R_7 je C_{1-10}alkyl; alebo substituenty R_3 a R_7 môžu byť spojené za vzniku kruhu;

n je 0 až 4; a

každý prítomný substituent R je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z C_{1-10}alkylu, C_{1-10}alkoxyskupiny, hydroxyskupiny, halogénu a trifluórmetylu;

alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

Predložený vynález tiež zahrnuje tetrahydroimidazochinolínové zlúčeniny, ktoré majú éterovú a sulfónamidovú alebo sulfamidovú funkčnú skupinu v polohe 1. Tieto tetrahydroimidazochinolínové zlúčeniny sú reprezentované všeobecným vzorcom (II):



(II)

kde: X je $-CHR_5-$, $-CHR_5$-alkyl- alebo $-CHR_5$-alkenyl-;

substituent R_1 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-alkylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-alkenylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-arylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-heteroarylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-heterocyklylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_7$;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-alkylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-alkenylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-arylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-heteroarylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-heterocyklylu; a

-R_4-NR_3-SO_2-NH_2;

substituent R_2 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

-atómu vodíka;

-alkylu;

-alkenylu;

-arylu;

-heteroarylu;

-heterocyklylu;

-alkyl-Y-alkylu;

-alkyl-Y-alkenylu;

-alkyl-Y-arylu; a

-alkylu alebo alkenylu substituovaného jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z:

-OH;

-halogénu;

-$N(R_5)_2$;

-CO-$N(R_5)_2$;

-CO-C_{1-10}alkylu;

-CO-O-C_{1-10}alkylu;

-N_3;

-arylu;

-heteroarylu;

-heterocyklylu;

-CO-arylu; a

-CO-heteroarylu;

Y je -O- alebo -$S(O)_{0-2}$-;

substituent R_3 je H, C_{1-10}alkyl alebo arylalkyl;

každý substituent R_4 je nezávisle alkyl alebo alkenyl, ktorého reťazec môže byť prerušený jednou alebo viacerými -O- skupinami; alebo substituenty R_3 a R_4 môžu byť spojené za vzniku kruhu;

každý substituent R_5 je nezávisle H, C_{1-10}alkyl alebo C_{2-10}alkenyl;

substituent R_6 je väzba, alkyl alebo alkenyl, ktorého reťazec môže byť prerušený jednou alebo viacerými -O- skupinami;

substituent R_7 je C_{1-10}alkyl; alebo substituenty R_3 a R_7 môžu byť spojené za vzniku kruhu;

n je 0 až 4; a

každý prítomný substituent R je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z C_{1-10}alkylu, C_{1-10}alkoxyskupiny, hydroxyskupiny, halogénu a trifluórmetylu;

alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

Príprava zlúčenín

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu byť pripravené podľa reakčnej schémy (I), kde R, R_1, R_2, X a n majú vyššie definovaný význam.

V kroku (1) reakčnej schémy I sa 2,4-dichlór-3-nitrochinolín všeobecného vzorca X nechá reagovať s amínom všeobecného vzorca R_1-O-X-NH_2, čím sa získa 2-chlór-3-nitrochinolín-4-amín všeobecného vzorca XI.

Reakcia sa môže uskutočniť pridaním amínu do roztoku zlúčeniny všeobecného vzorca X vo vhodnom rozpúšťadle, napr. chloroforme alebo dichlórmetáne, a prípadne zahrievaním. Z literatúry je známych mnoho chinolínov všeobecného vzorca XI alebo môžu byť pripravené známymi štandardnými spôsobmi, viď napr. Andre *et al.*, patent US č. 4,988,815 a tam citované odkazy. Je známych mnoho amínov všeobecného vzorca R_1-O-X-NH_2; niektoré sú komerčne dostupné a ďalšie môžu byť pripravené známymi štandardnými spôsobmi.

V kroku (2) reakčnej schémy I sa 2-chlór-3-nitrochinolín-4-amín všeobecného vzorca XI redukuje, čím sa získa 2-chlórchinolín-3,4-diamín všeobecného vzorca XII. Výhodne sa redukcia uskutočňuje štandardným heterogénnym hydrogenačným katalyzátorom, napr. platina na aktívne uhlie alebo paládium na aktívnom uhlí. Reakcia sa štandardne uskutočňuje v tlakovej nádobe („Parr apparatus“) vo vhodnom rozpúšťadle, napr. etanole, izopropanole alebo toluéne.

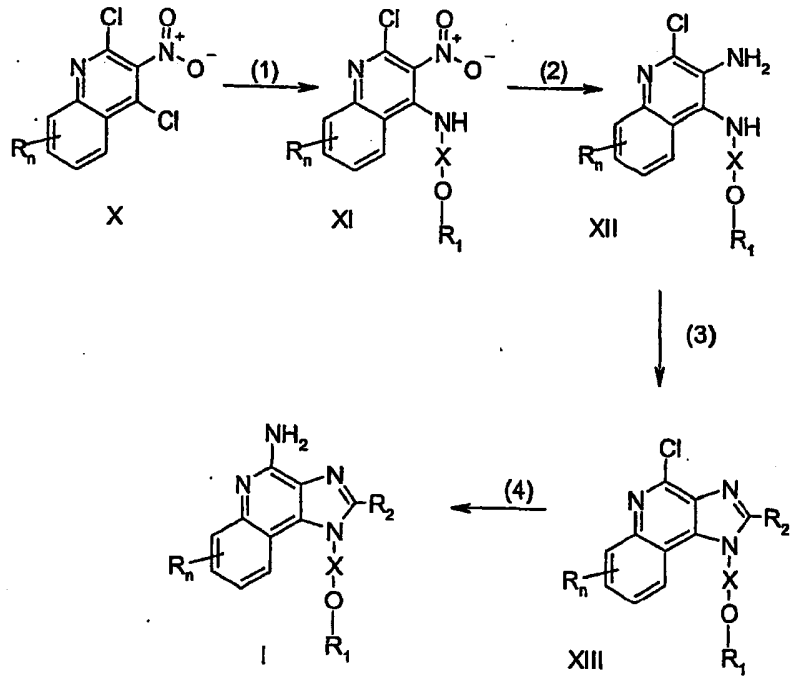
V kroku (3) reakčnej schémy I sa 2-chlórchinolín-3,4-diamín všeobecného vzorca XII nechá reagovať s karboxylovou kyselinou alebo jej ekvivalentom, čím sa získa 4-chlór-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín všeobecného vzorca XIII. Vhodné ekvivalenty karboxylovej kyseliny zahrnujú ortoestery a 1,1-dialkoxyalkylalkanoáty. Karboxylová kyselina alebo jej ekvivalent je vybraný takým spôsobom, aby bol získaný požadovaný substituent R_2 v zlúčenine všeobecného vzorca XIII. Napríklad trietylortoformiát poskytne zlúčeninu, kde substituent R_2 je atóm vodíka, a trietylortoacetát poskytne zlúčeninu, kde substituent R_2 je metyl. Reakcia môže prebiehať za absencie rozpúšťadla alebo v inertnom rozpúšťadle, napr. toluéne. Reakcia prebieha za dostatočného zahrievania na odstránenie akéhokoľvek vzniknutého alkoholu alebo vody vznikajúcich ako vedľajší produkt.

Alternatívne sa krok (3) môže uskutočniť (i) reakciou diamínu všeobecného vzorca XII s acylhalogenidom všeobecného vzorca $R_2C(O)Cl$ a potom (ii) cyklizáciou. V časti (i) sa acylhalogenid pridáva do roztoku diamínu v inertnom rozpúšťadle, napr. acetonitrile alebo dichlórmetáne. Reakcia sa môže uskutočňovať pri izbovej teplote. Produkt môže byť izolovaný štandardnými spôsobmi. V časti (ii) sa produkt z časti (i) zahrieva v

alkoholickom rozpúšťadle v prítomnosti bázy. Výhodne sa produkt z časti (i) refluxuje v etanole v prítomnosti prebytku trietylamínu alebo zahrieva s metanolickým amoniakom.

V kroku (4) reakčnej schémy I sa 4-chlór-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín všeobecného vzorca XIII amínuje, čím sa získa 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín všeobecného vzorca I. Reakcia sa uskutočňuje zahrievaním (napr. 125-175°C) zlúčeniny všeobecného vzorca XIII pod tlakom v uzavretom reaktore v prítomnosti roztoku amoniaku v alkanole. Produkt alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ môžu byť izolované štandardnými spôsobmi.

Reakčná schéma I



Zlúčeniny podľa predloženého obsahujúce sulfónamidovú skupinu môžu byť pripravené podľa reakčnej schémy II, kde R, R_2, R_3, R_4, X a n majú vyššie definovaný význam, BOC je *terc*-butoxykarbonyl a substituent R_{11} je -R_6-alkyl, -R_6-aryl, -R_6-heteroaryl alebo -R_6-heterocyklyl, kde substituent R_6 má vyššie definovaný význam.

V kroku (1) reakčnej schémy II sa aminoskupina aminoalkoholu všeobecného vzorca XIV chráni *terc*-butoxykarbonylovou skupinou. Roztok

aminoalkoholu v tetrahydrofuráne sa nechá reagovať s di-*terc*-butyldikarbonátom v prítomnosti bázy, napr. hydroxidu sodného. Mnoho aminoalkoholov všeobecného vzorca XIV je komerčne dostupných; ďalšie môžu byť pripravené známymi syntetickými spôsobmi.

V kroku (2) reakčnej schémy II sa chránený aminoalkohol všeobecného vzorca XV konvertuje na jodid všeobecného vzorca XVI. Jód sa pridáva do roztoku trifenylfosfínu a imidazolu v dichlórmetáne, potom sa pridáva roztok chráneného aminoalkoholu všeobecného vzorca XV v dichlórmetáne. Reakcia sa uskutočňuje pri izbovej teplote.

V kroku (3) reakčnej schémy II sa 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-ylalkohol všeobecného vzorca XVII alkyluje jodidom všeobecného vzorca XVI, čím sa získa 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yléter všeobecného vzorca XVIII. Alkohol všeobecného vzorca XVII sa nechá reagovať s hydridom sodným vo vhodnom rozpúšťadle, napr. *N,N*-dimetylformamide, za vzniku alkoxidu. Jodid sa pridáva do roztoku alkoxidu pri izbovej teplote. Po pridaní sa reakcia mieša pri zvýšenej teplote (približne 100 °C). Je známych mnoho zlúčenín všeobecného vzorca XVII, viď. napr. Gerster, patent US č. 4,689,338; ďalšie môžu byť ľahko pripravené štandardnými syntetickými spôsobmi, viď. napr. Gerster *et al.*, patent US č. 5,605,899 a Gerster, patent US č. 5,175,296.

V kroku (4) reakčnej schémy II sa 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yléter všeobecného vzorca XVIII oxiduje, čím sa získa 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-5N-oxid všeobecného vzorca XIX použitím štandardného oxidačného činidla schopného tvorby *N*-oxidov. Výhodne sa roztok zlúčeniny všeobecného vzorca XVIII v chloroforme oxiduje 3-chlórperoxybenzoovou kyselinou pri izbovej teplote.

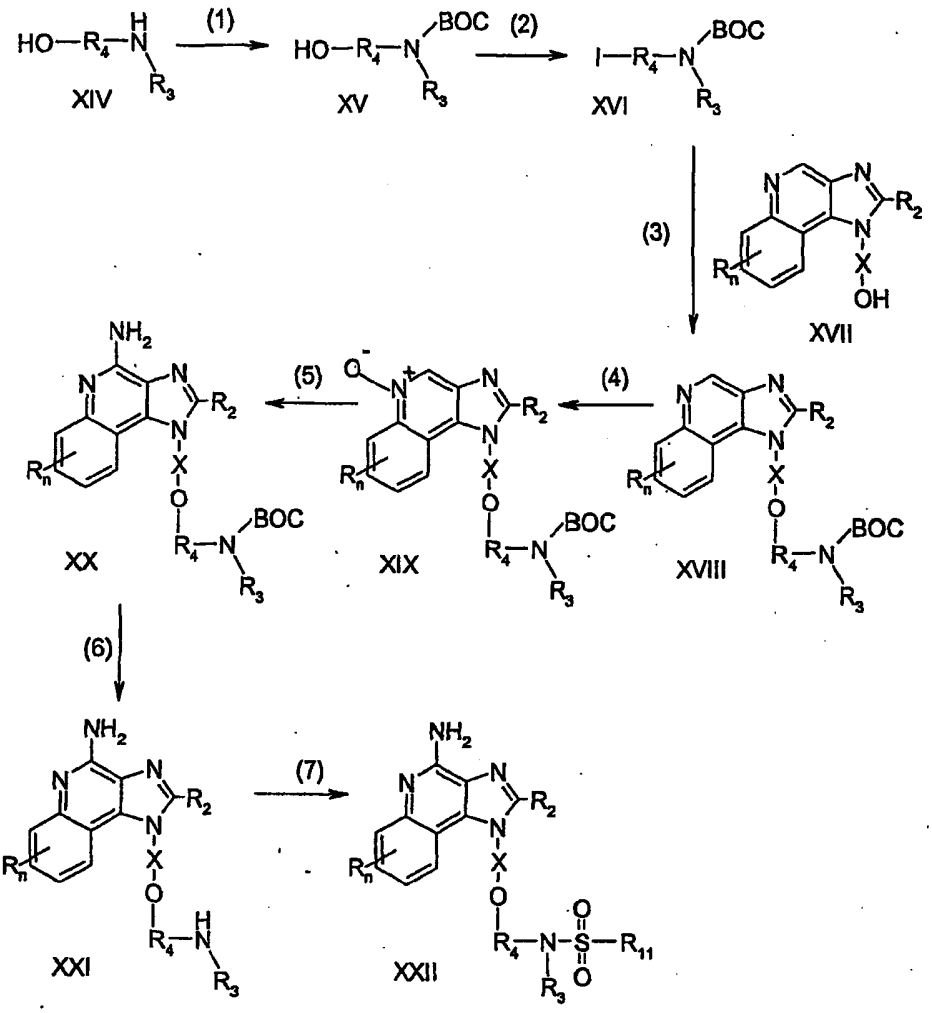
V kroku (5) reakčnej schémy II sa 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-5N-oxid všeobecného vzorca XIX amínuje, čím sa získa 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín všeobecného vzorca XX. Krok (5) zahrnuje (i) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca XIX s acylačným činidlom a potom (ii) reakciu produktu s aminačným činidlom. Časť (i) kroku (5) zahrnuje reakciu *N*-oxidu všeobecného vzorca XIX s acylačným činidlom. Vhodné acylačné činidlá zahrnujú alkyl-

alebo arylsulfonyl-chloridy (napr. benzénsulfonylchlorid, metánsulfonylchlorid, *p*-toluénsulfonylchlorid). Arylsulfonylchloridy sú preferované. *Para*-toluénsulfonylchlorid je najvýhodnejší. Časť (ii) kroku (5) zahrnuje reakciu produktu z časti (i) s prebytkom aminačného činidla. Vhodné aminačné činidlá zahrnujú amoniak (napr. vo forme hydroxidu amónneho) a amónne soli (napr. uhličitan amónny, hydrogenuhličitan amónny, fosforečnan amónny). Hydroxid amónny je preferovaný. Reakcie sa výhodne uskutočňuje rozpustením *N*-oxidu všeobecného vzorca XIX v inertnom rozpúšťadle, napr. dichlórmetáne alebo 1,2-dichlóretáne, so zahrievaním, pokiaľ je potrebné, pridaním aminačného činidla do roztoku, a potom opatrným pridaním acylačného činidla. Prípadne sa reakcia môže uskutočňovať v uzatvorenej tlakovej nádobe pri zvýšenej teplote (85 - 100 °C).

V kroku (6) reakčnej schémy II sa chrániaca skupina odstráni hydrolýzou za kyslých podmienok, čím sa získa 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín všeobecného vzorca XXI. Výhodne sa zlúčenina všeobecného vzorca XX nechá reagovať so zmesou kyseliny chlorovodíkovej a etanolu pri izbovej teplote alebo za jemného zahrievania.

V kroku (7) reakčnej schémy II sa 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín všeobecného vzorca XXI konvertuje na sulfónamid všeobecného vzorca XXII, ktorý je podskupinou všeobecného vzorca I, štandardnými syntetickými spôsobmi. Napríklad sa zlúčenina všeobecného vzorca XXI môže nechať reagovať so sulfonylchloridom všeobecného vzorca $R_{11}S(O_2)Cl$. Reakcia sa môže uskutočňovať pridaním roztoku sulfonylchloridu vo vhodnom rozpúšťadle, napr. dichlórmetáne alebo 1-metyl-2-pyrolidinóne, do roztoku zlúčeniny všeobecného vzorca XXI pri izbovej teplote. Alternatívne sa zlúčenina všeobecného vzorca XXI môže nechať reagovať s anhydridom sulfónovej kyseliny všeobecného vzorca $R_{11}S(O_2)OS(O_2)R_{11}$. Reakcia môže bežať pri izbovej teplote v inertnom rozpúšťadle, napr. dichlórmetáne v prítomnosti bázy, napr. pyridínu alebo *N,N*-diizopropyletylamínu. Produkt alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ môžu byť izolované štandardnými spôsobmi.

Reakčná schéma II



Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu obsahujúce sulfónamidovú skupinu môžu byť pripravené podľa reakčnej schémy III, kde R, R_2, R_3, R_4, R_{11}, X a n majú vyššie definovaný význam a BOC je *terc*-butoxykarbonyl.

V kroku (1) reakčnej schémy III sa aminoskupina aminoalkoholu všeobecného vzorca XXIII chráni s *terc*-butoxykarbonylovou skupinou. Roztok aminoalkoholu v tetrahydrofuráne sa nechá reagovať s di-*terc*-butyldikarbonátom v prítomnosti bázy, napr. hydroxidu sodného. Mnoho aminoalkoholov všeobecného vzorca XXIII je komerčne dostupných; ďalšie môžu byť pripravené známymi štandardnými spôsobmi.

V kroku (2) reakčnej schémy III sa chránený aminoalkohol všeobecného vzorca XXIV konvertuje na metánsulfonát všeobecného vzorca XXV. Roztok

zlúčeniny všeobecného vzorca XXIV vo vhodnom rozpúšťadle, napr. dichlórmetáne, sa nechá reagovať s metánsulfonylchloridom v prítomnosti bázy, napr. trietylamínu. Reakcia sa môže uskutočňovať pri zníženej teplote (0 °C).

