



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 320853

(13) B1

(51) Int Cl.

*C07D 471/02 (2006.01)*

*A61K 31/4745 (2006.01)*

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20015504	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.06.08 PCT/US00/15656
(22)	Inng.dag	2001.11.09	(85)	Videreføringsdag	2001.11.09
(24)	Løpedag	2000.06.08	(30)	Prioritet	1999.06.10, US, 138365 2000.06.07, US, 589236
(41)	Alm.tilgj	2002.02.07			
(45)	Meddelt	2006.02.06			
(73)	Innehaver	3M Innovative Properties Co, P O Box 33427, MN55133-3427 SAINT PAUL, US			
(72)	Oppfinner	Stephen L Crooks, c/o Minnesota Mining and Manufacturing Co, P O Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427, US Bryon A Merrill, c/o Minnesota Mining and Manufacturing Co, P O Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427, US Michael J Rice, c/o 3M Innovative Properties Co, P O Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427, US			
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 6963 St Olavs Plass, 0130 OSLO, NO			

---

(54)	Benevnelse	<b>Ureasubstituerte imidazokinoliner, farmasøytisk sammensetning som inneholder disse og anvendelse til å fremstille et legemiddel.</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Imidazokinolin- og tetrahydroimidazokinolinforbindelser som inneholder urea-, tiourea-, asylurea- eller sulfonyleureafunksjonalitet i 1-stillingen og som kan brukes som immunreaksjonsmodifiserende forbindelser. Forbindelsene og sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan indusere biosyntesen av forskjellige cytokiner, og kan derfor brukes ved behandlingen av en rekke tilstander som innbefatter virussykdommer og neoplastiske sykdommer.

Foreliggende oppfinnelse angår imidazokinolinforbindelser som har en substituent i 1-stillingen med urea-, tiourea-, asylurea- eller sulfonylureafunksjonalitet, farmasøytiske sammensetninger som inneholder slike forbindelser og farmasøytiske sammensetninger inneholdende imidazokinolinforbindelser som har en karbamatfunksjonalitet i 1-stillingen. Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen angår anvendelsen av disse forbindelsene som immunmodulatorer, for å indusere cytokinbiosyntese i dyr, og i behandlingen av sykdommer, inkludert virussykdommer og neoplastiske sykdommer.

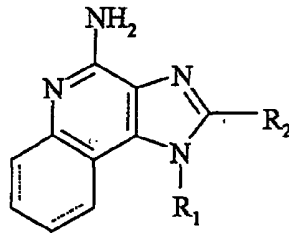
Den første pålitelige beskrivelse av 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolinringsystemet, Backman et al., J. Org. Chem. 15, 1278-1284 (1950), beskriver syntesen av 1-(6-metoksy-8-kinolinyl)-2-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin for mulig anvendelse som et antimalariamiddel. Deretter ble det rapportert synteser for en rekke forskjellige substituerte 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinoliner. Jain et al., J. Med. Chem. 11, sidene 87-92 (1968) syntetiserte for eksempel forbindelsen 1-[2-(4-piperidyl)etyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin som et mulig antikrampemiddel og som et kardiovaskulært middel. Også Baranov et al., Chem. Abs. 85, 94362 (1976) har rapportert flere 2-oksoimidazo[4,5-*c*]kinoliner, og Berenyi et al., J. Heterocyclic Chem. 18, 1537-1540 (1981) har rapportert visse 2-oksoimidazo[4,5-*c*]kinoliner.

Man har senere funnet at visse 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-aminer og deres 1- og 2-substituerte derivater kan brukes som antivirumidler, så som bronkodilatorer og som immunmodulatorer. Disse er blant annet beskrevet i U.S. patene nr. 4 689 338; 4 689 348; 4 929 624; 5 037 986; 5 268 376; 5 346 905; og 5 389 640 som alle her inngår som referanser.