V kroku (3a) reakčnej schémy III sa metánsulfonát všeobecného vzorca XXV konvertuje na azid všeobecného vzorca XXVI. Azid sodný sa pridáva do roztoku zlúčeniny všeobecného vzorca XXV vo vhodnom rozpúšťadle, napr. *N,N*-dimetylformamide alebo tetrahydrofuráne. Reakcia sa môže uskutočňovať pri zvýšenej teplote (80 - 100 °C).

V kroku (3b) reakčnej schémy III sa zlúčenina vzorca XXVI alkyluje halogenidom všeobecného vzorca Hal-R_3, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca XXVII. V zlúčeninách, kde substituent R_3 je atóm vodíka, je tento krok vynechaný. Zlúčenina všeobecného vzorca XXVI sa nechá reagovať s hydridom sodným vo vhodnom rozpúšťadle, napr. *N,N*-dimetylformamide, za vzniku aniónu a potom sa spojí s halogenidom. Reakcia sa môže uskutočňovať pri izbovej teplote.

V kroku (4) reakčnej schémy III sa azid všeobecného vzorca XXVI alebo XXVII redukuje, čím sa získa amín všeobecného vzorca XXVIII. Výhodne sa redukcia uskutočňuje štandardným heterogénnym hydrogenačným katalyzátorom, napr. paládium na aktívnom uhlí. Reakcia sa štandardne uskutočňuje v tlakovej nádobe („Parr apparatus“) vo vhodnom rozpúšťadle, napr. metanole alebo izopropanole.

V kroku (5) reakčnej schémy III sa 4-chlór-3-nitrochinolín všeobecného vzorca XXIX nechá reagovať s amínom všeobecného vzorca XXVIII, čím sa získa 3-nitrochinolín všeobecného vzorca XXX. Reakcia sa môže uskutočňovať pridaním amínu všeobecného vzorca XXVIII do roztoku zlúčeniny všeobecného vzorca XXIX vo vhodnom rozpúšťadle, napr. dichlórmetánu, v prítomnosti bázy, napr. trietylamínu. Z literatúry je známych mnoho chinolínov všeobecného vzorca XXIX alebo môžu byť tieto chinolíny pripravené známymi štandardnými spôsobmi, viď napr. patent US č. 4,689,338 a tam citované odkazy.

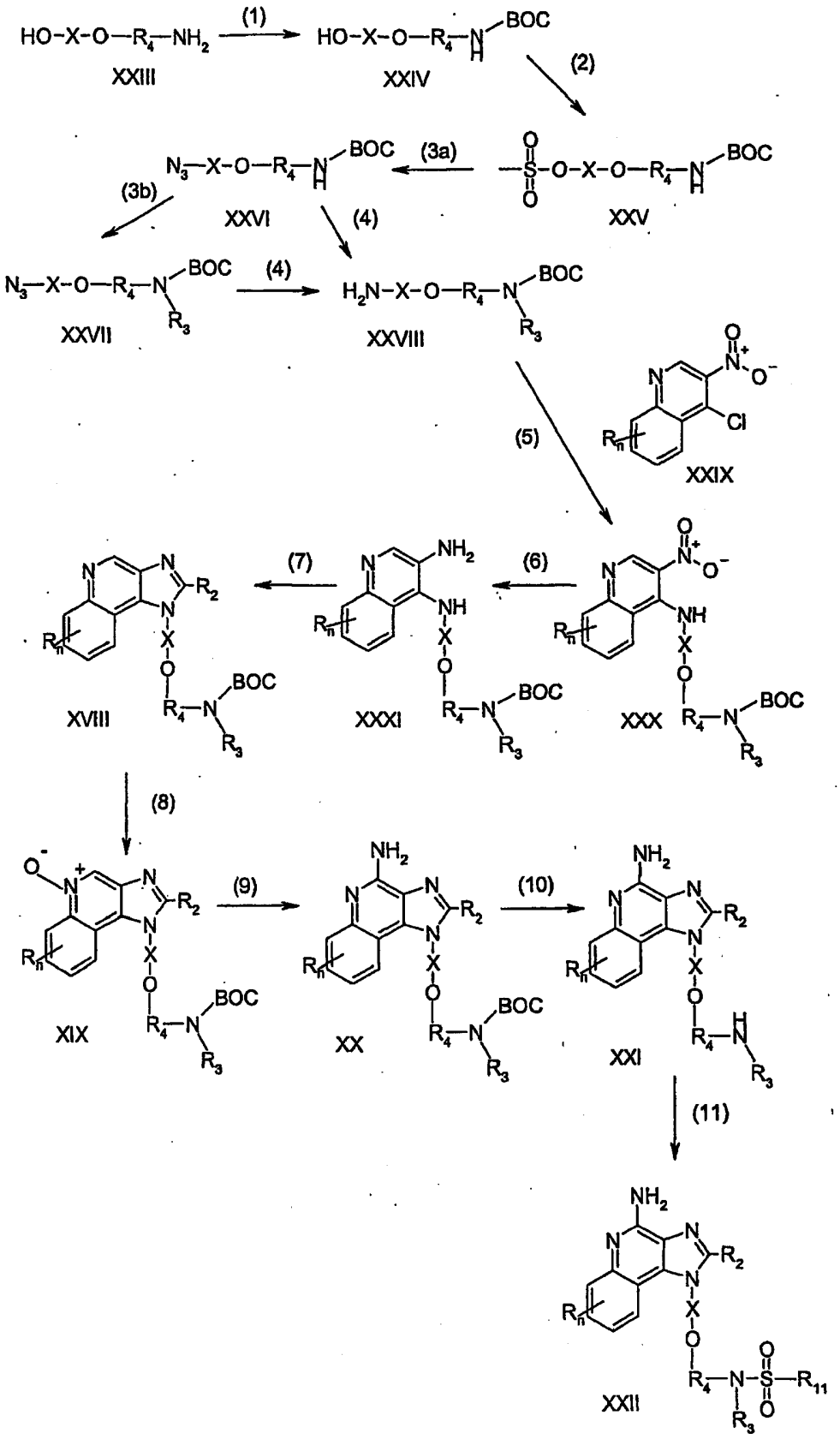
V kroku (6) reakčnej schémy III sa 3-nitrochinolín všeobecného vzorca XXX redukuje, čím sa získa 3-aminochinolín všeobecného vzorca XXXI. Výhodne sa redukcia uskutočňuje štandardným heterogénnym hydrogenačným katalyzátorom, napr. platina na aktívnom uhlí. Reakcia sa štandardne uskutočňuje v tlakovej nádobe („Parr apparatus") vo vhodnom rozpúšťadle, napr. toluéne.

V kroku (7) reakčnej schémy III sa zlúčenina všeobecného vzorca XXXI nechá reagovať s karboxylovou kyselinou alebo jej ekvivalentom, čím sa získa 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín všeobecného vzorca XVIII. Vhodné ekvivalenty karboxylovej kyseliny zahrnujú ortoestery a 1,1-dialkoxyalkylalkanoáty. Karboxylová kyselina alebo ekvivalent je vybraný takým spôsobom, aby bol získaný požadovaný substituent R_2 v zlúčenine všeobecného vzorca XVIII. Napríklad trietylortoformiát poskytne zlúčeninu, kde substituent R_2 je atóm vodíka, a trietylortovalerát poskytne zlúčeninu, kde substituent R_2 je butyl. Reakcia môže bežať za absencie rozpúšťadla alebo v inertnom rozpúšťadle, napr. toluéne. Reakcia beží za dostatočného zahrievania k odstráneniu akéhokoľvek vzniknutého alkoholu alebo vody vznikajúcich ako vedľajší produkt. Prípadne môže byť zahrnuté katalytické množstvo pyridín-hydrochloridu.

Alternatívne sa krok (7) môže uskutočniť (i) reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXXI s acylhalogenidom všeobecného vzorca $R_2C(O)Cl$ a potom (ii) cyklizáciou. V časti (i) sa acylhalogenid pridáva do roztoku zlúčeniny všeobecného vzorca XXXI v inertnom rozpúšťadle, napr. acetonitrile alebo dichlórmetáne. Reakcia sa môže uskutočňovať pri izbovej teplote alebo pri zníženej teplote. V časti (ii) sa produkt z časti (i) zahrieva v alkoholickom rozpúšťadle v prítomnosti bázy. Výhodne sa produkt z časti (i) refluxuje v etanole v prítomnosti prebytku trietylamínu alebo zahrieva s metanolickým amoniakom.

Kroky (8), (9), (10) a (11) sa uskutočňujú rovnakým spôsobom ako kroky (4), (5), (6) a (7) z reakčnej schémy II.

Reakčná schéma III

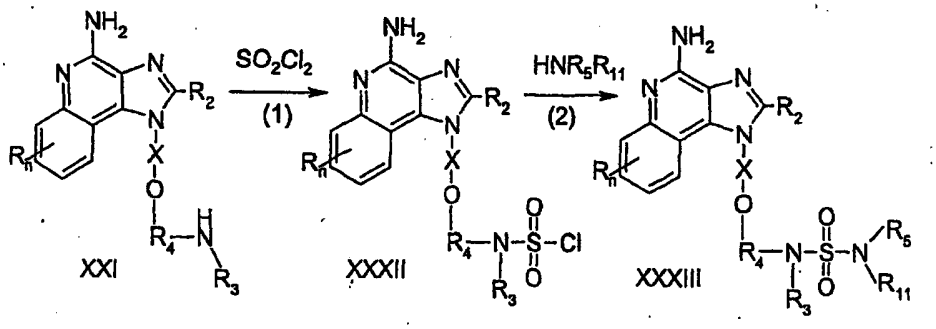


Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu obsahujúce sulfamidovú skupinu môžu byť pripravené podľa reakčnej schémy IV, kde R, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{11}, X a n majú vyššie definovaný význam.

V kroku (1) reakčnej schémy IV sa 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín všeobecného vzorca XXI nechá reagovať sa sulfurylchloridom, čím sa *in situ* generuje sulfamoylchlorid všeobecného vzorca XXXII. Reakcia sa môže uskutočňovať pridaním roztoku sulfurylchloridu v dichlórmetáne do roztoku zlúčeniny všeobecného vzorca XXI v dichlórmetáne v prítomnosti 1 ekvivalentu 4-(dimetylamino)pyridínu. Reakcia sa výhodne uskutočňuje pri zníženej teplote (-78 °C).

V kroku (2) reakčnej schémy IV sa amín všeobecného vzorca HNR_5R_{11} nechá reagovať so sulfamoylchloridom všeobecného vzorca XXXII, čím sa získa sulfamid všeobecného vzorca XXXIII, ktorý je podskupinou všeobecného vzorca (I). Reakcia sa môže uskutočňovať pridaním roztoku obsahujúceho 2 ekvivalenty amínu a 2 ekvivalenty trietylamínu v dichlórmetáne do reakčnej zmesi z kroku (1). Pridanie sa výhodne uskutočňuje pri zníženej teplote (-78 °C). Po pridaní sa reakčná zmes môže nechať ohriať na izbovú teplotu. Produkt alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ môžu byť izolované štandardnými spôsobmi.

Reakčná schéma IV

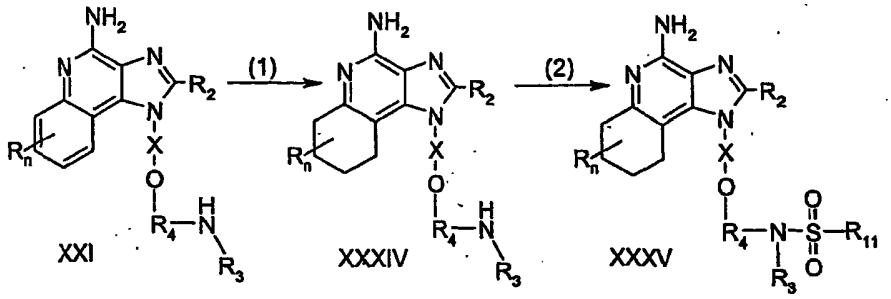


Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu byť pripravené podľa reakčnej schémy V, kde R, R_2, R_3, R_4, R_{11}, X a n majú vyššie definovaný význam.

V kroku (1) reakčnej schémy V sa 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín všeobecného vzorca XXI redukuje, čím sa získa 6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín všeobecného vzorca XXXIV. Výhodne sa redukcia uskutočňuje suspendovaním alebo rozpustením zlúčeniny všeobecného vzorca XXI v trifluóroctovej kyseline, pridaním katalytického množstva oxidu platičitého a potom hydrogenáciou. Reakcia sa môže štandardne uskutočňovať v tlakovej nádobe.

Krok (2) sa uskutočňuje rovnakým spôsobom ako krok (7) z reakčnej schémy II, čím sa získa 6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín všeobecného vzorca XXXV, ktorý je podskupinou všeobecného vzorca (II). Produkt alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ môžu byť izolované štandardnými spôsobmi.

Reakčná schéma V

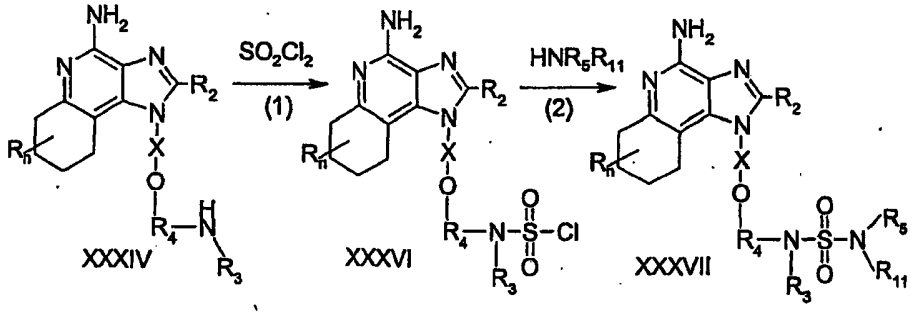


Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu obsahujúce sulfamidovú skupinu môžu byť pripravené podľa reakčnej schémy VI, kde R, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{11}, X a n majú vyššie definovaný význam.

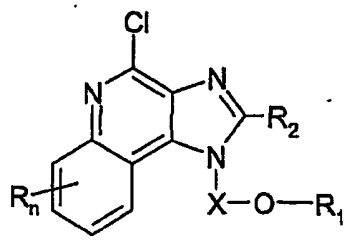
V kroku (1) reakčnej schémy VI sa 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín všeobecného vzorca XXXIV nechá reagovať so sulfurylchloridom, čím sa *in situ* generuje sulfamoylchlorid všeobecného vzorca XXXVI. Reakcia sa môže uskutočňovať pridaním roztoku sulfurylchloridu v dichlórmetáne do roztoku zlúčeniny všeobecného vzorca XXXIV v dichlórmetáne v prítomnosti 1 ekvivalentu 4-(dimetylamino)pyridínu. Reakcia sa výhodne uskutočňuje pri zníženej teplote (-78 °C).

V kroku (2) reakčnej schémy VI sa amín všeobecného vzorca HNR_5R_{11} nechá reagovať so sulfamoylchloridom všeobecného vzorca XXXVI, čím sa získa sulfamid všeobecného vzorca XXXVII, ktorý je podskupinou všeobecného vzorca (II). Reakcia sa môže uskutočňovať pridaním roztoku obsahujúceho 2 ekvivalenty amínu a 2 ekvivalenty trietylamínu v dichlórmetáne do reakčnej zmesi z kroku (1). Pridanie sa výhodne uskutočňuje pri zníženej teplote (-78 °C). Po pridaní sa reakčná zmes môže nechať ohriať na izbovú teplotu. Produkt alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ môžu byť izolované štandardnými spôsobmi.

Reakčná schéma VI



Predložený vynález tiež poskytuje nové zlúčeniny použiteľné ako medziprodukty pri syntéze zlúčenín všeobecného vzorca (I) a (II). Tieto medziproduktové zlúčeniny majú všeobecný vzorec (III)



(III)

kde X je $-CHR_5-$, $-CHR_5$-alkyl- alebo $-CHR_5$-alkenyl-;

R_1 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-alkylu;

-R_4-NR_3-SO_2-R_6-alkenylu;

-R_4-NR_3-SO_2-R_6-arylu;

-R_4-NR_3-SO_2-R_6-heteroarylu;

-R_4-NR_3-SO_2-R_6-heterocyklylu;

-R_4-NR_3-SO_2-R_7;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-alkylu;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-alkenylu;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-arylu;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-heteroarylu;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-heterocyklylu; a

-R_4-NR_3-SO_2-NH_2;

substituent R_2 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

-atómu vodíka;

-alkylu;

-alkenylu;

-arylu;

-heteroarylu;

-heterocyklylu;

-alkyl-Y-alkylu;

-alkyl-Y-alkenylu;

-alkyl-Y-arylu; a

-alkylu alebo alkenylu substituovaného jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z:

-OH;

-halogénu;

-$N(R_5)_2$;

-$CO\text{-}N(R_5)_2$;

-$CO\text{-}C_{1\text{-}10}$alkylu;

-$CO\text{-}O\text{-}C_{1\text{-}10}$alkylu;

-N_3;

-arylu;

-heteroarylu;

-heterocyklylu;

-CO-arylu; a

-CO-heteroarylu;

Y je -O- alebo $-S(O)_{0\text{-}2}$-;

substituent R_3 je H, $C_{1\text{-}10}$alkyl alebo arylalkyl;

každý substituent R_4 je nezávisle alkyl alebo alkenyl, ktorého reťazec môže byť prerušený jednou alebo viacerými -O- skupinami; alebo substituenty R_3 a R_4 sa môžu spojiť za vzniku kruhu;

každý substituent R_5 je nezávisle H, $C_{1\text{-}10}$alkyl alebo $C_{2\text{-}10}$alkenyl;

substituent R_6 je väzba alebo je alkyl alebo alkenyl, ktorého reťazec môže byť prerušený jednou alebo viacerými -O- skupinami;

substituent R_7 je C_{1-10}alkyl; alebo substituenty R_3 a R_7 sa môžu spojiť za vzniku väzby;

n je 0 až 4; a

každý prítomný substituent R je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z C_{1-10}alkylu, C_{1-10}alkoxyskupiny, hydroxyskupiny, halogénu a trifluórmetylu;

alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

Termíny „alkyl", „alkenyl" a prefix „alk-", ako sú používané v predloženom vynáleze, sa vzťahujú na skupiny s lineárnym alebo rozvetveným reťazcom a cyklické skupiny, tzn. cykloalkyl a cykloalkenyl. Pokiaľ nie je uvedené inak, potom tieto skupiny obsahujú od 1 do 20 atómov uhlíka, a alkenylové skupiny obsahujúce od 2 do 20 atómov uhlíka. Výhodné skupiny majú celkovo až 10 atómov uhlíka. Cyklické skupiny môžu byť monocyklické alebo polycyklické a výhodne majú od 3 do 10 atómov uhlíka v kruhu. Názorné príklady cyklických skupín zahrnujú cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cyklopropylmetyl a adamantyl.

Navyše alkylové a alkenylové časti -X- skupín môžu byť nesubstituované alebo substituované jedným alebo viacerými substituentami, kde substituenty sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, alkenylu, arylu, heteroarylu, heterocyklylu, arylalkylu, heteroarylalkylu a heterocyklylalkylu.

Termín „halogénalkyl" sa vzťahuje na skupiny, ktoré sú substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu, vrátane perfluorovaných skupín. Toto platí tiež pre skupiny zahrnujúce prefix „halogén-„. Príklady vhodných halogénalkylových skupín zahrnujú chlórmetyl, trifluórmetyl, atď.

Termín „aryl", ako je používaný v predloženom vynáleze, zahrnuje karbocyklické aromatické kruhy alebo kruhové systémy. Príklady arylových skupín zahrnujú fenyl, naftyl, bifenyl, fluórenyl a indenyl. Termín „heteroaryl" zahrnuje aromatické kruhy alebo kruhové systémy, ktoré obsahujú aspoň jeden heteroatóm v kruhu (napr. O, S, N). Vhodné heteroarylové skupiny zahrnujú

furyl, tienyl, pyridyl, chinolinyl, izochinolinyl, indolyl, izoindolyl, triazolyl, pyrolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, tiazolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl, karbazolyl, benzoxazolyl, pyrimidinyl, chinoxalinyl, benzoimidazolyl, benzotiazolyl, naftyridinyl, izoxazolyl, izotiazolyl, chinazolinyl, purinyl, atď.

Termín "heterocyklyl" zahrnuje nearomatické kruhy alebo kruhové systémy, ktoré obsahujú aspoň jeden heteroatóm v kruhu (napr. O, S, N) a zahrnujú všetky plne nasýtené a čiastočne nenasýtené deriváty z ktorýchkoľvek z vyššie uvedených heteroarylových skupín. Názorné príklady heterocyklických skupín zahrnujú pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperidinyl, piperazinyl, tiazolidinyl, imidazolidinyl, atď.

Arylové, heteroarylové a heterocyklylové skupiny môžu byť nesubstituované alebo substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, alkoxyskupiny, alkyltioskupiny, halogénalkylu, halogénalkoxyskupiny, halogénalkyltioskupiny, halogénu, nitroskupiny, hydroxyskupiny, merkaptoskupiny, kyanoskupiny, karboxyskupiny, formylu, arylu, aryloxyskupiny, aryltioskupiny, arylalkoxyskupiny, arylalkyltioskupiny, heteroarylu, heteroaryloxyskupiny, heteroaryltioskupiny, heteroarylalkoxyskupiny, heteroarylalkyltioskupiny, aminoskupiny, alkylaminoskupiny, dialkylaminoskupiny, heterocyklylu, heterocykloalkylu, alkylkarbonylu, alkenylkarbonylu, alkoxykarbonylu, halogénalkylkarbonylu, halogénalkoxykarbonylu, alkyltiokarbonylu, arylkarbonylu, heteroarylkarbonylu, aryloxykarbonylu, heteroaryloxykarbonylu, aryltiokarbonylu, heteroaryltiokarbonylu, alkanoyloxyskupiny, alkanoyltioskupiny, arylkarbonyloxyskupiny, arylkarbonyltioskupiny, arylkarbonylaminoskupiny, alkylaminosulfonylu, alkylsulfonylu, arylsulfonylu, heteroarylsulfonylu, aryldiazinylu, alkylsulfonylaminoskupiny, arylsulfonylaminoskupiny, arylalkylsulfonylaminoskupiny, alkylkarbonylaminoskupiny, alkenylkarbonylaminoskupiny, arylkarbonylaminoskupiny, arylalkylkarbonylaminoskupiny, heteroarylkarbonylaminoskupiny, heteroarylalkyl-karbonylaminoskupiny, alkylsulfonylaminoskupiny, alkenylsulfonylaminoskupiny, arylsulfonylaminoskupiny, arylalkylsulfonylaminoskupiny, heteroarylsulfonyl-aminoskupiny,

heteroarylalkylsulfonylaminoskupiny, alkylaminokarbonylaminoskupiny, alkenylaminokarbonylaminoskupiny, arylaminokarbonylaminoskupiny, arylalkylamino-karbonylaminoskupiny, heteroarylaminokarbonylaminoskupiny, heteroarylalkylkarbonyl-aminoskupiny a v prípade heterocyklylu oxoskupiny. Pokiaľ sú ktorékoľvek ďalšie skupiny označené ako „substituované" alebo „prípadne substituované", potom môžu byť tieto skupiny tiež substituované jedným alebo viacerými z vyššie uvedených substituentov.

Určité substituenty sú všeobecne výhodné. Napríklad výhodné R_1 skupiny zahrnujú $-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-alkyl, $-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-aryl a $-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-heteroaryl, kde alkylové, arylové a heteroarylové skupiny môžu byť nesubstituované alebo substituované; a substituent R_4 je výhodne etylén alebo *n*-butylén. Medzi výhodné heteroarylové skupiny patrí tiofén a chinolín. Výhodne nie je prítomný žiadny substituent R (tzn. n je 0). Výhodné R_2 skupiny zahrnujú atóm vodíka, alkylové skupiny majúce 1 až 4 atómy uhlíka (tzn. metyl, etyl, propyl, izopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, izobutyl a cyklopropylmetyl), metoxyetyl a etoxymetyl. Pre substituované skupiny, napr. substituované alkylové alebo substituované arylové skupiny, zahrnujú výhodné substituenty halogén, nitril, metoxyskupinu, trifluórmetyl a trifluórmetoxyskupinu. Jeden alebo viacero z týchto výhodných substituentov, pokiaľ sa vyskytujú, môžu byť prítomné v zlúčeninách podľa predloženého vynálezu v akejkoľvek kombinácii.

Predložený vynález zahrnuje zlúčeniny opísané v predloženom vynáleze v ktorejkoľvek zo svojich farmaceutických foriem, vrátane izomérov (napr. diastereoizoméry a enantioméry), solí, solvátov, polymorfov, atď. Predovšetkým potom, pokiaľ je zlúčenina opticky aktívna, predložený vynález špecificky zahrnuje každý z enantiomérov zlúčeniny, ako aj racemické zmesi enantiomérov.

Farmaceutické prípravky a biologická aktivita

Farmaceutické prípravky podľa predloženého vynálezu obsahujú terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, ako je opísaná vyššie, v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Termín „terapeuticky účinné množstvo" znamená množstvo zlúčeniny, ktoré je dostatočné na indukciu terapeutického účinku, napr. indukciu cytokínu, protinádorovej aktivity a/alebo antivírusovej aktivity. Hoci bude presné množstvo aktívnej zlúčeniny používané vo farmaceutickom prípravku podľa predloženého vynálezu vďaka známym faktorom rôzne, napr. fyzikálny a chemický charakter zlúčeniny, charakter nosiča a zamýšľaný dávkovací režim, predpokladá sa, že prípravky podľa predloženého vynálezu budú obsahovať dostatočné množstvo aktívnej zložky na poskytnutie dávky pohybujúcej sa v rozmedzí od asi 100 ng / kg do asi 50 mg / kg, výhodne od asi 10 μg / kg do asi 5 mg / kg zlúčeniny na subjekt. Môže byť používaný ktorýkoľvek zo štandardných dávkovacích režimov, napr. tablety, pastilky, parenterálne formulácie, sirupy, krémy, masti, aerosólové formulácie, transdermálne náplasti, transmukózne náplasti, atď.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu byť podávané ako jediné terapeutické agens v liečebnom režime alebo môžu byť zlúčeniny podľa predloženého vynálezu podávané v kombinácii s jedným ďalším alebo s ďalšími aktívnymi agens, vrátane ďalších modifikátorov imunitnej odpovede, antivirotík, antibiotík, atď.

U zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa preukázalo, že indukujú produkciu určitých cytokínov pri experimentoch uskutočňovaných podľa testov uvedených nižšie. Tieto výsledky indikujú, že zlúčeniny sú použiteľné ako modifikátory imunitnej odpovede, ktoré môžu modulovať imunitnú odpoveď rôznymi spôsobmi, čo ich môže činiť použiteľnými pri liečení rôznych ochorení.

Cytokíny, ktorých produkcia môže byť indukovaná podaním zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, všeobecne zahrnujú interferón-α (IFN-α) a/alebo faktor nekrotizujúci nádory (α) (TNF-α), ako aj určité interleukíny (IL). Cytokíny, ktorých biosyntéza môže byť indukovaná zlúčeninami podľa predloženého vynálezu, zahrnujú IFN-α, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10 a IL-12 a rôzne ďalšie cytokíny. Okrem iného môžu tieto a ďalšie cytokíny inhibovať produkciu vírusov a rast nádorových buniek, čo môže zlúčeniny podľa predloženého vynálezu činiť účinnými pri liečení vírusových ochorení a nádorov. Teda predložený vynález poskytuje spôsob indukcie biosyntézy cytokínov u zvierat zahrnujúci podanie účinného množstva zlúčeniny alebo prípravku podľa predloženého vynálezu zvieraťu.

Bolo zistené, že určité zlúčeniny podľa predloženého vynálezu prednostne indukujú expresiu IFN-α u populácie hematopoéznych buniek, napr. PBMC (periférne krvné mononukleárne bunky) obsahujúce pDC2 bunky (prekurzorové dendritické bunky 2.typu) bez sprievodnej produkcie výrazných hladín zápalových cytokínov.

Okrem schopnosti indukovať produkciu cytokínov ovplyvňujú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu ďalšie aspekty prirodzenej imunitnej odpovede. Napríklad môže byť stimulovaná aktivita NK („natural killer“) buniek, čo môže byť efekt spôsobený indukciou cytokínu. Zlúčeniny môžu tiež aktivovať makrofágy, ktoré na oplátku stimulujú sekréciu oxidu dusnatého a produkciu ďalších cytokínov. Ďalej môžu zlúčeniny spôsobovať proliferáciu a diferenciáciu B lymfocytov.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu tiež majú účinok na získanú imunitnú odpoveď. Napríklad, hoci sa nepredpokladá akýkoľvek priamy účinok na T bunky alebo priama indukcia cytokínov T buniek, produkcia T-helperového typu 1 (Th1) cytokínu IFN-γ je indukovaná nepriamo a produkcia T-helperového typu 2 (Th2) cytokínov IL-4, IL-5 a IL-13 je inhibovaná po podaní zlúčenín. Táto aktivita znamená, že zlúčeniny sú použiteľné pri liečení ochorení, kde je požadovaná stimulácia Th1 odpovede a/alebo potlačenie Th2 odpovede. Z hľadiska schopnosti zlúčenín podľa predloženého vynálezu

inhibovať Th2 imunitnú odpoveď sa predpokladá, že budú účinné pri liečení atopických ochorení, napr. atopickej dermatitídy, astmy, alergie, alergickej rinitídy; systémovej lupus erythematosus; ako vakcínového adjuvans pre imunitu sprostredkovanú bunkami; a možno ako liečenie pre rekurentné fungálne ochorenie a chlamýdiu.

Vďaka účinkom modifikujúcim imunitnú odpoveď sú zlúčeniny použiteľné pri liečení širokého spektra stavov. Vďaka jej schopnostiam indukovať produkciu cytokínov, napr. IFN-γ a/alebo TNF-α, sú zlúčeniny predovšetkým účinné pri liečení vírusových ochorení a nádorov. Táto imunomodulačná aktivita predpokladá, že zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú použiteľné pri ošetrení ochorení, napríklad, ale nie je to nijako limitované, vírusových ochorení zahrnujúcich bradavice na genitáliách; bežné bradavice; bradavice na chodidlách; hepatitídu typu B a typu C; herpes simplex vírus typu I a typu II; kontangiózne moluskum; kiahne, predovšetkým plané kiahne; HIV; CMV; VZV; rinovírus; adenovírus; influenzu; a skupinu vírusov spôsobujúcich akútne chrípkové ochorenie predovšetkým u detí; intraepiteliálnu neopláziu, napr. cervikálnu intraepiteliálnu neopláziu; ľudský papillomavírus (HPV) a s tým súvisiacu neopláziu; fungálne ochorení, napr. kandida, Aspergillus a kryptokoková meningitída; neoplastické ochorenia, napr. bazálny bunkový karcinóm, leukémiu srstnatých buniek, Kaposiho sarkóm, karcinóm renálnych buniek, spinocelulárny karcinóm, myeloidnú leukémiu, mnohopočetný myelóm, melanóm, nehodgkinovský lymfóm, kožný lymfóm T-buniek a ďalšie rakoviny; parazitárne ochorenia, napr. malý parazit vyvolávajúci zápal vmedzereného tkaniva pľúc, kryptosporidióza, histoplazmóza, toxoplazmóza, infekcia trypanozómom a leischmanióza; a bakteriálne infekcie, napr. tuberkulóza a Mycobacterium avium. Ďalšie ochorenia a stavy, ktoré môžu byť liečené zlúčeninami podľa predloženého vynálezu zahrnujú keratózu zo žiarenia; ekzém; eozinofíliu; esenciálnu trombocytémiu; lepru; roztrúsenú sklerózu; Omennov syndróm; diskoidný lupus; Bowenovo ochorenie; bowenoidnú papulózu; padanie vlasov v určitých oblastiach; inhibíciu tvorby keloidu po chirurgickom zákroku a ďalšie typy post chirurgických jaziev. Navyše by tieto zlúčeniny mohli zlepšovať alebo

stimulovať hojenie rán, vrátane chronického hojenia rán. Zlúčeniny môžu byť použiteľné pri liečení oportúnnych infekcií a nádorov, ktoré sa vyskytujú po supresii imunity sprostredkovanej bunkami, napr. u pacientov s transplantátom, s rakovinou a pacientov s HIV.

Množstvo zlúčeniny, ktoré je účinné na indukciu biosyntézy cytokínov, je množstvo, ktoré je dostatočné na vyvolanie v jednom alebo viacerých bunkových typoch, napr. monocyty, makrofágy, dendritické bunky a B-bunky, produkcie jedného alebo viacerých cytokínov, napr. IFN-α, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10 a IL-12, ktorá je oproti normálnym hladinám zvýšená. Presné množstvo bude závisieť od rôznych faktorov, ktoré sú známe z doterajšej techniky, ale predpokladá sa, že dávka sa bude pohybovať v rozmedzí od asi 100 ng / kg do asi 50 mg / kg, výhodne od asi 10 μg / kg do asi 5 mg / kg. Predložený vynález tiež poskytuje spôsob liečenia vírusovej infekcie u zvieraťa a spôsob liečenia neoplastického ochorenia u zvieraťa zahrnujúci podanie účinného množstva zlúčeniny alebo prípravku podľa predloženého vynálezu zvieraťu. Množstvo, ktoré je účinné na liečenie alebo inhibíciu vírusovej infekcie, je také množstvo, ktoré bude spôsobovať obmedzenie jedného alebo viacerých prejavov ochorenia, napr. vírusovej lézie a „viral load", rýchlosti šírenia víru a mortality, v porovnaní s neošetrovanými kontrolnými zvieratami. Presné množstvo bude závisieť od rôznych faktorov, ktoré sú známe z doterajšej techniky, ale predpokladá sa, že dávka sa bude pohybovať v rozmedzí od asi 100 ng / kg do asi 50 mg / kg, výhodne od asi 10 μg / kg do asi 5 mg / kg. Množstvo, ktoré je účinné na liečenie neoplastického stavu, je také množstvo, ktoré bude spôsobovať obmedzenie veľkosti nádoru alebo zníženie počtu ohnísk nádoru. Presné množstvo bude závisieť od rôznych faktorov, ktoré sú známe z doterajšej techniky, ale predpokladá sa, že dávka sa bude pohybovať v rozmedzí od asi 100 ng / kg do asi 50 mg / kg, výhodne od asi 10 μg / kg do asi 5 mg / kg.

Predložený vynález bude ďalej opísaný pomocou nasledujúcich príkladov, ktoré sú len ilustratívne a nemajú nijako predložený vynález limitovať.

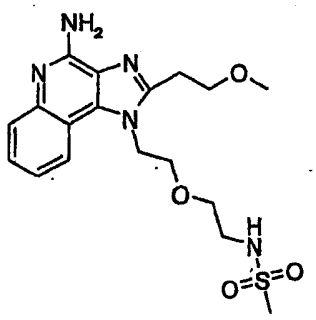
Príklady uskutočnenia vynálezu

V príkladoch uvedených nižšie boli niektoré zo zlúčenín purifikované semipreparatívnou HPLC. Bol používaný automatický purifikačný systém Waters Fraction Lynx. Semipreparatívne HPLC frakcie boli analyzované LC-TOFMS a príslušné frakcie boli spojené a centrifugačne odparené, čím sa získala trifluóracetátová soľ požadovanej zlúčeniny.

Stĺpec: Phenomenex Luna C18(2), 10 x 50 mm, veľkosť častíc 5 mikrónov; veľkosť pórov 100 Å; rýchlosť prietoku: 25 ml / min; gradientová elúcia od 5 - 65 % B v 4 min, potom 65 až 95 % B v 0,1 min, potom konštantná pri 95 % B po dobu 0,4 min, kde A = 0,05 % trifluóroctová kyselina / voda a B = 0,05 % trifluóroctová kyselina / acetonitril; zberač frakcií riadený podľa MS.

Príklad 1

N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}-etyl)metánsulfónamid



Časť A

Roztok 2-(2-aminoetoxy)etanolu (29,0 g, 0,276 mol) v 180 ml tetrahydrofuránu (THF) pod atmosférou N_2 sa ochladí na teplotu 0 °C a nechá reagovať s 140 ml 2N roztoku NaOH. Po kvapkách sa potom v priebehu 1 hodiny pridáva roztok di-*terc*-butyldikarbonátu (60,2 g, 0,276 mol) v 180 ml THF do intenzívne miešaného roztoku. Reakčná zmes sa nechá ohriať na izbovú

teplotu a mieša ďalších 18 hodín. Potom sa THF odstráni za zníženého tlaku a zvyšná vodná kašovitá zmes sa okyslí na pH 3 pridaním 150 ml 1M roztoku H_2SO_4, ktorý sa potom extrahuje etylacetátom (300 ml, 100 ml) a spojené organické vrstvy sa premyjú H_2O (2x) a solankou. Organický podiel sa suší nad Na_2SO_4 a koncentruje, čím sa získa *terc*-butyl-2-(2-hydroxyetoxy)etylkarbamát vo forme bezfarebného oleja (47,1 g).