Det er fortsatt interesse for imidazokinolinringsystemet. Således beskriver for eksempel EP 894 797 imidazokinolintypeforbindelser som har en amidholdig substituent i 1-stillingen. Beskrivelsen i dette patentet angir at de aktive forbindelsene i denne serien krever en terminal aminsubstituent som kan være inkorporert i en heterosyklisk ring. Som et annet eksempel beskriver WO 00/09506 imidazopyridin og imidazokinolinforbindelser som har en amid- eller ureaholdig substituent i 1-stillingen. Forbindelsene som er beskrevet i denne publikasjonen er angitt som nyttige, inneholder en 1-substituent hvor amidet eller ureanitrogenet er en del av en heterosyklisk ring. Til tross for disse forsøk på å identifisere forbindelser som kan brukes for å modifisere immunreaksjoner, så er det et kontinuerlig behov for forbindelser som har evnen til å modulere immunreaksjonen, ved induksjon av cytokinbiosyntesen eller andre mekanismer.

Det er derfor en hensikt å tilveiebringe nye forbindelser som har evnen til å modulere immunreaksjonen. Denne hensikt er oppnådd med foreliggende oppfinnelse, kjennetegnet ved det som fremgår av de vedlagte krav.

Foreliggende søker har funnet forbindelser som kan brukes for å inducere cytokinbiosyntese i dyr. Foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer følgelig imidazokinolin og tetrahydroimidazokinolinforbindelser med formel (I)



(I)

5. hvor  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  er som definert i det etterfølgende. Oppfinnelsen tilveiebringer også farmasøytiske sammensetninger som inneholder forbindelser med formel (Ia), hvor forbindelsene har den samme generelle strukturformel som angitt for forbindelsen (I) ovenfor.

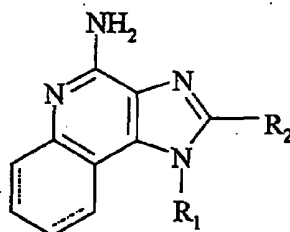
10 Forbindelsene med formlene (I) og (Ia) kan brukes for å modifisere immunreaksjoner, på grunn av deres evne til å inducere cytokinbiosyntese, og ellers modulere immunreaksjonen når administreres til dyr. Dette gjør at forbindelsene kan brukes for behandling av en rekke forskjellige tilstander, for eksempel virusykdommer og tumorer som reagerer på forandringer av immunreaksjonen.

15 Oppfinnelsen tilveiebringer videre farmasøytiske sammensetninger som inneholder en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller (Ia), fremgangsmåter for å inducere cytokinbiosyntese i et dyr, behandle en virusinfeksjon i et dyr og/eller behandle en neoplastisk sykdom i et dyr ved å administrere dyret en forbindelse med formel (I) eller (Ia).

20 I tillegg er det tilveiebrakt fremgangsmåter for å syntetisere forbindelsene ifølge oppfinnelsen foruten mellomprodukter som kan brukes i syntesen av disse forbindelsene.

Som nevnt tidligere har man funnet at visse forbindelser inducerer cytokinbiosyntese i dyr. Slike forbindelser er representert ved formel (I) og (Ia) nedenfor.

25 Oppfinnelsen tilveiebringer følgelig forbindelser med formel (I):



(I)

hvor bindingene representert ved stiplede linjer er tilstede eller fraværende;

$R_1$  er -alkyl-NR<sub>3</sub>-CY-NR<sub>5</sub>-X-R<sub>4</sub> hvor

Y er =O eller =S;

5 X er en binding, -CO- eller -SO<sub>2</sub>-;

$R_4$  er fenyl, naftyl, fenyl-C<sub>1-4</sub> alkyl, pyridyl, C<sub>1-10</sub> alkyl, C<sub>3-7</sub> sykloalkyl, adamatyl eller C<sub>2-10</sub> alkenyl, som hver og en kan være usubstituert eller substituert med en eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av:

- C<sub>1-6</sub> alkyl;
- 10 - fenyl;
- O-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- O-(alkyl)<sub>0-1</sub>-fenyl;
- CO-O-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- CO-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- 15 - S(O)<sub>0-2</sub>- C<sub>1-6</sub> alkyl;
- (alkyl)<sub>0-1</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>;
- halogen;
- halo C<sub>1-6</sub> alkyl;
- NO<sub>2</sub>; og
- 20 - CN;

R<sub>2</sub> er valgt fra gruppen bestående av:

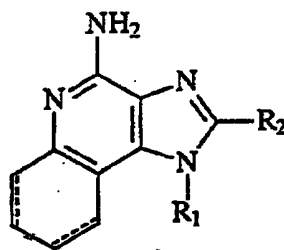
- hydrogen;
- C<sub>1-6</sub> alkyl;
- fenyl;
- 5 - C<sub>1-6</sub> alkyl-O-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- og
- C<sub>1-6</sub> alkyl substituert med C<sub>1-6</sub> alkoksyfenyl;

og hver R<sub>3</sub> uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C<sub>1</sub> alkyl; og

- 10 R<sub>5</sub> er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C<sub>1</sub>alkyl, eller R<sub>4</sub> og R<sub>5</sub> kan kombinert danne en heterosyklisk ring valgt fra morfolino og pyrrolidino;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse.