Časť B

Intenzívne miešaný roztok *terc*-butyl-2-(2-hydroxyetoxy)etylkarbamátu (47,1 g, 0,230 mol) v 1 l bezvodého CH_2Cl_2 sa ochladí na teplotu 0 °C pod atmosférou N_2 a nechá reagovať s trietylamínom (48,0 ml, 0,345 mol). Potom sa po kvapkách v priebehu 30 minút pridáva metánsulfonylchlorid (19,6 ml, 0,253 mol). Reakčná zmes sa nechá ohriať na izbovú teplotu a mieša ďalších 22 hodín. Reakcia sa zháša pridaním 500 ml nasýteného roztoku $NaHCO_3$ a organická vrstva sa separuje. Organická fáza sa potom premyje H_2O (3 x 500 ml) a solankou. Organický podiel sa suší nad Na_2SO_4 a koncentruje, čím sa získa 2-{2-[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]etoxy}etylmetánsulfonát vo forme hnedého oleja (63,5 g).

Časť C

Miešaný roztok 2-{2-[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]etoxy}etyl-metán-sulfonátu (63,5 g, 0,224 mol) v 400 ml *N*,*N*-dimetylformamidu (DMF) sa nechá reagovať s NaN_3 (16,1 g, 0,247 mol) a reakčná zmes sa zahrieva na teplotu 90 °C pod atmosférou N_2. Po 5 hodinách sa roztok ochladí na izbovú teplotu a nechá reagovať s 500 ml studenej H_2O. Reakčná zmes sa potom extrahuje Et_2O (3x300 ml), spojené organické extrakty sa premyjú H_2O (4x100 ml) a solankou (2x100 ml). Organický podiel sa suší nad $MgSO_4$ a koncentruje, čím sa získa 52,0 g *terc*-butyl-2-(2-azidoetoxy)etylkarbamátu vo forme svetlo hnedého oleja.

Časť D

Roztok *terc*-butyl-2-(2-azidoetoxy)etylkarbamátu (47,0 g, 0,204 mol) v MeOH sa nechá reagovať s 4 g 10 % Pd na aktívnom uhlí a trepe pod

atmosférou H_2 (3 kg / cm^2) po dobu 24 hodín. Roztok sa potom filtruje cez vrstvu Celitu a koncentruje, čím sa získa 35,3 g surového *terc*-butyl-2-(2-aminoetoxy)etylkarbamátu vo forme bezfarebnej tekutiny, ktorá sa použije bez ďalšej purifikácie.

Časť E

Miešaný roztok 4-chlór-3-nitrochinolínu (31,4 g, 0,151 mol) v 500 ml bezvodého CH_2Cl_2 pod atmosférou N_2 sa nechá reagovať s trietylamínom (43 ml, 0,308 mol) a *terc*-butyl-2-(2-aminoetoxy)etylkarbamátom (0,151 mol). Po miešaní cez noc sa reakčná zmes premyje H_2O (2x300 ml) a solankou (300 ml). Organický podiel sa suší nad Na_2SO_4 a koncentruje, čím sa získa svetlo žltý pevný podiel. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánov sa získa 43,6 g *terc*-butyl-2-{2-[(3-nitrochinolin-4-yl)amino]etoxy}etylkarbamátu vo forme svetlo žltých kryštálov.

Časť F

Roztok *terc*-butyl-2-{2-[(3-nitrochinolin-4-yl)amino]etoxy}etylkarbamátu (7,52 g, 20,0 mmol) v toluéne sa nechá reagovať s 1,5 g 5 % Pt na aktívnom uhlí a trepe pod atmosférou H_2 (3 kg / cm^2) po dobu 24 hodín. Roztok sa potom filtruje cez vrstvu Celitu a koncentruje, čím sa získa 6,92 g surového *terc*-butyl-2-{2-[(3-aminochinolin-4-yl)amino]etoxy}etylkarbamát vo forme žltého sirupu.

Časť G

Roztok *terc*-butyl-2-{2-[(3-aminochinolin-4-yl)amino]etoxy}etylkarbamátu (10,2 g, 29,5 mmol) v 250 ml bezvodého CH_2Cl_2 sa ochladí na teplotu 0 °C a nechá reagovať s trietylamínom (4,18 ml, 30,0 mmol). Potom sa po kvapkách v priebehu 5 minút pridáva metoxypropionylchlorid (3,30 ml, 30,3 mmol). Reakcia sa ohreje na izbovú teplotu a v miešaní sa pokračuje ďalšiu 1 hodinu. Reakčná zmes sa potom koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa oranžový pevný podiel, ktorý sa rozpustí v 250 ml EtOH a pridá sa 12,5 ml trietylamínu. Zmes sa zahrieva k refluxu a mieša pod atmosféru N_2 cez noc. Reakcia sa potom zahusťuje do sucha za zníženého tlaku a nechá reagovať s

300 ml Et_2O. Zmes sa potom filtruje a filtrát koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa hnedý pevný podiel, ktorý sa rozpustí v 200 ml horúceho MeOH a nechá reagovať s aktivovaným uhlím. Horúci roztok sa filtruje a koncentruje, čím sa získa 11,1 g *terc*-butyl-2-{2-[2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etylkarbamátu vo forme žltého sirupu.

Časť H

Roztok *terc*-butyl-2-{2-[2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etylkarbamátu (10,22 g, 24,7 mmol) v 250 ml $CHCl_3$ sa nechá reagovať s 3-chlórperoxybenzoovou kyselinou (MCPBA, 77 %, 9,12 g, 40,8 mmol). Po 30 minútovom miešaní sa reakčná zmes premyje 1 % roztokom Na_2CO_3 (2 x 75 ml) a solankou. Organická vrstva sa potom suší nad Na_2SO_4 a koncentruje, čím sa získa 10,6 g *terc*-butyl-2-{2-[2-(2-metoxyetyl)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etylkarbamátu vo forme oranžovej peny, ktorá sa použije bez ďalšej purifikácie.

Časť I

Roztok *terc*-butyl-2-{2-[2-(2-metoxyetyl)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etylkarbamátu (10,6 g, 24,6 mmol) v 100 ml 1,2-dichlóretánu sa zahrieva na teplotu 60 °C a nechá reagovať s 10 ml koncentrovaného roztoku NH_4OH. Do intenzívne miešaného roztoku sa v priebehu 10 minút pridá pevný *p*-toluénsulfonylchlorid (7,05 g, 37,0 mmol). Reakčná zmes sa nechá reagovať s ďalším 1 ml koncentrovaného roztoku NH_4OH, potom sa uzatvorí v tlakovej banke a v zahrievaní sa pokračuje ďalšie 2 hodiny. Reakčná zmes sa potom ochladí a nechá reagovať so 100 ml $CHCl_3$. Reakčná zmes sa potom premyje H_2O, 1 % roztokom Na_2CO_3 (2x) a solankou. Organický podiel sa suší nad Na_2SO_4 a koncentruje, čím sa získa 10,6 g *terc*-butyl-2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etylkarbamátu vo forme hnedej peny.

Časť J

Terc-butyl-2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etylkarbamát (10,6 g, 24,6 mmol) sa nechá reagovať sa 75 ml 2M

HCl v EtOH a zmes sa za miešania zahrieva k refluxu. Po 1,5 hodine sa reakčná zmes ochladí a filtruje, čím sa získa gumovitý pevný podiel, ktorý sa premyje EtOH a Et_2O a suší za vákua, čím sa získa hydrochlorid vo forme svetlo hnedej pevnej látky. Voľná báza sa pripraví rozpustením hydrochloridu v 50 ml H_2O a nechá reagovať s 10 % roztokom NaOH, vodná suspenzia sa potom zahusťuje do sucha a zvyšok sa nechá reagovať s $CHCl_3$. Výsledná soľ sa odstráni filtráciou a filtrát sa koncentruje, čím sa získa 3,82 g 1-[2-(2-aminoetoxy)etyl]-2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amínu vo forme hnedého prášku.

MS 330 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J=8,1 Hz, 1H); 7,66 (d, J=8,2 Hz, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,25 (m, 1H); 6,88 (br s, 2H); 4,78 (t, J=5,4 Hz, 2H); 3,89 (t, J=4,8 Hz, 2H); 3,84 (t, J=6,9 Hz, 2H); 3,54 (t, J=5,4 Hz, 2H); 3,31 (s, 3H); 3,23 (t, J=6,6 Hz, 2H); 2,88 (t, J=5,3 Hz, 2H).

Časť K

1-[2-(2-Aminoetoxy)etyl]-2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín (750 mg, 2,28 mmol) sa rozpustí v 30 ml bezvodého CH_2Cl_2 a ochladí na teplotu 0 °C pod atmosférou N_2. Do miešaného roztoku sa pridá Et_3N (0,64 ml, 4,56 mmol) a metánsulfonylchlorid (176 µl, 2,28 mmol) a reakcia sa nechá ohriať na izbovú teplotu po dobu 2 hodín. Reakčná zmes sa potom zháša pridaním nasýteného roztoku $NaHCO_3$ (30 ml). Organická vrstva sa separuje a premyje H_2O (3x25 ml) a solankou, suší nad Na_2SO_4 a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa hnedá pena, ktorá sa rozpustí v minimálnom množstve MeOH a pridá sa Et_2O. Pevný podiel vyprecipituje z roztoku. Tento belavý pevný podiel sa izoluje filtráciou a suší, čím sa získa 385 mg *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl)metánsulfónamid. Teplota topenia 114,0 - 117,0 °C;

MS 408 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J=7,6 Hz, 1H); 7,61 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,42 (t, J=8,5 Hz, 1H); 7,24 (t, J=7,0 Hz, 1H); 6,99 (t, J=4,4 Hz, 1H);

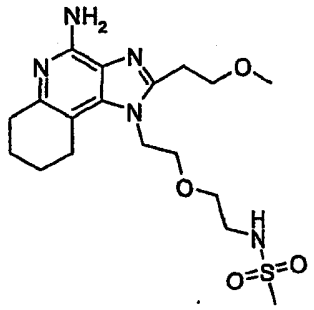
6,51 (s, 2H); 4,76 (t, J=5,0 Hz, 2H); 3,88-3,81 (m, 4H); 3,41 (t, J=5,4 Hz, 2H); 3,31 (s, 3H); 3,23 (t, J=6,9 Hz, 2H); 3,04-2,99 (m, 2H); 2,81 (s, 3H);

^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) 151,9, 145,0, 132,7, 126,7, 126,6, 121,5, 120,5, 115,1, 70,5, 70,2, 69,3, 58,5, 45,4, 42,4, 27,6.

Analyticky vypočítané pre $C_{18}H_{25}N_5O_4S \bullet 0,23\ H_2O$: % C, 52,52; % H, 6,23; % N, 17,01. Namerané: % C, 52,55; % H, 6,17; % N, 16,66.

Príklad 2

N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl)metánsulfónamid



Časť A

1-[2-(2-Aminoetoxy)etyl]-2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín (10,0 g, 27,3 mmol) sa rozpustí v 50 ml trifluóroctovej kyseliny a nechá reagovať s PtO_2 (1,0 g). Reakčná zmes sa trepe pod atmosférou H_2 (3 kg / cm^2). Po 4 dňoch sa pridá ďalších 0,5 g PtO_2 a v hydrogenácii sa pokračuje ďalšie 3 dni. Reakcia sa potom filtruje cez vrstvu Celitu a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa hnedý olej, ktorý sa rozpustí v 200 ml H_2O, potom alkalizuje (pH približne 11) pridaním 10 % roztoku NaOH, ktorý sa potom extrahuje $CHCl_3$ (5 x 75 ml) a spojené organické vrstvy sa sušia nad Na_2SO_4 a koncentrujú, čím sa získa 5,17 g 1-[2-(2-aminoetoxy)etyl]-2-(2-metoxyetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amínu vo forme hnedej pevnej látky.

MS 334 $(M+H)^+$;

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,19 (s, 2H); 4,49 (t, J=5,4 Hz, 2H); 3,84 (t, J=6,6 Hz, 2H); 3,71 (t,J=5,4 Hz, 2H), 3,36 (t, J=5,2 Hz, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,15 (t,J=6,6 Hz, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,82 (m, 2H); 2,76 (t,J=5,1 Hz, 2H); 1,84 (m, 4H), 1,47 (br s, 2H),

Časť B

1-[2-(2-Aminoetoxy)etyl]-2-(2-metoxyetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín (1,00 g, 3,00 mmol) sa rozpustí v 30 ml bezvodého CH_2Cl_2 a ochladí na teplotu 0 °C pod atmosférou N_2. Do miešaného roztoku sa pridá Et_3N (0,84 ml, 6,00 mmol) a metánsulfonylchlorid (232 µl, 3,00 mmol) a reakcia sa nechá ohriať na izbovú teplotu cez noc. Reakčná zmes sa potom zháša pridaním nasýteného roztoku $NaHCO_3$ (30 ml). Organická vrstva sa separuje a premyje H_2O a solankou, suší nad Na_2SO_4 a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa žltá pevná látka, ktorá sa trituruje Et_2O a pár kvapkami MeOH. Výsledný biely prášok sa izoluje filtráciou a ďalej purifikuje stĺpcovou chromatografiou (SiO_2, 3 % MeOH / $CHCl_3$ nasýtený vodným roztokom NH_4OH), čím sa získa 389 mg *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl)metánsulfónamidu vo forme bieleho prášku. Teplota topenia 151,0 - 153,0 °C;

MS 412 $(M+H)^+$;

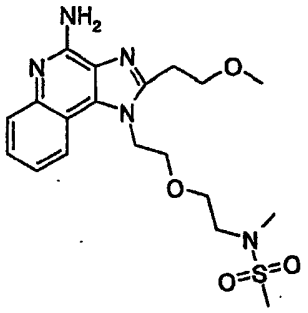
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,00 (t, J=5,4 Hz, 1H); 5,68 (s, 2H); 4,44 (t, J=5,1 Hz, 2H); 3,77 (t, J=6,8 Hz, 2H); 3,68 (t, J=5,0 Hz, 2H); 3,39 (t, J=5,8 Hz, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,11-2,99 (m, 4H); 2,92 (m, 2H), 2,82 (s, 3H); 2,65 (m, 2H); 1,75 (m, 4H);

^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) 151,3, 149,3, 146,3, 138,4, 124,9, 105,6, 70,6, 70,5, 70,1, 44,5, 42,4, 32,7, 27,6, 23,8, 23,1, 23,0.

Analyticky vypočítané pre $C_{18}H_{29}N_5O_4S$: % C, 52,54; % H, 7,10; % N, 17,02. Namerané: % C, 52,47; % H, 7,22; % N, 16,83.

Príklad 3

N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl)-*N*-metylmetánsulfónamid



Časť A

Hydrid sodný (60 % olejová disperzia, 9,1 g, 228 mmol) sa vloží do banky s kruhovým dnom a premyje hexánmi (3x) pod atmosférou N_2. Suchý hydrid sodný sa mieša s 800 ml bezvodého THF. Roztok *terc*-butyl-2-(2-azidoetoxy)etylkarbamátu (41,9 g, 182 mmol) v 200 ml THF sa potom v priebehu 40 minút pridáva do miešaného roztoku hydridu sodného. Po pridaní sa reakcia mieša ďalších 20 minút, potom sa pridá metyljodid (13,6 ml, 218 mmol). Po miešaní cez noc sa reakcia zháša 300 ml nasýteného roztoku $NaHCO_3$. Reakčná zmes sa potom nechá reagovať s 200 ml H_2O a 1 l Et_2O. Organická fáza sa separuje a premyje H_2O a solankou. Organický podiel sa potom suší nad $MgSO_4$ a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa 41,9 g *terc*-butyl-2-(2-azidoetoxy)etyl(metyl)karbamátu vo forme žltej tekutiny.

Časť B

Roztok *terc*-butyl-2-(2-azidoetoxy)etyl(metyl)karbamátu (41,9 g, 170 mmol) v 600 ml MeOH sa nechá reagovať s 2,5 g 10 % Pd na aktívnom uhlí a trepe pod atmosférou H_2 (3 kg / cm^2) po dobu 24 hodín. Roztok sa potom filtruje cez vrstvu Celitu a koncentruje, čím sa získa 37,2 g surového *terc*-butyl-2-(2-aminoetoxy)etyl(metyl)karbamátu vo forme svetlo žltej tekutiny.

Časť C

Miešaný roztok 4-chlór-3-nitrochinolínu (32,3 g, 155 mmol) v 400 ml bezvodého CH_2Cl_2 pod atmosférou N_2 sa nechá reagovať s trietylamínom (43,1 ml, 310 mmol) a *terc*-butyl-2-(2-aminoetoxy)etyl(metyl)karbamátom (37,2 g, 171 mmol). Po miešaní cez noc sa reakčná zmes premyje H_2O (2 x 300 ml) a solankou (300 ml). Organický podiel sa suší nad Na_2SO_4 a koncentruje, čím sa získa hnedý olej. Stĺpcovou chromatografiou (SiO_2, 33 % etylacetát / hexány-67 % etylacetát / hexány) sa získa 46,7 g *terc*-butyl-metyl(2-{2-[(3-nitrochinolin-4-yl)amino]etoxy}etyl)karbamátu vo forme žltej pevnej látky.

Časť D

Roztok *terc*-butyl-metyl(2-{2-[(3-nitrochinolin-4-yl)amino]etoxy}etyl)karbamátu (6,56 g, 16,8 mmol) v 75 ml toluénu sa nechá reagovať s 0,5 g 5 % Pt na aktívnom uhlí a trepe pod atmosférou H_2 (3 kg / cm^2) po dobu 24 hodín. Roztok sa potom filtruje cez vrstvu Celitu a koncentruje, čím sa získa 6,8 g surového *terc*-butyl-2-{2-[(3-aminochinolin-4-yl)amino]etoxy}etyl(metyl)karbamátu vo forme oranžového sirupu, ktorý sa použije ďalej bez čistenia.

Časť E

Roztok *terc*-butyl-2-{2-[(3-aminochinolin-4-yl)amino]etoxy}etyl(metyl)karbamátu (6,05 g, 16,8 mmol) v 200 ml bezvodého CH_2Cl_2 sa ochladí na teplotu 0 °C a nechá reagovať s trietylamínom (2,40 ml, 17,2 mmol). V priebehu 5 minút sa po kvapkách pridáva metoxypropionylchlorid (1,72 ml, 17,2 mmol). Reakcia sa ohreje na izbovú teplotu a v miešaní sa pokračuje ďalšie 3 hodiny. Reakčná zmes sa potom koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa oranžový pevný podiel, ktorý sa rozpustí v 200 ml EtOH a pridá sa 7,2 ml trietylamínu. Zmes sa zahrieva k refluxu a mieša pod atmosférou N_2 cez noc. Reakcia sa potom zahusťuje do sucha za zníženého tlaku a nechá reagovať s 300 ml Et_2O. Zmes sa potom filtruje a filtrát koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa hnedý pevný podiel, ktorý sa rozpustí v 300 ml CH_2Cl_2 a premyje H_2O a solankou. Organický podiel sa suší nad Na_2SO_4 a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa hnedý olej, ktorý sa rozpustí v 100 ml horkého

MeOH a nechá reagovať s aktivovaným uhlím. Horúci roztok sa filtruje a koncentruje, čím sa získa 7,20 g *terc*-butyl-2-{2-[2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl(metyl)karbamátu vo forme žltého sirupu.

Časť F

Roztok *terc*-butyl-2-{2-[2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl(metyl)karbamátu (7,20 g, 16,8 mmol) v 200 ml CH_2Cl_2 sa nechá reagovať s MCPBA (77 %, 4,32 g, 19,3 mmol). Po 6 hodinovom miešaní sa reakčná zmes nechá reagovať s nasýteným roztokom $NaHCO_3$ a vrstvy sa separujú. Organický podiel sa premyje H_2O a solankou, potom suší nad Na_2SO_4 a koncentruje, čím sa získa 7,05 g *terc*-butyl-2-{2-[2-(2-metoxyetyl)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl(metyl)karbamát vo forme svetlo hnedej pevnej látky.

Časť G

Roztok *terc*-butyl-2-{2-[2-(2-metoxyetyl)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl(metyl)karbamátu (7,05 g, 15,9 mmol) v 100 ml 1,2-dichlóretánu sa zahrieva na teplotu 80 °C a nechá reagovať s 5 ml koncentrovaného roztoku NH_4OH. Do intenzívne miešaného roztoku sa v priebehu 10 minút pridáva pevný *p*-toluénsulfonylchlorid (3,33 g, 17,5 mmol). Reakčná zmes sa nechá reagovať s ďalšími 5 ml koncentrovaného roztoku NH_4OH, potom sa uzatvorí v tlakovej nádobe a v zahrievaní sa pokračuje ďalšie 4 hodiny. Reakčná zmes sa potom ochladí a zriedi 100 ml CH_2Cl_2, premyje H_2O, 1 % roztokom Na_2CO_3 (3x) a solankou. Organický podiel sa suší nad Na_2SO_4 a koncentruje, čím sa získa 6,50 g *terc*-butyl-2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl(metyl)karbamátu vo forme hnedého oleja.

Časť H

Terc-butyl-2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl(metyl)karbamát (6,50 g, 14,7 mmol) sa rozpustí v 100 ml EtOH a nechá reagovať s 20 ml 2M HCl v EtOH a za stáleho miešania sa zmes

zahrieva k refluxu. Po 6 hodinách sa reakčná zmes ochladí a filtruje, čím sa získa gumovitá pevná látka, ktorá sa premyje EtOH a Et_2O a suší za vákua, čím sa získa hydrochlorid vo forme svetlo hnedého prášku. Voľná báza sa pripraví rozpustením hydrochloridu v 50 ml H_2O a nechá reagovať s 5 ml koncentrovaného roztoku NH_4OH. Vodná suspenzia sa extrahuje $CHCl_3$ (5 x 50 ml), spojené organické vrstvy sa sušia nad Na_2SO_4 a koncentrujú, čím sa získa 3,93 g 2-(2-metoxyetyl)-1-{2-[2-(metylamino)etoxy]etyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amínu vo forme hnedého prášku.

MS 344 $(M+H)^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J=7,7 Hz, 1H); 7,62 (dd, J=1,0, 8,3 Hz, 1H); 7,42 (ddd, J=1,0, 7,1, 8,2 Hz, 1H); 7,22 (ddd, J=1,1, 7,1, 8,2 Hz, 1H); 6,49 (s, 2H); 4,75 (t, J=5,1 Hz, 2H); 3,83 (t, J=6,8 Hz, 4H); 3,35 (t, J=5,6 Hz, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,21 (t, J=6,9 Hz, 2H); 2,45 (t, J=5,6 Hz, 2H); 2,12 (s, 3H).

Časť I

2-(2-Metoxyetyl)-1-{2-[2-(metylamino)etoxy]etyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín (1,00 g, 2,92 mmol) sa rozpustí v 30 ml bezvodého CH_2Cl_2 a ochladí na teplotu 0 °C pod atmosférou N_2. Do miešaného roztoku sa pridá Et_3N (0,81 ml, 5,81 mmol) a metánsulfonylchlorid (226 µl, 2,92 mmol) a reakcia sa nechá ohriať na izbovú teplotu cez noc. Reakčná zmes sa potom zháša pridaním nasýteného roztoku $NaHCO_3$ (30 ml) a CH_2Cl_2 (30 ml). Organická vrstva sa separuje a premyje H_2O a solankou, suší nad Na_2SO_4 a koncentruje za zníženého tlaku. Kryštalizáciou zvyšku zo zmesi EtOAc a CH_2Cl_2 sa získa 756 mg *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl)-*N*-metylmetánsulfónamidu vo forme hnedých kryštálov. Teplota topenia 145,0 - 146,5 °C;

MS 422 $(M+H)^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J=7,8 Hz, 1H); 7,61 (dd, J=0,9, 8,3 Hz, 1H); 7,42 (t, J=7,2 Hz, 1H); 7,23 (ddd, J=1,0, 7,0, 8,0 Hz, 1H); 6,50 (s, 2H); 4,77 (t, J=5,0 Hz, 2H); 3,87 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,83 (t, J=6,8 Hz, 2H); 3,48

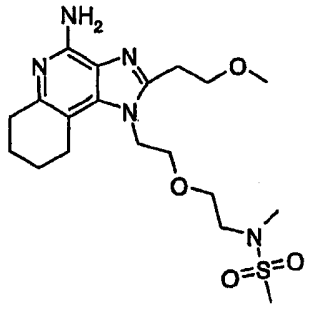
(t, J=5,5 Hz, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,22 (t, J=6,8 Hz, 2H); 3,13 (t, J=5,5 Hz, 2H); 2,77 (s, 3H); 2,63 (s, 3H);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 153,9, 153,8, 147,0, 134,6, 128,6, 128,5, 123,4, 122,5, 117,0, 72,4, 71,2, 60,4, 51,1, 47,3, 37,3, 37,2, 29,6.

Analyticky vypočítané pre $C_{19}H_{27}N_5O_4S$: % C, 54,14; % H, 6,46; % N, 16,61. Namerané: % C, 53,92; % H, 6,32; % N, 16,47.

Príklad 4

N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl)-*N*-metylmetánsulfónamid



Časť A

2-(2-Metoxyetyl)-1-{2-[2-(metylamino)etoxy]etyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín (4,22 g, 12,3 mmol) sa rozpustí v 25 ml trifluóroctovej kyseliny a nechá reagovať s PtO_2 (0,5 g). Reakčná zmes sa trepe pod atmosférou H_2 (3 kg / cm^2). Po 4 dňoch sa pridá ďalších 0,5 g PtO_2 a v hydrogenácii sa pokračuje ďalšie 3 dni. Reakčná zmes sa potom filtruje cez vrstvu Celitu a koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa žltý olej, ktorý sa rozpustí v 50 ml H_2O a extrahuje 50 ml $CHCl_3$. Organický podiel sa odstráni, vodný podiel sa potom alkalizuje (pH približne 12) pridaním 10 % roztoku NaOH, ktorý sa potom extrahuje $CHCl_3$ (6 x 50 ml) a spojené organické vrstvy sa sušia nad Na_2SO_4 a koncentrujú na hnedý olej, ktorý sa rozpustí v 100 ml horúceho MeOH a nechá reagovať s 1 g aktivovaného uhlia. Horúci roztok sa filtruje cez vrstvu Celitu a zahusťuje do sucha, výsledný gumovitý pevný

podiel sa niekoľkokrát koncentruje s Et_2O, čím sa získa 3,19 g 2-(2-metoxyetyl)-1-{2-[2-(metylamino)etoxy]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amínu vo forme belavého prášku.

MS 348 $(M+H)^+$;

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,84 (s, 2H); 4,48 (t, J=5,7 Hz, 2H); 3,84 (t, J=6,7 Hz, 2H); 3,70 (t,J=5,7 Hz, 2H); 3,46 (t,J=5,1 Hz, 2H); 3,36 (s, 3H); 3,14 (t,J=6,7 Hz, 2H); 2,96 (m, 2H); 2,83 (m, 2H); 2,65 (t, J=5,1 Hz, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,85 (m, 4H),

Časť B

(2-(2-Metoxyetyl)-1-{2-[2-(metylamino)etoxy]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín (750 mg, 2,16 mmol) sa rozpustí v 30 ml bezvodého CH_2Cl_2 a ochladí na teplotu 0 °C pod atmosférou N_2. Do miešaného roztoku sa pridá Et_3N (0,60 ml, 4,32 mmol) a metánsulfonylchlorid (167 µl, 2,16 mmol) a reakcia sa nechá v priebehu 3 hodín ohriať na izbovú teplotu. Reakčná zmes sa potom zháša pridaním nasýteného roztoku $NaHCO_3$ (30 ml) a CH_2Cl_2 (30 ml). Organická vrstva sa separuje a premyje H_2O a solankou, suší nad Na_2SO_4 a koncentruje za zníženého tlaku. Purifikáciou stĺpcovou chromatografiou (SiO_2, 3 - 5 % MeOH / $CHCl_3$ nasýtená vodným roztokom NH_4OH) sa získa produkt vo forme bezfarebného skla. Látka sa potom koncentruje s izo-propylalkoholom, čím sa získa sirup, ktorý státím v mrazničke prejde do pevnej fázy. Tento pevný podiel sa suší za vákua, čím sa získa 437 mg *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl)-*N*-metylmetán-sulfónamid vo forme belavých kryštálov.

Teplota topenia 115,3 - 117,8 °C;

MS 426 $(M+H)^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,65 (s, 2H); 4,44 (t, J=5,2 Hz, 2H); 3,76 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,70 (t,J=5,3 Hz, 2H); 3,47 (t,J=5,5 Hz, 2H); 3,27 (s, 3H); 3,15

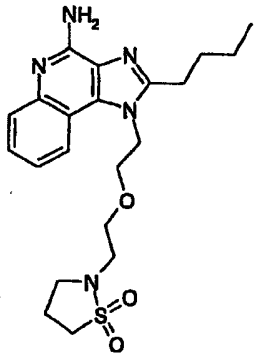
(t,J=5,5 Hz, 2H); 3,08 (t, J=6,9 Hz, 2H); 2,93 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,65 (s, 3H); 2,64 (m, 2H); 1,74 (m, 4H);

[0289] ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 151,2, 149,3, 146,3, 138,5, 124,9, 105,6, 70,6, 70,5, 69,2, 58,4, 49,2, 44,5, 35,4, 35,2, 32,7, 27,6, 23,8, 23,1, 23,0.

Analyticky vypočítané pre $C_{19}H_{27}N_5O_4S \bullet 0{,}40\ C_3H_8O$: % C, 53,97; % H, 7,67; % N, 15,58. Namerané: % C, 53,71; % H, 7,48; % N, 15,77.

Príklad 5

2-Butyl-1-{2-[2-(1,1-dioxidoizotiazolidin-2-yl)etoxy]etyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín.



Pod atmosférou dusíka sa chlórpropylsulfonylchlorid (0,05 ml, 0,46 mmol) pridá po kvapkách do roztoku 1-[2-(2-aminoetoxy)etyl]-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amínu (0,12 g, 0,37 mmol) a trietylamínu (0,065 ml, 0,46 mmol) v dichlórmetáne (5 ml). Reakcia sa mieša po dobu 20 hodín, potom sa odstráni rozpúšťadlo za vákua. Výsledná belavá pevná látka sa rozpustí v *N*,*N*-dimetylformamide (5 ml) a pridá sa 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (0,087 ml, 0,58 mmol). Reakcia sa mieša po dobu 18 hodín pod atmosférou dusíka a potom zháša vodou a extrahuje dichlórmetánom (2x). Organické frakcie sa spoja, premyjú vodou, potom solankou, sušia (Na_2SO_4), filtrujú a koncentrujú za vákua, čím sa získa belavý pevný podiel. Rekryštalizáciou z etylacetátu sa získa 0,068 g 2-butyl-1-{2-[2-(1,1-dioxidoizotiazolidin-2-

yl)etoxy]etyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín vo forme belavých kryštálov. Teplota topenia 152 - 154 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,73 (t, J=4,99 Hz, 2H), 3,86 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,46 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,07 (t, J=7,66 Hz, 2H), 2,97-2,87 (m, 6H), 2,04 (kvintet, J=6,8 Hz, 2H), 1,81 (kvintet, J=7,6 Hz, 2H), 1,46 (sextet, J=7,4 Hz, 2H), 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3H);

^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 154,6, 152,9, 145,1, 133,0, 126,8, 126,6, 121,6, 120,8, 115,3, 69,2, 69,1, 47,0, 45,5, 45,0, 43,7, 29,3, 26,2, 21,9, 18,1, 13,7;

Analyticky vypočítané pre $C_{21}H_{29}N_5O_3S \bullet 0{,}25H_2O$: % C, 57,84; % H, 6,82; % N, 16,06; % S, 7,35. Namerané: % C, 57,90; % H, 6,79; % N, 15,92; % S, 7,55.

Príklady 6 - 26

Časť A

Roztok *terc*-butyl-2-{2-[(3-aminochinolin-4-yl)amino]etoxy}etylkarbamátu (3,46 g, 10,0 mmol) v 50 ml toluénu sa nechá reagovať s trietylortovalerátom (2,5 ml, 14,5 mmol) a reakčná zmes sa zahrieva k refluxu. Potom sa pridá 25 mg podiel pyridínium-hydrochloridu a v refluxe sa pokračuje ďalšie 4 hodiny. Reakcia sa zahusťuje do sucha za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustí v 50 ml CH_2Cl_2 a premyje nasýteným roztokom $NaHCO_3$, H_2O a solankou. Organický podiel sa suší nad Na_2SO_4 a koncentruje, čím sa získa zelený olej, ktorý sa rozpustí v 50 ml horúceho MeOH a nechá reagovať s aktivovaným uhlím. Horúci roztok sa filtruje a koncentruje, čím sa získa 4,12 g *terc*-butyl-2-[2-(2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)etoxy]etylkarbamátu vo forme žltého oleja.

Časť B

Roztok *terc*-butyl-2-[2-(2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)etoxy]etylkarbamátu (4,12 g, 10,0 mmol) v 50 ml CH_2Cl_2 sa nechá reagovať s 3-chlórperoxybenzoovou kyselinou (MCPBA, 77 %, 2,5 g, 11,2 mmol). Po 5

hodinovom miešaní sa reakčná zmes nechá reagovať s nasýteným roztokom $NaHCO_3$ a vrstvy sa separujú. Organický podiel sa premyje H_2O a solankou potom suší nad Na_2SO_4 a koncentruje, čím sa získa 3,68 g *terc*-butyl-2-[2-(2-butyl-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)etoxy]etylkarbamátu vo forme svetlo hnedej peny.

Časť C

Roztok *terc*-butyl-2-[2-(2-butyl-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)etoxy]etylkarbamátu (3,68 g, 8,60 mmol) v 100 ml 1,2-dichlóretánu sa zahrieva na teplotu 80 °C a nechá reagovať s 10 ml koncentrovaného roztoku NH_4OH. Do intenzívne miešaného roztoku sa v priebehu 10 minút pridáva pevný *p*-toluénsulfonylchlorid (1,87 g, 9,81 mmol). Reakčná zmes sa uzatvorí v tlakovej nádobe a v zahrievaní sa pokračuje ďalšie 2 hodiny. Reakčná zmes sa potom ochladí a nechá reagovať so 100 ml CH_2Cl_2. Reakčná zmes sa premyje H_2O, 1 % roztokom Na_2CO_3 (3x) a solankou. Organický podiel sa suší nad Na_2SO_4 a koncentruje, čím sa získa 3,68 g *terc*-butyl-2-[2-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)etoxy]etylkarbamátu vo forme svetlo hnedej peny.

Časť D

Terc-butyl-2-[2-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)etoxy]etyl-karbamát (3,68 g, 8,60 mmol) sa suspenduje v 20 ml 2M HCl v EtOH a zmes sa za miešania zahrieva k refluxu. Po 3 hodinách sa reakčná zmes koncentruje, čím sa získa pevný podiel, ktorý sa trituruje horúcim EtOH (50 ml) a filtruje, čím sa získa 2,90 g produktu vo forme hydrochloridu. Voľná báza sa pripraví rozpustením hydrochloridu v 50 ml H_2O a nechá sa reagovať s 5 ml koncentrovaného roztoku NH_4OH. Vodná suspenzia sa extrahuje CH_2Cl_2 (3x50 ml). Spojené organické vrstvy sa sušia nad Na_2SO_4 a koncentrujú, čím sa získa 1-[2-(2-aminoetoxy)etyl]-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín vo forme hnedého prášku.