Oppfinnelsen tilveiebringer også farmasøytiske sammensetninger som innbefatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (Ia):



(Ia)

15

hvor

R<sub>1</sub> er -C<sub>1-6</sub> alkyl-NR<sub>3</sub>-CO-O-R<sub>4</sub>,

R<sub>4</sub> er fenyl, naftyl, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkyl eller sykloheksyl, som hver og en kan være usubstituert eller substituert med en eller flere av:

- 20 - C<sub>1-6</sub> alkyl;

R<sub>2</sub> er valgt fra gruppen bestående av:

- hydrogen;

- C<sub>1-6</sub> alkyl;
- fenyl;
- C<sub>1-6</sub> alkyl-O-C<sub>1-6</sub> alkyl; og

5 R<sub>3</sub> er hydrogen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.

Oppfinnelsen tilveiebringer også anvendelse av forbindelsen med formel I til å fremstille et legemiddel for å inducere cytokinbiosyntese og behandle virussykdom eller cytoplastisk sykdom i et dyr.

#### Fremstilling av forbindelsene

10 Imidazokinolinene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved hjelp av reaksjonsskjema I hvor R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> er som definert ovenfor.

I trinn (1) i reaksjonsskjema I, blir et 4-klor-3-nitrokinolin med formel II reagert med et amin med formel R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub>, hvor R<sub>1</sub> er som definert ovenfor, noe som gir et 3-nitrokinolin-4-amin med formel III. Reaksjonen kan utføres ved å tilsette aminet til  
15 en løsning av en forbindelse med formel II i et egnet løsemiddel, for eksempel kloroform eller diklormetan, eventuelt under oppvarming. Mange kinoliner med formel II er kjente forbindelser (se for eksempel U.S. patent 4 689 338 og de referanser som der er angitt).

I trinn (2) i reaksjonsskjema I, blir et 3-nitrokinolin-4-amin med formel III  
20 redusert, noe som gir et kinolin-3,4-diamin med formel IV. Reduksjonen bør fortrinnsvis utføres ved å bruke en vanlig heterogen hydrogeneringskatalysator, så som platina på karbon eller palladium på karbon. Reaksjonen kan hensiktsmessig utføres i et Parr-apparat med et egnet løsemiddel, så som isopropylalkohol eller toluen.

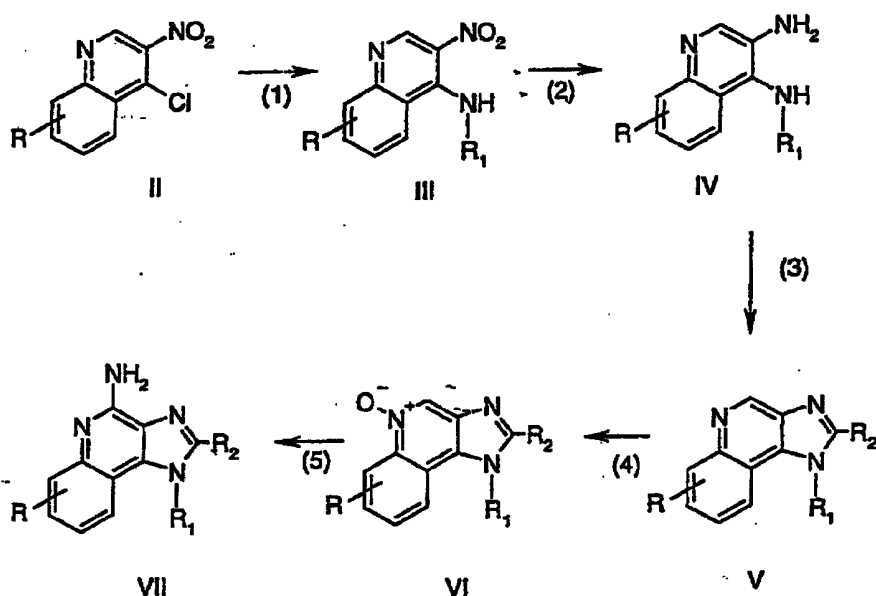
25 I trinn (3) i reaksjonsskjema I blir et kinolin-3,4-diamin med formel IV reagert med en karboksylsyre eller en ekvivalent av denne, noe som gir et 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin med formel V. Egnede ekvivalenter til karboksylsyren innbefatter syrehalogenider, ortoestere og 1,1-dialkoksyalkylalkanoater. Karboksylsyren eller dens ekvivalent velges slik at den vil gi den forønskede R<sub>2</sub>-substituenten i en  
30 forbindelse med formel V. For eksempel vil trietylortoformat gi en forbindelse hvor R<sub>2</sub> er hydrogen, mens trietylortoacetat vil gi en forbindelse hvor R<sub>2</sub> er metyl. Reaksjonen kan utføres i fravær av løsemiddel, eller i et inert løsemiddel så som toluen. Reaksjonen utføres med tilstrekkelig oppvarming til å drive av eventuell alkohol eller vann som dannes som et biprodukt ved reaksjonen.