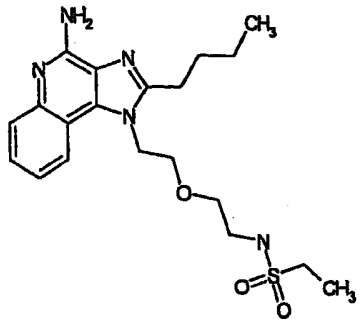
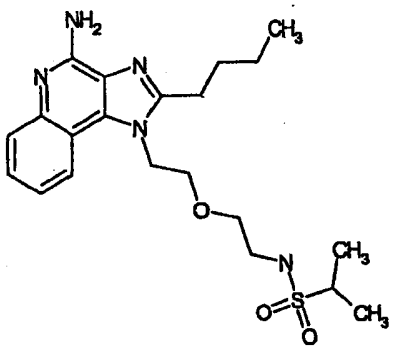
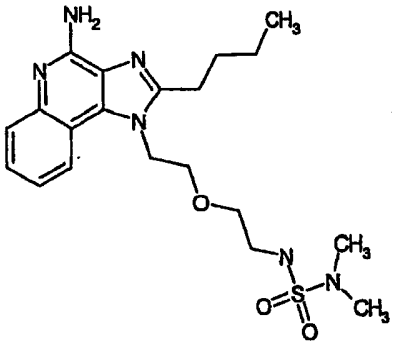
MS 328 $(M+H)^+$;

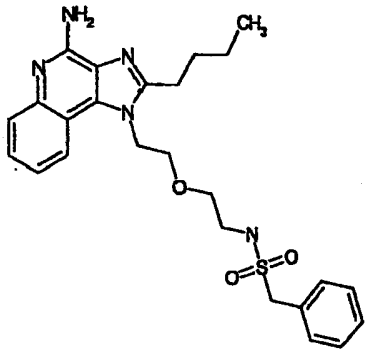
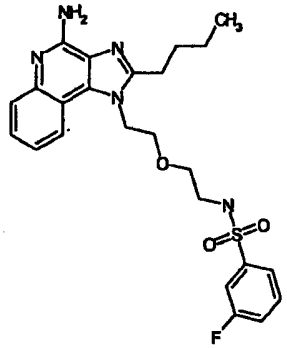
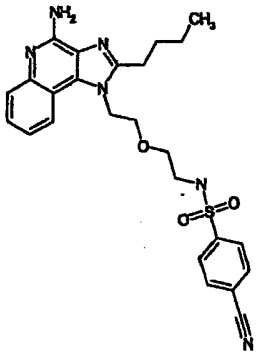
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, J=8,3 Hz, 1H); 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 5,41 (s, 2H); 4,69 (t, J=5,6 Hz, 2H); 3,93 (t, J=5,6 Hz, 2H); 3,39 (t,J=5,1 Hz, 2H); 2,97 (t,J=7,9 Hz, 2H); 2,76 (t,J=5,1 Hz, 2H); 1,89 (m, 2H); 1,52 (m, 2H); 1,26 (br s, 2H); 1,01 (t, J=7,3 Hz, 3H).

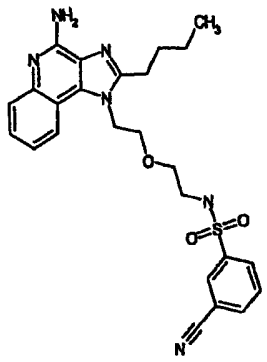
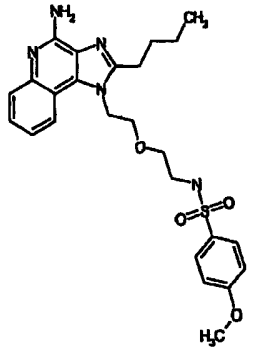
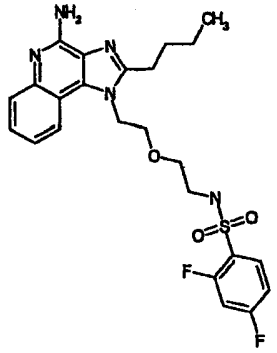
Časť E

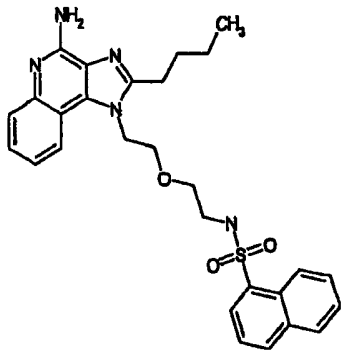
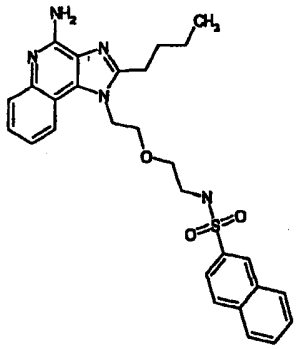
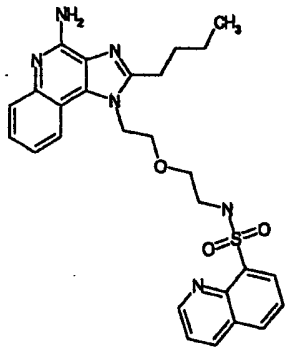
Zlúčeniny uvedené v tabuľke nižšie sa pripravia podľa syntetického spôsobu z kroku (7) reakčnej schémy II vyššie pomocou nasledujúceho všeobecného spôsobu.

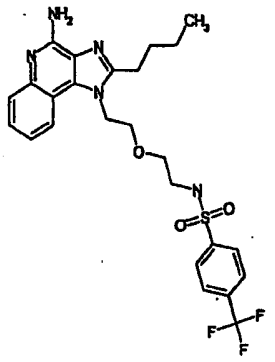
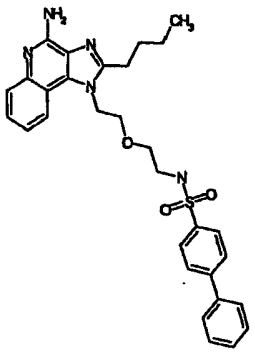
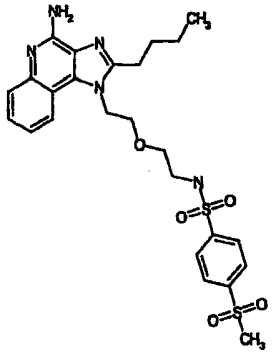
Sulfonylchlorid alebo sulfamoylchlorid (1,1 ekviv.) sa pridá do skúmavky obsahujúcej roztok 1-[2-(2-aminoetoxy)etyl]-2-buty-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amínu (25 mg) v dichlórmetáne (5 ml). Skúmavka sa uzatvorí a pri izbovej teplote sa umiestni na trepačku na 18 - 20 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni vákuovou centrifugáciou. Zvyšok sa čistí semipreparatívnou HPLC podľa spôsobu uvedeného vyššie. Produkty overujú MS a ^{1}H NMR technikami. Tabuľka nižšie ukazuje štruktúru voľnej bázy a nameranú mol. hmotnosť (M+H).

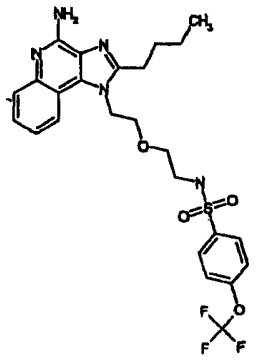
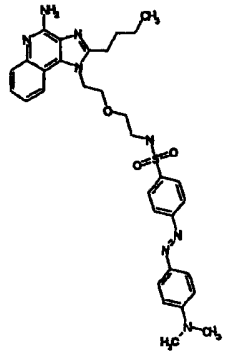
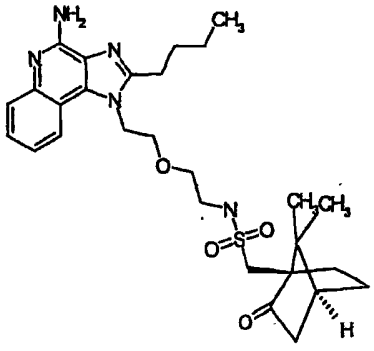
Príklad #	Štruktúra voľnej bázy	Nameraná mol. hmotnosť
6		420,2077
7		434,2234
8		435,2196

Príklad #	Štruktúra voľnej bázy	Nameraná mol. hmotnosť
12		482,2214
13		486,1967
14		493,2009

Príklad #	Štruktúra voľnej bázy	Nameraná mol. hmotnosť
15		493,2025
16		498,2195
17		504,1861

Príklad #	Štruktúra voľnej bázy	Nameraná mol. hmotnosť
18		518,2210
19		518,2243
20		519,2158

Príklad #	Štruktúra voľnej bázy	Nameraná mol. hmotnosť
21		536,1917
22		544,2384
23		546,1852

Príklad #	Štruktúra voľnej bázy	Nameraná mol. hmotnosť
24		552,1874
25		615,2848
26	 Chiral	542,2779

Príklady 27 - 39

Časť A

Podľa všeobecného spôsobu z časti A príkladov 6-26 sa 4-piperidinetanol (10 g, 77,4 mmol) nechá reagovať s di-*terc*-butyldikarbonátom (17,7 g, 81,3

mmol), čím sa získa 13,1 g *terc*-butyl-4-(2-hydroxyetyl)piperidín-1-karboxylátu vo forme čírehо oleja.

Časť B

V troch podieloch sa do roztoku imidazolu (3,89 g, 57,1 mmol) a trifenylfosfínu (14,98 g, 57,1 mmol) v dichlórmetáne (350 ml) pridá jód (7,97 g). Po 5 minútach sa pridá roztok látky z časti A v dichlórmetáne (70 ml). Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote cez noc. Pridá sa ďalší podiel jódu (7,97 g) a reakcia sa mieša pri izbovej teplote počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa premyje nasýteným roztokom tiosulfátu sodného (2x) a solankou, suší sa nad síranom sodným, filtruje sa a potom sa koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa olejovitý zvyšok, ktorý sa čistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, mobilná fáza 20 % etylacetátu v hexánoch), čím sa získa 15,52 g *terc*-butyl-4-(2-jódetyl)piperidín-1-karboxylátu vo forme svetlo žltého oleja.

Časť C

Pod atmosférou dusíka sa v troch podieloch pridá 2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butan-1-ol (6,5 g, 26,9 mmol) do suspenzie hydridu sodného (1,4 g z 60 %, 35,0 mmol) v bezvodom *N*,*N*-dimetylformamide. Reakčná zmes sa mieša po dobu 45 minút, po ktorých sa prestane uvoľňovať plyn. Po kvapkách sa v priebehu 15 minút pridáva *terc*-butyl-4-(2-jódetyl)piperidín-1-karboxylát (10,05 g, 29,6 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote po dobu 2,5 hodiny; potom sa zahrieva na teplotu 100 °C a mieša cez noc. Pokiaľ je podľa HPLC reakcia hotová len sčasti (35 %), pridá sa nasýtený roztok chloridu amónneho. Výsledná zmes sa mieša po dobu 20 minút a potom sa extrahuje etylacetátom (2x), etylacetátové extrakty sa premyjú vodou (2x) a solankou, spoja sa, sušia sa nad síranom sodným, filtrujú sa a potom sa koncentrujú za zníženého tlaku, čím sa získa hnedý olej, ktorý sa čistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, mobilnou fázou postupne 30 % etylacetátom v hexánoch, 50 % etylacetát v hexánoch a etylacetát), čím sa získa 2,2 g *terc*-butyl-4-{2-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butoxy]etyl}piperidín-1-karboxylát.

Časť D

Podľa všeobecného spôsobu z príkladov 6-26 časť H sa látka z časti C sa oxiduje, čím sa získa *terc*-butyl-4-{2-[2-(5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butoxy]etyl}piperidín-1-karboxylát vo forme oleja.

Časť E

Roztok hydroxidu amónneho (20 ml) sa pridá do roztoku látky z časti D v dichlórmetáne (20 ml). V priebehu 5 minút sa pridáva roztok tozylchloridu (0,99 g, 5,2 mmol) v dichlórmetáne (10 ml). Výsledná bifázová reakčná zmes sa mieša cez noc. Reakčná zmes sa zriedi chloroformom a nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Vrstvy sa separujú, organická vrstva sa suší nad síranom sodným, filtruje a potom koncentruje za zníženého tlaku, čím sa získa hnedá sklenená látka, ktorá sa čistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elúcia najprv 50 % etylacetátom v hexánoch a potom etylacetátom), čím sa získa 1,0 g *terc*-butyl-4-{2-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butoxy]etyl}piperidín-1-karboxylátu vo forme svetlo žltej sklenenej peny.

Časť F

Pod atmosférou dusíka sa zmieša *terc*-butyl-4-{2-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butoxy]etyl}piperidín-1-karboxylát (1,00 g, 2,1 mmol) a 2N etanolická kyselina chlorovodíková (10 ml, 20 mmol) a roztok sa mieša pri izbovej teplote po dobu 14 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni za vákua a výsledná hnedá pevná látka sa rozpustí vo vode. Do roztoku sa pridáva nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného, dokiaľ nie je pH 10. Po extrakcii dichlórmetánom (3x) sa organické frakcie zmiešajú, premyjú sa solankou, sušia sa (Na_2SO_4), filtrujú sa a majoritný podiel rozpúšťadla sa odstráni za vákua. K roztoku sa pridá hexán za vzniku precipitátu. Vákuovou filtráciou sa získa 0,5 g 1-{1-[(2-piperidin-4-yletoxy)metyl]propyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amínu vo forme hnedého prášku.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,34 (bs, 1H), 8,19 (d, J=8,49, 1H), 7,61 (dd, J=8,31, 1,13, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,5-3,3 (m, 2H), 2,8-2,64 (m, 2H), 2,22-2,11

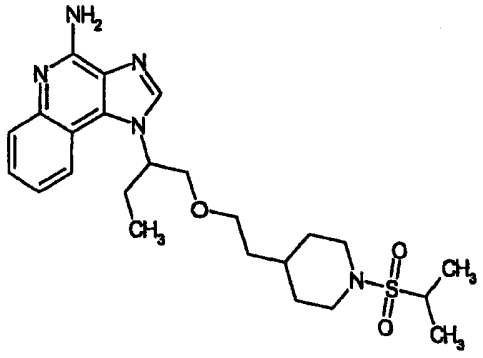
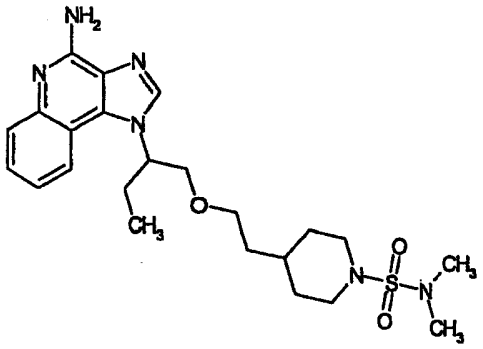
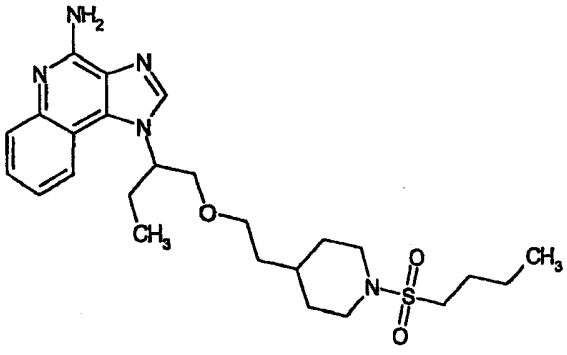
(m, 2H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,8-1,63 (bs, 1H), 1,37-1,0 (m, 5H), 0,95-0,7 (m, 5H);

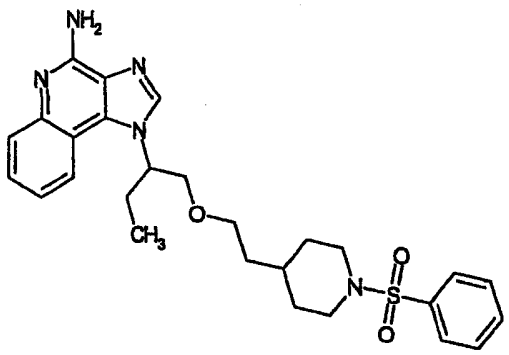
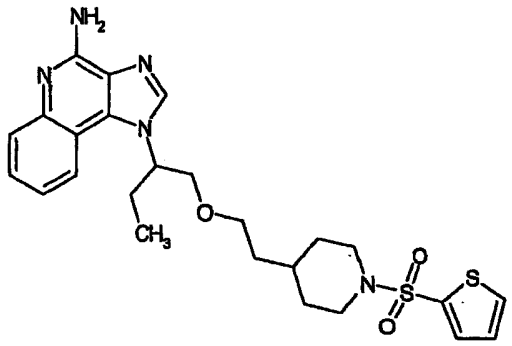
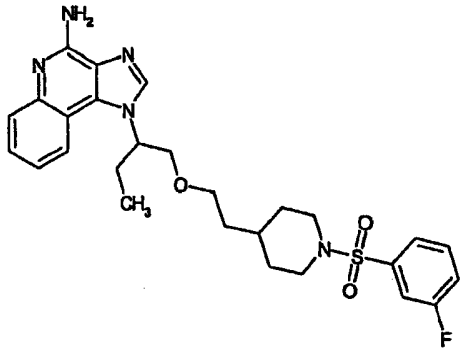
^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 152,8, 145,8, 140,6, 133,0, 127,8, 127,0, 126,9, 121,3, 121,0, 115,5, 71,8, 68,1, 58,4, 46,1, 36,3, 33,1, 32,7, 24,5, 9,9; MS (CI) m/e 368,2459 (368,2450 vypočítané pre $C_{21}H_{30}N_5O$).

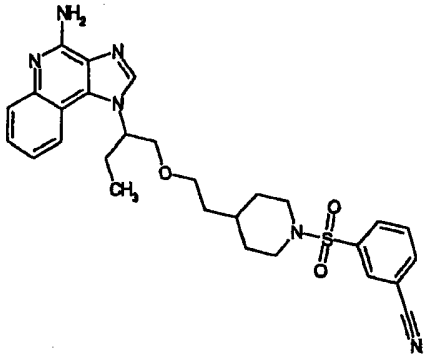
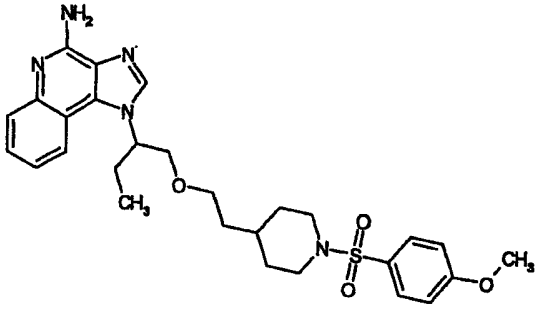
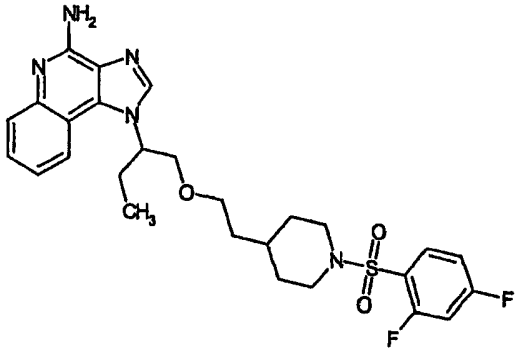
Časť G

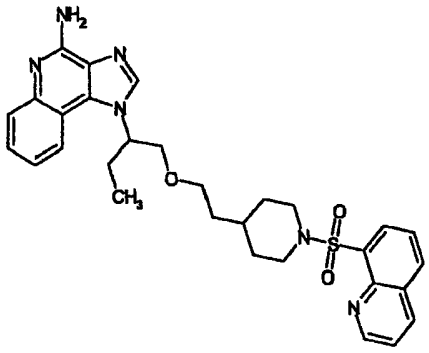
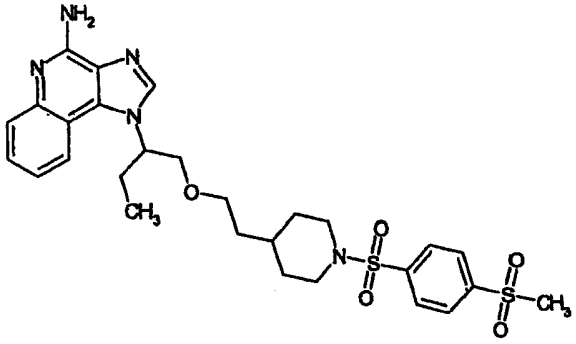
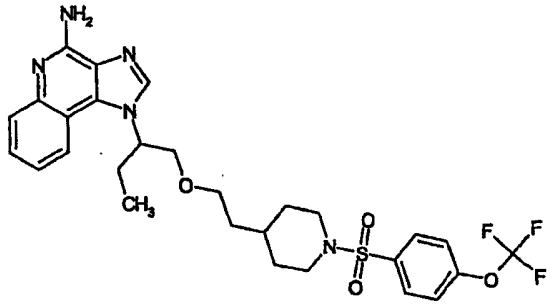
Zlúčeniny v tabuľke nižšie sa pripravia podľa syntetického spôsobu z kroku (7) reakčnej schémy II vyššie použitím nasledujúceho všeobecného spôsobu.

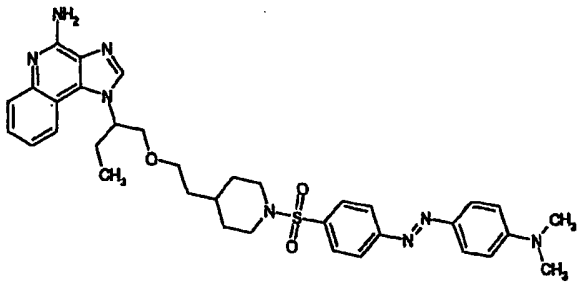
Sulfonylchlorid alebo sulfamoylchlorid (1,1 ekviv.) sa pridá do skúmavky obsahujúcej roztok 1-{1-[(2-piperidin-4-yletoxy)metyl]propyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín (25 mg) v dichlórmetáne (5 ml). Skúmavka sa uzatvorí a pri izbovej teplote sa umiestni na trepačku na 20 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni vákuovou centrifugáciou. Zvyšok sa čistí semipreparatívnou HPLC podľa spôsobu uvedeného vyššie. Produkty sa overujú MS a ^{1}H NMR technikami. Tabuľka nižšie ukazuje štruktúru voľnej bázy a nameranú mol. hmotnosť (M+H).

Príklad #	Štruktúra voľnej bázy	Nam. mol. hmotn.
27		474,2531
28		475,2483
29		488,2647

Príklad #	Štruktúra vol'nej bázy	Nam. mol. hmotn.
30		508,2349
31		514,1924
32		526,2241

Príklad #	Štruktúra voľnej bázy	Nam. mol. hmotn.
33		533,2315
34		538,2477
35		544,2166

Príklad #	Štruktúra voľnej bázy	Nam. mol. hmotn.
36		559,2493
37		586,2166 (1)
38		592,2144

Príklad #	Štruktúra voľnej bázy	Nam. mol. hmotn.
39		655,3173

Príklady 40 - 49

Časť A

Roztok *terc*-butyl-2-{2-[(3-aminochinolin-4-yl)amino]etoxy}etylkarbamátu (6,92 g, 20,0 mmol) v 100 ml toluénu sa nechá reagovať s trietylortoformiátom (4,65 ml, 28,0 mmol) a reakčná zmes sa zahrieva k refluxu. Potom sa pridá 100 mg podiel pyridínium-hydrochloridu a v refluxe sa pokračuje ďalšie 2 hodiny. Reakcia sa potom zahusťuje do sucha za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v 200 ml CH_2Cl_2 a premyje sa nasýteným roztokom $NaHCO_3$, H_2O a solankou. Organický podiel sa suší nad Na_2SO_4 a koncentruje sa, čím sa získa zelený olej, ktorý sa rozpustí v 200 ml horúceho MeOH a nechá reagovať s 10 g aktivovaného uhlia. Horúci roztok sa filtruje a koncentruje, čím sa získa 5,25 g *terc*-butyl-2-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)etoxy]etylkarbamátu vo forme svetlo žltého sirupu.

Časť B

Roztok *terc*-butyl-2-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)etoxy]etylkarbamátu (5,25 g, 14,7 mmol) v 200 ml CH_2Cl_2 sa nechá reagovať s MCPBA (77 %, 3,63 g, 16,3 mmol). Po miešaní cez noc sa reakčná zmes nechá reagovať s nasýteným roztokom $NaHCO_3$ a vrstvy sa separujú. Organický podiel sa premyje H_2O a solankou potom sa suší nad Na_2SO_4 a koncentruje sa, čím sa

získa 4,60 g *terc*-butyl-2-[2-(5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)etoxy]etylkarbamát vo forme svetlo hnedej peny.

Časť C

Roztok *terc*-butyl-2-[2-(5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)etoxy]etylkarbamátu (4,60 g, 12,4 mmol) v 150 ml 1,2-dichlóretánu sa zahrieva na teplotu 80 °C a nechá reagovať s 10 ml koncentrovaného roztoku NH_4OH. Do intenzívne miešaného roztoku sa v priebehu 10 minút pridá pevný *p*-toluénsulfonylchlorid (2,71 g, 14,2 mmol). Reakčná zmes sa nechá reagovať s ďalšími 2 ml koncentrovaného roztoku NH_4OH, potom sa uzatvorí v tlakovej nádobe a v zahrievaní sa pokračuje ďalšie 3 hodiny. Reakčná zmes sa potom ochladí a zmieša sa s 100 ml CH_2Cl_2. Reakčná zmes sa potom premyje H_2O, 1 % roztokom Na_2CO_3 (3x) a solankou. Organický podiel sa suší nad Na_2SO_4 a koncentruje, čím sa získa 4,56 g *terc*-butyl-2-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)etoxy]etylkarbamátu vo forme svetlo hnedej peny.

Časť D

Terc-butyl-2-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)etoxy]etylkarbamát (4,56 g, 12,3 mmol) sa rozpustí v 100 ml EtOH a nechá sa reagovať s 30 ml 2M HCl v EtOH a zmes sa za miešania zahrieva k refluxu. Po 3 hodinách sa reakčná zmes koncentruje za vzniku pevnej látky, ktorá sa trituruje horúcim EtOH (100 ml) a filtruje sa, čím sa získa produkt vo forme hydrochloridu. Voľná báza sa pripraví rozpustením hydrochloridu v 50 ml H_2O a nechá sa reagovať s 5 ml koncentrovaného roztoku NH_4OH. Vodná suspenzia sa extrahuje CH_2Cl_2 (5 x 50 ml). Spojené organické vrstvy sa sušia nad Na_2SO_4 a koncentrujú sa, čím sa získa 1,35 g 1-[2-(2-aminoetoxy)etyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amínu vo forme hnedého prášku.

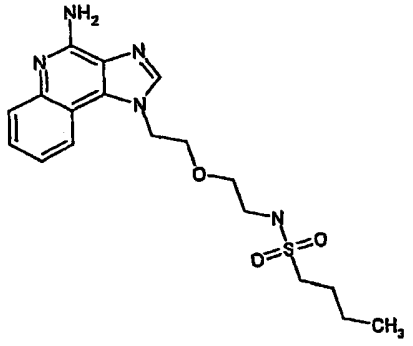
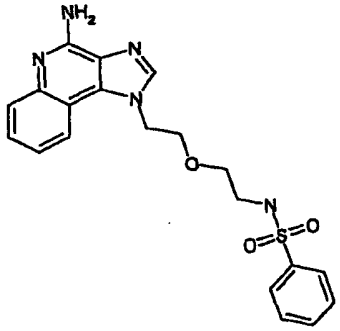
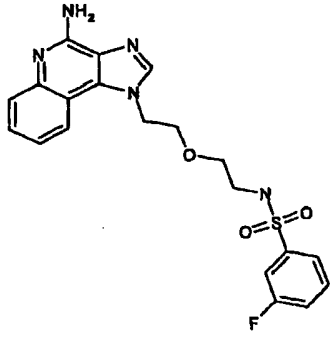
MS 272 $(M+H)^+$;

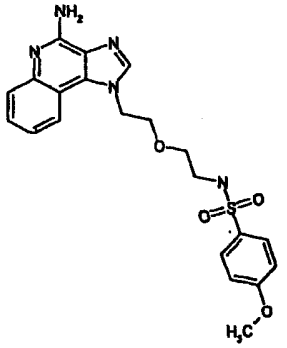
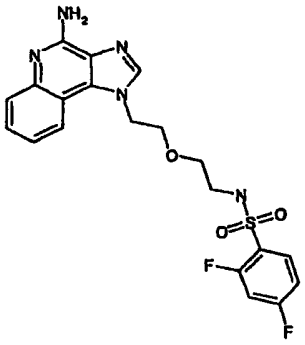
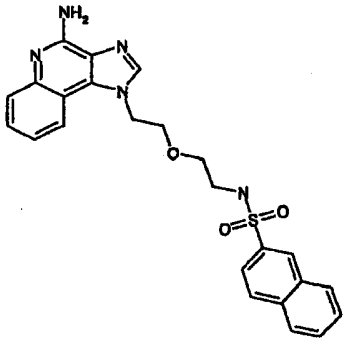
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, J=8,2 Hz, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,84 (d, J=8,4 Hz, 1H); 7,54 (m, 1H); 7,32 (m, 1H); 5,43 (s, 2H); 4,74 (t, J=5,2 Hz, 2H); 3,97 (t, J=5,2 Hz, 2H); 3,42 (t, J=5,1 Hz, 2H); 2,78 (t, J=5,1 Hz, 2H); 1,10 (br s, 2H).

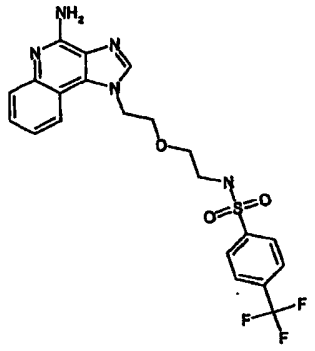
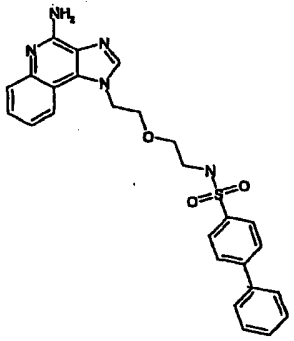
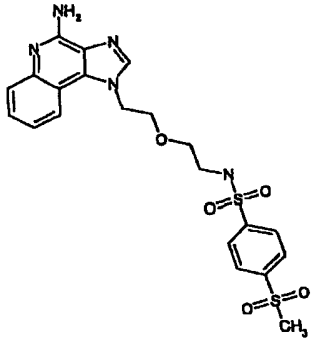
Časť E

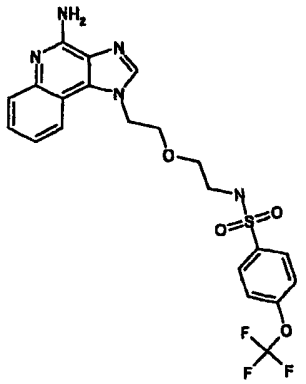
Zlúčeniny v tabuľke nižšie sa pripravia podľa syntetického spôsobu z kroku (7) reakčnej schémy II vyššie použitím nasledujúceho všeobecného spôsobu.

1-[2-(2-Aminoetoxy)etyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín (20 mg) a 1-metyl-2-pyrolidinón (5 ml) sa zmiešajú v skúmavke, zahrievajú a sonikujú, čím sa získa roztok. Do skúmavky sa pridá sulfonylchlorid (1,1 ekviv.) a pri izbovej teplote sa umiestni na trepačku na 20 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni vákuovou centrifugáciou. Zvyšok sa čistí semipreparatívnou HPLC podľa spôsobu uvedeného vyššie. Produkty overujú MS a ^{1}H NMR technikami. Tabuľka nižšie ukazuje štruktúru voľnej bázy a nameranú mol. hmotnosť (M+H).

Príklad #	Štruktúra voľnej bázy	Nam. mol. hmotn.
40		392,1781
41		412,1468
42		430,1348

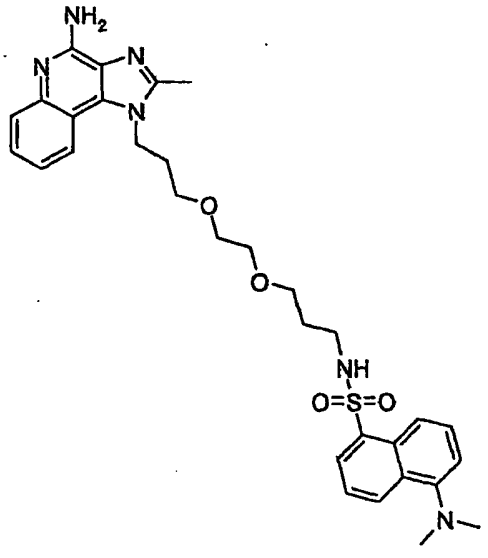
Príklad #	Štruktúra voľnej bázy	Nam. mol. hmotn.
43		442,1572
44		448,1259
45		462,1571

Príklad #	Štruktúra voľnej bázy	Nam. mol. hmotn.
46		480,1274
47		488,1722
48		490,1224

Príklad #	Štruktúra voľnej bázy	Nam. mol. hmotn.
49		496,1230

Príklad 50

N-[10-(4-amino-2-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-4,7-dioxadecyl]-5-dimetylaminonaftalén-1-sulfónamid



Časť A

4,7-Dioxadekan-1,10-diamín (32,6 g, 0,185 mol) v acetonitrilu (100 ml) sa schladí v ľadovom kúpeli. K tomuto roztoku sa v priebehu 20 minút pomaly

pridá danzylchlorid (5 g, 0,0185 mol) rozpustený v acetonitrile (60 ml). V miešaní reakčnej zmesi v ľadovom kúpeli sa pokračuje ďalšiu 1,5 hodinu. Reakčná zmes sa naleje do vody (asi 300 ml) a extrahuje dichlórmetánom (2x100 ml). Spojené extrakty sa premyjú vodou a sušia, čím sa získa olej, ktorý sa čistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, mobilná fáza acetonitril obsahujúca zvyšujúcu sa koncentráciu etanolu), čím sa získa 4,6 g *N*-(10-amino-4,7-dioxadecyl)-5-dimetylaminonaftalén-1-sulfónamidu vo forme viskózneho oleja.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1,65 (2H, kvintet), 1,75 (2H, kvintet), 2,80 (2H, t, 6,59 Hz), 2,87 (6H, s), 3,03 (2H, t, 6,1 Hz), 3,43 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,52 (2H, m), 3,59 (2H, t, 6,22 Hz), 7,18 (1H, d, J=7,08 Hz)), 7,56-7,49 (prekryté multiplety, 2H), 8,24 (dd, 1H, J=1,2, 7,3 Hz), 8,31 (d, 1H), 8,53 (d, 1H).

Časť B

Roztok 2,4-dichlór-3-nitrochinolínu (2,71 g, 0,0115 mol) v toluéne (100 ml) sa ochladí na teplotu 0 - 5 °C v ľadovom kúpeli. Naraz sa pridá trietylamín (1,5 g). Po kvapkách sa pridáva roztok *N*-(10-amino-4,7-dioxadecyl)-5-dimetylaminonaftalén-1-sulfónamidu (4,6 g, 0,01159 mol) v toluéne (60 ml), pričom teplota sa udržuje pod 10 °C. Reakcia sa mieša pri teplote 2 - 5 °C po dobu 4 hodín pri izbovej teplote (21 °C) cez noc (18 hodín). Podľa TLC (dichlórmetán : etanol) bol detekovaný zvyšok východiskového amínu, avšak ide prevažne o čisto žltú bodku v čele, čo by mohol byť produkt adície. Toluén sa odstráni na rotačnej odparke za vzniku viskózneho oleja, ktorý sa purifikuje stĺpcovou chromatografiou (silikagél, dichlórmetán / etanol), čím sa získa 2,4 g *N*-[10-(2-chlór-3-nitro-4-chinolinyl)amino-4,7-dioxadecyl]-5-dimetylaminonaftalén-1-sulfónamidu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 1,62 (2H, kvintet), 2,05 (2H, kvintet), 2,87 (6H, s), 3,03 (2H, m), 3,47 (4H, m), 3,55 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,73 (2H, t, 5,37 Hz), 5,75 (1H, t, 4,39 Hz, NH), 6,91 (1H, t, 4,76 Hz, NH), 7,15 (1H, d, 7,32 Hz), 7,30 (1H, m), 7,50 (2H, prekryté t), 7,62 (1H, m), 7,82 (1H, d, 7,44 Hz), 7,88 (1H, d, 8,54 Hz), 8,22 (1H, m), 8,29 (1H, d, 8,42), 8,52 (1H, d, 8,06 Hz),

Časť C

Látka z časti B (2,2 g, 0,00357 mol) sa rozpustí v etanole (150 ml). Pridá sa katalyzátor (asi 1 g 5 % Pt / C) a zmes sa hydrogenuje v tlakovej nádobe („Parr apparatus") po dobu 30 minút. Pokiaľ podľa TLC (etylacetát : hexán 1 : 1) je reakcia skončená, reakčná zmes sa filtruje na odstránenie katalyzátorą a filtrát sa odparuje, čím sa získa lepkavá pevná látka, ktorá je podľa NMR surový *N*-[10-(3-amino-2-chlór-4-chinolinyl)amino-4,7-dioxadecyl]-5-dimetyl-aminonaftalén-1-sulfónamid. Ďalej sa používa bez purifikácie.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1,60 (2H, kvintet), 1,90 (2H, kvintet), 2,87 (6H, s, NMe_2), 3,00 (2H, br s), 3,45 (4H, m), 3,53 (2H, m), 3,62 (2H, t, 5,62 Hz), 3,71 (4,30 (2H, br S, NH_2), 5,85 (1H, br s, NH), 7,11 (1H, d, J=7,32 Hz), 7,35 (1H, m), 7,44-7,48 (3H, m), 7,82 (1H, d), 8,18 (1H, dd, J=1,1, 7,2 Hz), 8,30 (1H, d, 8,66 Hz), 8,49 (1H, d, 8,54 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz) 28,48 (CH_2), 30,08 (CH_2), 41,93 (CH_2), 45,27 (CH_3), 45,28 (CH_2), 69,75 (CH_2), 69,83 (CH_2), 70,08 (CH_2), 70,38 (CH_2), 114,99 (CH), 118,84 (CH), 120,84 (CH), 123,02 (CH), 123,50 (C), 125,67 (CH), 126,22 (CH), 128,01 (CH), 128,57 (C) 128,67 (CH), 129,22 (CH), 129,52 (C), 129,74 (C), 130,09 (CH), 134,72 (C), 137,17 (C), 141,82 (C), 142,03 (C), 151,75 (C).