I trinn (4) i reaksjonsskjema I, blir et 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin med formel V oksidert, noe som gir et 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-5*N*-oksid med formel VI, ved å bruke et vanlig oksidasjonsmiddel som er i stand til å danne *N*-oksider. Foretrukne reaksjonsbetingelser innbefatter å reagere en løsning av forbindelsen med formel V i kloroform med 3-klorperoksybenzoylsyre ved romtemperaturbetingelser.

I trinn (5) i reaksjonsskjema I blir et 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-5*N*-oksid med formel VI aminert til et 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin med formel VII, som er en variant av forbindelsen med formel I. Trinn (5) innbefatter (i) en reaksjon mellom en forbindelse med formel VI med et asyleringsmiddel, og så (ii) reagere produktet med et amineringsmiddel. Del (i) av trinn (5) innbefatter å reagere et *N*-oksid med formel VI med et asyleringsmiddel. Egnede asyleringsmidler innbefatter alkyl- eller arylsulfonylklorider (for eksempel benzensulfonylklorid, metansulfonylklorid, *p*-toluensulfonylklorid). Arylsulfonylklorider er foretrukne. *Para*-toluensulfonylklorid er mest foretrukket. Del (ii) av trinn (5) innbefatter å reagere produktet fra del (i) med et overskudd av et amineringsmiddel. Egnede amineringsmidler innbefatter ammoniakk (for eksempel i form av ammoniumhydroksid) og ammoniumsalter (for eksempel ammoniumkarbonat, ammoniumbikarbonat eller ammoniumfosfat). Ammoniumhydroksid er foretrukket. Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved å løse *N*-oksidet med formel VI i et inert løsemiddel så som diklormetan, hvoretter amineringsmiddelet tilsettes løsningen hvoretter asyleringsmiddelet langsomt tilsettes. Produktet eller dets farmasøytisk akseptable salt kan isoleres på vanlig kjent måte.

Alternativt kan trinn (5) utføres ved å (i) reagere et *N*-oksid med formel VI med et isocyanat og så (ii) hydrolysere produktet. Del (i) innbefatter å reagere *N*-oksidet med et isocyanat hvor isocyanatgruppen er bundet til en karbonylgruppe. Foretrukne isocyanater innbefatter trikloracetylisocyanat og aroylisocyanater så som benzoylisocyanat. Reaksjonen mellom isocyanatet og *N*-oksidet utføres under i alt vesentlig vandige betingelser ved å tilsette isocyanatet til en løsning av *N*-oksidet i et inert løsemiddel, så som kloroform eller diklormetan. Del (ii) innbefatter en hydrolyse av produktet fra del (i). Hydrolysen kan utføres ved hjelp av vanlige kjente fremgangsmåter så som oppvarming i nærvær av vann eller en lavere alkanol, eventuelt i nærvær av en katalysator, for eksempel et alkalimetallhydroksid eller lavere alkoksid.