Časť D

Určitý (1 g, 1,708 mmol) podiel z časti C sa rozpustí v tetrahydrofuráne (30 ml) a potom ochladí v ľadovom kúpeli na teplotu asi 5 °C. Za miešania sa pridá čerstvo predestilovaný acetylchlorid (0,13 g, 1,78 mmol). Žltá pevná látka, ktorá ihneď vyprecipituje, sa izoluje filtráciou a premyje sa tetrahydrofuránom. Státím na vzduchu sa získa olejovitá pevná látka (pravdepodobne hygroskopická). Podľa FAB („fast atom bombardment) ide o požadovanú *N*-[10-(3-acetamido-2-chlór-4-chinolinyl)amino-4,7-dioxadecyl]-5-dimetyl-aminonaftalén-1-sulfónamid-hydrochlorid spoločne s neurčitým množstvom východiskovej látky. Táto látka sa použije ďalej do časti E bez ďalšej purifikácie.

Časť E

Surová soľ z časti D sa rozpustí v suchom metanole obsahujúcom 7 % amoniak (20 ml). Roztok sa zahrieva pri teplote 150 °C v bombe po dobu 6,5 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí a potom sa koncentruje. Zvyšok sa zmieša s acetónom. Nerozpustená látka sa odstráni filtráciou, filtrát sa koncentruje a zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél; etanol / dichlórmetán), čím sa získa 0,45 g hnedého oleja.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1,53 (2H, t, 7,08 Hz), 2,05 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,70 (6H, s), 2,90 (2H, t, 5,98 Hz), 3,30 (8H, br, m), 4,40 (2H, t, 6,59 Hz), 5,75 (2H, br s NH_2), 6,65 (1H, br s $NHSO_2$), 7,00 (1H, d, 7,54 Hz), 7,14 (1H, t, 8,06 Hz), 7,30 (3H, m), 7,64 (1H, d, 8,30 Hz), 7,88 (1H, d, 8,18 Hz), 8,06 (1H, d, 7,33 Hz), 8,24 (1H, d, 8,54 Hz), 8,36 (1H, d, 8,55 Hz).

Táto látka sa potom purifikuje HPLC na kolóne Bondapak C18 12,5 nm s reverznou fázou (dostupnej u Waters, Milford, MA) elúciou kompozitným gradientom acetonitrilu vo vode, čím sa získa požadovaný produkt.

Indukcia cytokínov v ľudských bunkách

Na stanovenie indukcie cytokínov sa použije *in vitro* systém ľudských krviniek. Aktivita sa vypočíta z meraní interferónu (α) a faktoru nekrotizujúceho nádory (α) (IFN, resp. TNF) sekretovaných do kultivačného média podľa spôsobu Testermana *et al.*, „Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", *Journal of Leukocyte Biology*, 58, 365-372 (September, 1995).

Príprava krviniek na kultiváciu

Celá krv od zdravých ľudských darcov sa odoberá venepunkciou do EDTA vacutainerových skúmaviek. Periférne krvné mononukleárne bunky (PBMC) sa separujú od celej krvi centrifugáciou s hustotným gradientom

použitím Histopaque®-1077. PBMC sa dvakrát premyjú „Hank´s Balanced Salt Solution" a potom suspendujú pri 3 - 4 x 10^6 buniek na ml v kompletnom RPMI. Suspenzia PBMC sa pridá do doštičiek s 48 jamkami s plochým dnom a sterilnou tkanivovou kultúrou (Costar, Cambridge, MA alebo Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) obsahujúcou ekvivalentný objem kompletného RPMI média s testovanou zlúčeninou.

Príprava zlúčeniny

Zlúčeniny sa rozpustia v dimetylsulfoxide (DMSO). Na pridanie do jamiek s kultúrou by koncentrácia DMSO nemala presiahnuť finálnu 1 % koncentráciu.

Inkubácia

Roztok testovanej zlúčeniny sa pridá do prvej jamky obsahujúcej kompletné RPMI a v jamkách sa uskutočnia sériové zriedenia. Potom sa do jamiek v ekvivalentom objeme pridá suspenzia PBMC, kde koncentrácia testovanej zlúčeniny sa pohybuje v požadovanom rozmedzí. Finálna koncentrácia suspenzie PBMC je 1,5 - 2 x 10^6 buniek na ml. Doštičky sa pokryjú sterilnými plastickými vekami, opatrne miešajú a potom inkubujú po dobu od 18 do 24 hodín pri teplote 37 °C v atmosfére 5 % CO_2.

Separácia

Po inkubácii sa doštičky centrifugujú po dobu 5 - 10 minút pri 1000 rpm (približne 200 x g) pri teplote 4 °C. Bezbunkový supernatant kultúry sa odstráni sterilnou pipetou z polypropylénu a prevedie do sterilných skúmaviek z polypropylénu. Do analýzy sa vzorky udržujú pri teplote od – 30 °C do – 70 °C. Vzorky sa analyzujú na interferón (α) a faktor nekrotizujúci nádory (α) pomocou ELISA testu.

Analýza interferónu (α) a faktoru nekrotizujúciho nádory (α) pomocou ELISA testu.

Koncentrácia interferónu (α) sa stanoví ELISA testom použitím Human Multi-Species kitu od PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ. Výsledky sú uvedené v pg / ml.

Koncentrácia faktoru nekrotizujúciho nádory (α) (TNF) sa stanoví ELISA testom použitím kitov dostupných u Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis, MN; alebo Pharmingen, San Diego, CA. Výsledky sú uvedené v pg / ml.

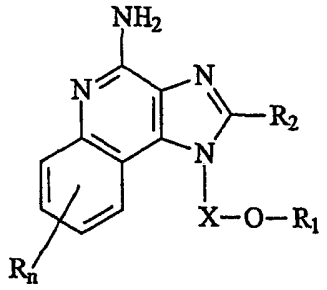
V tabuľke nižšie je pre každú zlúčeninu uvedená najnižšia zistená koncentrácia, ktorá indukuje interferón a najnižšia zistená koncentrácia, ktorá indukuje TNF. Označenie "*" znamená, že ani pri jedinej z koncentrácií nebola pozorovaná žiadna indukcia. Všeobecne bola najvyššia testovaná koncentrácia 10 alebo 30 μM.

Indukcia cytokínu v ľudských bunkách		
Príklad #	Najnižšia účinná koncentrácia (μM)	
	Interferón	Faktor nektrotizujúci nádory
3	0,01	0,12
6	0,001	1
7	0,01	1
8	0,01	1
9	0,1	1
10	1	10
11	1	10
12	0,1	10
13	1	10
14	1	10
15	10	10
16	1	10

17	1	10
18	*	10
19	*	10
20	1	10
21	10	10
22	0,0001	10
23	0,0001	10
24	0,0001	10
25	0,0001	*
26	0,01	10
27	0,1	1
28	0,1	1
29	1	10
30	1	10
31	1	10
32	1	1
33	1	1
34	1	1
35	1	1
36	1	10
37	0,1	1
38	*	*
39	1	*
41	10	1
42	10	1
43	10	10
44	1	10
45	*	*
46	*	*
47	*	*
48	*	10
49	*	10
50	1,11	*

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca (I)



(I)

kde: X je $-CHR_5-$, $-CHR_5$-alkyl- alebo $-CHR_5$-alkenyl-;

substituent R_1 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-alkylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-alkenylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-arylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-heteroarylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-heterocyklylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_7$;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-alkylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-alkenylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-arylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-heteroarylu;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-heterocyklylu; a

-R_4-NR_3-SO_2-NH_2;

substituent R_2 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

-atómu vodíka;

-alkylu;

-alkenylu;

-arylu;

-heteroarylu;

-heterocyklylu;

-alkyl-Y-alkylu;

-alkyl-Y-alkenylu;

-alkyl-Y-arylu; a

-alkylu alebo alkenylu substituovaného jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z:

-OH;

-halogénu;

-$N(R_5)_2$;

-CO-$N(R_5)_2$;

-CO-C_{1-10}alkylu;

-CO-O-C_{1-10}alkylu;

-N_3;

-arylu;

-heteroarylu;

-heterocyklylu;

-CO-arylu; a

-CO-heteroarylu;

Y je -O- alebo -$S(O)_{0-2}$-;

substituent R_3 je H, C_{1-10}alkyl alebo arylalkyl;

každý substituent R_4 je nezávisle alkyl alebo alkenyl, ktorého reťazec môže byť prerušený jednou alebo viacerými -O- skupinami; alebo substituenty R_3 a R_4 môžu byť spojené za vzniku kruhu;

každý substituent R_5 je nezávisle H, C_{1-10}alkyl alebo C_{2-10}alkenyl;

substituent R_6 je väzba, alkyl alebo alkenyl, ktorého reťazec môže byť prerušený jednou alebo viacerými -O- skupinami;

substituent R_7 je C_{1-10}alkyl; alebo substituenty R_3 a R_7 môžu byť spojené za vzniku kruhu;

n je 0 až 4; a

každý prítomný substituent R je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z C_{1-10}alkylu, C_{1-10}alkoxyskupiny, hydroxyskupiny, halogénu a trifluórmetylu;

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

2. Zlúčenina alebo soľ podľa nároku 1, kde X je -CH(alkyl)(alkyl)-, kde alkylové skupiny môžu byť rovnaké alebo rozdielne.

3. Zlúčenina alebo soľ podľa nároku 1, kde X je $-CH_2-CH_2-$.

4. Zlúčenina alebo soľ podľa nároku 1, kde X je $-CH(C_2H_5)(CH_2)-$.

5. Zlúčenina alebo soľ podľa nároku 1, kde substituent R_2 je H.

6. Zlúčenina alebo soľ podľa nároku 1, kde substituent R_2 je alkyl.

7. Zlúčenina alebo soľ podľa nároku 1, kde substituent R_2 je alkyl-O-alkyl.

8. Zlúčenina alebo soľ podľa nároku 1, kde substituenty R_3 a R_4 spojené dohromady vytvárajú heterocyklický kruh.

9. Zlúčenina alebo soľ podľa nároku 1, kde substituent R_1 je $-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-aryl.

10. Zlúčenina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z:

N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl)metánsulfónamid;

N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl)metánsulfónamid;

N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl)-*N*-metylmetánsulfónamid;

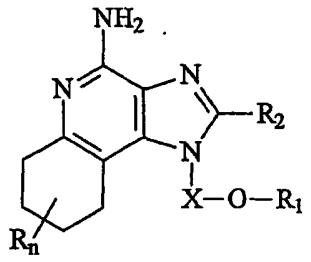
N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxyetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]etoxy}etyl)-*N*-metylmetánsulfónamid;

2-butyl-1-{2-[2-(1,1-dioxidoizotiazolidin-2-yl)etoxy]etyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amín; a

N-[10-(4-amino-2-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-4,7-dioxadecyl]-5-dimetylaminonaftalén-1-sulfónamid;

alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

11. Zlúčenina všeobecného vzorca (II)



(II)

kde: X je $-CHR_5-$, $-CHR_5$-alkyl- alebo $-CHR_5$-alkenyl-;

substituent R_1 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-alkylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-alkenylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-arylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-heteroarylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-heterocyklylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_7$;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-alkylu;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-alkenylu;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-arylu;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-heteroarylu;

-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6-heterocyklylu; a

-R_4-NR_3-SO_2-NH_2;

substituent R_2 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

-atómu vodíka;

-alkylu;

-alkenylu;

-arylu;

-heteroarylu;

-heterocyklylu;

-alkyl-Y-alkylu;

-alkyl-Y-alkenylu;

-alkyl-Y-arylu; a

-alkylu alebo alkenylu substituovaného jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z:

-OH;

-halogénu;

-$N(R_5)_2$;

-CO-$N(R_5)_2$;

-CO-C_{1-10}alkylu;

-CO-O-C_{1-10}alkylu;

-N_3;

-arylu;

-heteroarylu;

-heterocyklylu;

-CO-arylu; a

-CO-heteroarylu;

Y je -O- alebo -$S(O)_{0-2}$-;

substituent R_3 je H, C_{1-10}alkyl alebo arylalkyl;

každý substituent R_4 je nezávisle alkyl alebo alkenyl, ktorého reťazec môže byť prerušený jednou alebo viacerými -O- skupinami; alebo substituenty R_3 a R_4 môžu byť spojené za vzniku kruhu;

každý substituent R_5 je nezávisle H, C_{1-10}alkyl alebo C_{2-10}alkenyl;

substituent R_6 je väzba, alkyl alebo alkenyl, ktorého reťazec môže byť prerušený jednou alebo viacerými -O- skupinami;

substituent R_7 je C_{1-10}alkyl; alebo substituenty R_3 a R_7 môžu byť spojené za vzniku kruhu;

n je 0 až 4; a

každý prítomný substituent R je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z C_{1-10}alkylu, C_{1-10}alkoxyskupiny, hydroxyskupiny, halogénu a trifluórmetylu;

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

12. Zlúčenina alebo soľ podľa nároku 11, kde substituent R_2 je H alebo alkyl.

13. Zlúčenina alebo soľ podľa nároku 11, kde substituent R_2 je -alkyl-O-alkyl.

14. Farmaceutický prípravok, **vyznačujúci sa tým,** že zahrnuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny alebo soli podľa nároku 1 a farmaceuticky prijateľný nosič.

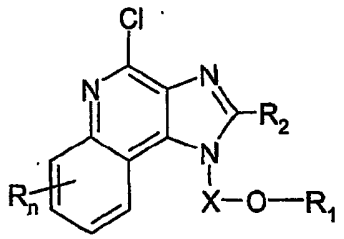
15. Spôsob indukcie biosyntézy cytokínu u zvieraťa, **vyznačujúci sa tým,** že zahrnuje podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny alebo soli podľa nároku 1 zvieraťu.

16. Spôsob podľa nároku 15, **vyznačujúci sa tým,** že cytokín je IFN-α.

17. Spôsob liečenia vírusového ochorenia u zvieraťa, **vyznačujúci sa tým,** že zahrnuje podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny alebo soli podľa nároku 1 zvieraťu.

18. Spôsob liečenia neoplastického ochorenia u zvieraťa, **vyznačujúci sa tým,** že zahrnuje podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny alebo soli podľa nároku 1 zvieraťu.

19. Zlúčenina všeobecného vzorca (III):



(III)

kde X je $-CHR_5-$, $-CHR_5$-alkyl- alebo $-CHR_5$-alkenyl-;

R_1 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-alkylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-alkenylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-arylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-heteroarylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_6$-heterocyklylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-R_7$;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-alkylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-alkenylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-arylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-heteroarylu;

$-R_4-NR_3-SO_2-NR_5-R_6$-heterocyklylu; a

$-R_4-NR_3-SO_2-NH_2$;

substituent R_2 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

-atómu vodíka;

-alkylu;

-alkenylu;

-arylu;

-heteroarylu;

-heterocyklylu;

-alkyl-Y-alkylu;

-alkyl-Y-alkenylu;

-alkyl-Y-arylu; a

-alkylu alebo alkenylu substituovaného jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z:

-OH;

-halogénu;

$-N(R_5)_2$;

$-CO-N(R_5)_2$;

$-CO-C_{1-10}$alkylu;

$-CO-O-C_{1-10}$alkylu;

$-N_3$;

-arylu;

-heteroarylu;

-heterocyklylu;

-CO-arylu; a

-CO-heteroarylu;

Y je -O- alebo -$S(O)_{0-2}$-;

substituent R_3 je H, C_{1-10}alkyl alebo arylalkyl;

každý substituent R_4 je nezávisle alkyl alebo alkenyl, ktorého reťazec môže byť prerušený jednou alebo viacerými -O- skupinami; alebo substituenty R_3 a R_4 sa môžu spojiť za vzniku kruhu;

každý substituent R_5 je nezávisle H, C_{1-10}alkyl alebo C_{2-10}alkenyl;

substituent R_6 je väzba alebo je alkyl alebo alkenyl, ktorého reťazec môže byť prerušený jednou alebo viacerými -O- skupinami;

substituent R_7 je C_{1-10}alkyl; alebo substituenty R_3 a R_7 sa môžu spojiť za vzniku kruhu;

n je 0 až 4; a

každý prítomný substituent R je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z C_{1-10}alkylu, C_{1-10}alkoxyskupiny, hydroxyskupiny, halogénu a trifluórmetylu;

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

20. Farmaceutický prípravok, **vyznačujúci sa tým,** že zahrnuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny alebo soli podľa nároku 11 a farmaceuticky prijateľný nosič.

21. Spôsob indukcie biosyntézy cytokínu u zvieraťa, **vyznačujúci sa tým,** že zahrnuje podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny alebo soli podľa nároku 11 zvieraťu.

22. Spôsob podľa nároku 21, **vyznačujúci sa tým,** že cytokín je IFN-α.

23. Spôsob liečenia vírusového ochorenia u zvieraťa, **vyznačujúci sa tým,** že zahrnuje podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny alebo soli podľa nároku 11 zvieraťu.

24. Spôsob liečenia neoplastického ochorenia u zvieraťa, **vyznačujúci sa tým,** že zahrnuje podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny alebo soli podľa nároku 11 zvieraťu.