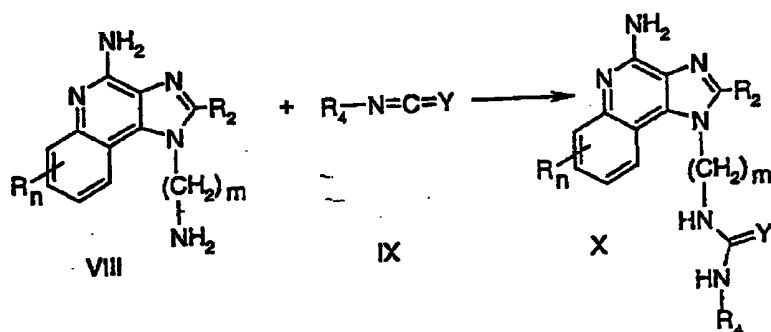
## Reaksjonsskjema I



Forbindelser ifølge oppfinnelsen hvor  $R_1$ -substituenten inneholder en urea eller en tiourea kan også fremstilles som angitt i reaksjonsskjema II, hvor  $R$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  og  $n$  er som definert ovenfor, og  $Y$  er O eller S, og  $m$  er et tall fra 1 til 20.

I reaksjonsskjema II blir et aminoalkylsubstituerende 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin med formel VIII reagert med et isocyanat eller tioisocyanat med formel IX, noe som gir en forbindelse med formel X som er en variant av forbindelsen med formel I. Reaksjonen kan utføres ved å tilsette en løsning av (tio)isocyanatet i et egnet løsemiddel så som diklormetan, til en løsning av en forbindelse med formel VIII, eventuelt ved en redusert temperatur. Mange 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-aminer med formel VIII er kjente forbindelser (se for eksempel U.S. patent 6 069 149 (Nanba)), mens andre lett kan fremstilles ved hjelp av kjente syntesemetoder. Mange isocyanater og tioisocyanater med formel IX er kommersielt tilgjengelige, mens andre lett kan fremstilles ved hjelp av kjente syntesemetoder. Produktet eller et av dets farmasøytisk akseptable salter kan isoleres ved å bruke vanlige kjente fremgangsmåter.

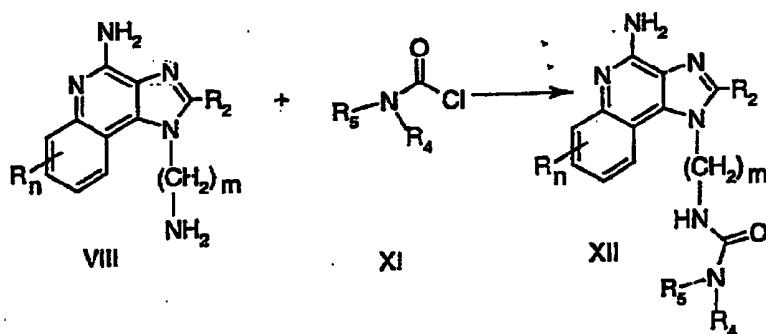
## Reaksjonsskjema II



- 5 Forbindelser ifølge oppfinnelsen hvor  $R_1$ -substituenten inneholder en ureagruppe kan også fremstilles som angitt i reaksjonsskjema III, hvor  $R$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  og  $n$  er som definert ovenfor, og  $m$  er et tall fra 1 til 20.

- I reaksjonsskjema III blir et aminoalkylsubstituert 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin med formel VIII reagert med et karbamoylklorid med formel XI, noe som gir
- 10 en forbindelse med formel XII som er en variant av forbindelsen med formel I. Reaksjonen kan utføres ved å tilsette en løsning av karbamoylkloridet i et egnet løsemiddel, for eksempel pyridin, til en løsning av forbindelsen med formel VIII ved romtemperatur. Enkelte karbamoylklorider med formel XI er kommersielt tilgjengelige, mens andre lett kan fremstilles ved å bruke kjente syntesemetoder.
- 15 Produktet eller dets farmasøytisk akseptable salt kan isoleres ved å bruke vanlige kjente fremgangsmåter.

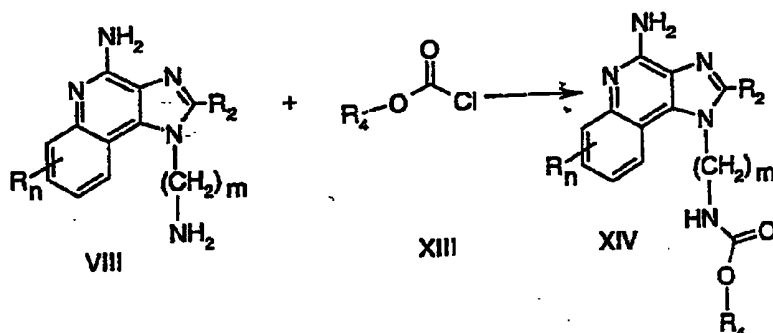
## Reaksjonsskjema III



Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse hvor  $R_1$ -substituenten inneholder er karbamat kan fremstilles som angitt i reaksjonsskjema IV, hvor  $R$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $n$  og  $m$  er som definert ovenfor.

- 5 I reaksjonsskjema IV blir et aminoalkylsubstituert *1H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin med formel VIII reagert med et klorformat med formel XIII, som gir en forbindelse med formel XIV som er en variant av forbindelsen med formel Ia. Reaksjonen kan utføres ved å tilsette en løsning av klorformatet i et egnet løsemiddel, så som diklormetan eller pyridin, til en løsning av en forbindelse med formel VIII, eventuelt ved en redusert temperatur. Mange klorformater med formel 10 XIII er kommersielt tilgjengelige, mens andre lett kan fremstilles ved å bruke kjente syntesemetoder. Produktet eller et av dets farmasøytisk akseptable salter kan isoleres ved å bruke vanlige kjente fremgangsmåter.

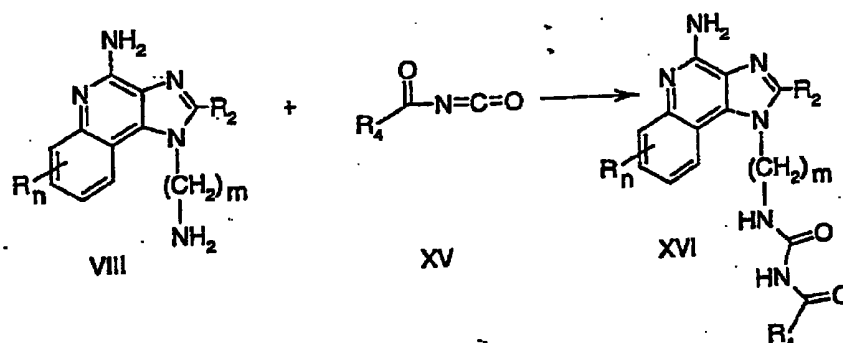
Reaksjonsskjema IV



- 15 Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse hvor  $R_1$ -substituenten inneholder en asy lureagruppe kan også fremstilles ved hjelp av reaksjonsskjema V, hvor  $R$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $n$  og  $m$  er som definert ovenfor.

- 20 I reaksjonsskjema V blir et aminoalkylsubstituert *1H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin med formel VIII reagert med et asy lisocyanat med formel XV, noe som gir en forbindelse med formel XVI, som er en variant av forbindelsen med formel I. Reaksjonen kan utføres ved å tilsette en løsning av asy lisocyanatet i et egnet løsemiddel, så som diklormetan, til en løsning av forbindelsen med formel VIII ved en redusert temperatur. Enkelte asy lisocyanater med formel XV er kommersielt tilgjengelige, mens andre lett kan fremstilles ved å bruke kjente syntesemetoder. 25 Produktet eller dets farmasøytisk akseptable salter kan deretter isoleres ved hjelp av vanlige kjente fremgangsmåter.

## Reaksjonsskjema V

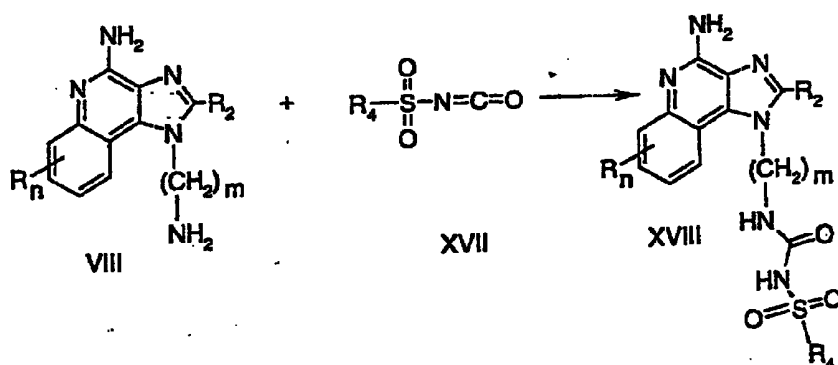


Forbindelser ifølge oppfinnelsen hvor  $R_1$ -substituenten inneholder en  
 sylfonylureagruppe kan også fremstilles som angitt i reaksjonsskjema VI, hvor R,  
 5  $R_2$ ,  $R_4$ , n og m er som definert ovenfor.

I reaksjonsskjema VI blir et aminoalkylsubstituert 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-  
 amin med formel VIII reagert med et sylfonylisocyanat med formel XVII, noe som  
 gir en forbindelse med formel XVIII, som er en variant av forbindelsen med formel  
 I. Reaksjonen kan utføres ved å tilsette en løsning av sulfonylisocyanatet i et egnet  
 10 løsemiddel, for eksempel diklormetan, til en løsning av en forbindelse med formel  
 VIII, eventuelt ved redusert temperatur. Enkelte sulfonylisocyanater med formel  
 XVII er kommersielt tilgjengelige, mens andre lett kan fremstilles ved hjelp av  
 kjente syntesemetoder. Produktet eller et av dets farmasøytisk akseptable salter kan  
 så isoleres ved å bruke vanlige kjente fremgangsmåter.

15

## Reaksjonsskjema VI

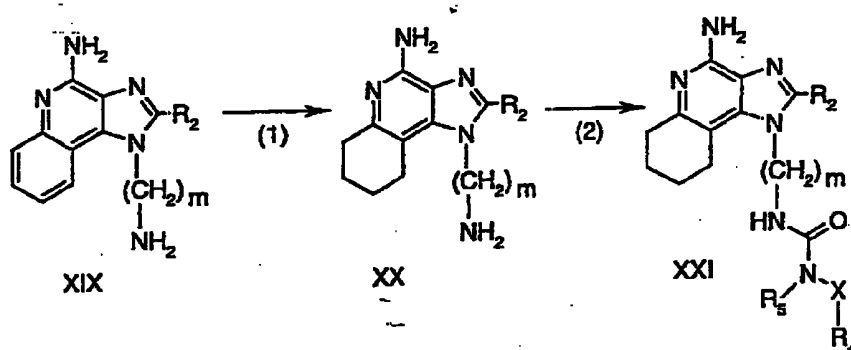


Tetrahydroimidazokinoliner ifølge oppfinnelsen kan fremstilles som vist i reaksjonsskjema VII, hvor  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $X$ ,  $Y$  og  $m$  er som definert ovenfor.

I trinn (1) i reaksjonsskjema VII blir et aminoalkylsubstituert 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin med formel XIX redusert til et aminoalkylsubstituert 6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin med formel XX. Reaksjonen blir fortrinnsvis utført ved å suspendere eller løse forbindelsen med formel XIX i trifluoreddiksyre, tilsette en katalytisk mengde av platina (IV) oksid, og deretter underkaste blandingen et hydrogentrykk. Reaksjonen kan hensiktsmessig utføres i et Parr-apparat. Produktet eller et av dets salter kan lett isoleres ved hjelp av vanlige kjente fremgangsmåter.

Trinn (2) i reaksjonsskjema VII kan utføres ved å bruke de fremgangsmåter som er beskrevet i reaksjonsskjemaene II, III, IV, V og VI, noe som gir en forbindelse med formel XXI som er en variant av forbindelsen med formel I.

#### Reaksjonsskjema VII



15

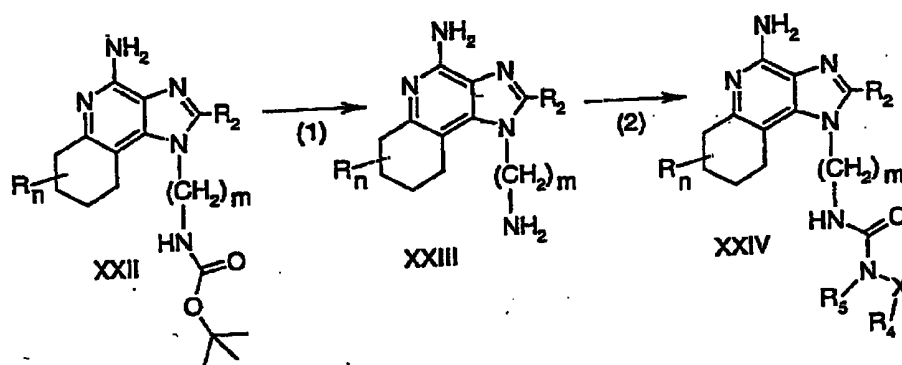
Tetrahydroimidazokinoliner ifølge oppfinnelsen kan også fremstilles ved hjelp av reaksjonsskjema VIII, hvor  $R$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $n$  og  $m$  er som definert ovenfor.

I trinn (1) i reaksjonsskjema VIII blir et aminoalkylsubstituert 6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolinyl *tert*-butylkarbamater med formel XXII hydrolysert til et aminoalkylsubstituert 6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin med formel XXIII. Reaksjonen kan utføres ved å løse forbindelsen med formel XXII i en blanding av trifluoreddiksyre og acetonitril og deretter røre reaksjonsblandingen ved romtemperatur. Alternativt kan forbindelsen med formel XXII blandes med fortynnet saltsyre og deretter oppvarmes i et dampbad. Tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolinyl *tert*-butylkarbamater med formel XXII kan fremstilles ved hjelp av de

syntesemetoder som er beskrevet i U.S. patent 5 352 784 (Nikolaides). Produktet eller et salt av dette kan isoleres ved hjelp av vanlige kjente fremgangsmåter.

Trinn (2) i reaksjonsskjema VIII kan utføres ved hjelp av de fremgangsmåter som er beskrevet i reaksjonsskjemaene II, III, IV, V og VI, noe som gir en forbindelse med formel XXIV som er en variant av forbindelsen med formel I.

Reaksjonsskjema VIII



Enkelte forbindelser med formel I kan lett fremstilles fra andre forbindelser med formel I. For eksempel kan forbindelser hvor  $R_4$ -substituenten inneholder en kloralkylgruppe reageres med et amin, noe som gir en  $R_4$ -substituent som er substituert med en sekundær eller en tertiær aminogruppe; og forbindelser hvor  $R_4$ -substituenten inneholder en nitrogruppe kan reduseres til en forbindelse hvor  $R_4$ -substituenten inneholder et primært amin.

Slik de brukes her, innbefatter begrepene "alkyl", "alkenyl", "alkynyl" og prefikset "-alk" både rette og grene grupper og sykliske grupper, for eksempel sykloalkyl og sykloalkenyl. Hvis intet annet er angitt, inneholder disse gruppene fra 1 til 20 karbonatomer, mens alkenyl- og alkynylgruppene inneholder fra 2 til 20 karbonatomer. Foretrukne grupper har totalt opp til 10 karbonatomer. Sykliske grupper kan være monosykliske eller polysykliske, og har fortrinnsvis fra 3 til 10 ringkarbonatomer. Eksempler på sykliske grupper innbefatter syklopropyl, syklopentyl, sykloheksyl og adamantyl.

Begrepet "halogenalkyl" innbefatter grupper som er substituert med en eller flere halogenatomer, og heri inngår grupper hvor alle tilgjengelige hydrogenatomer er erstattet med halogenatomer. Dette er også tilfellet med grupper som innbefatter prefikset "halogenalk-". Eksempler på egnede halogenalkylgrupper er klormetyl, trifluormetyl og lignende.

Begrepet "aryl" slik det brukes her, innbefatter karbonykliske aromatiske ringer eller ringsystemer. Eksempler på arylgrupper innbefatter fenyl, naftyl, bifenyl,

flourenyl og indenyl. Begrepet "heteroaryl" innbefatter aromatiske ringer eller ringsystemer som inneholder minst ett ringheteroatom (for eksempel O, S, N). Egnede heteroarylgrupper innbefatter furyl, tienyl, pyridyl, kinolinyl, tetrazolyl, imidazo, pyrazolo, oksazolo, tiazolo og lignende.

- 5 "Heterosyklyl" innbefatter ikke-aromatiske ringer eller ringsystemer som inneholder minst ett ringheteroatom (for eksempel O, S, N). Eksempler på heterosykliske grupper innbefatter pyrrolidinyl, tetrahydrofuranlyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperidinyl, piperazinyl, tiazolidinyl, imidazolidinyl og lignende.

Hvis intet annet er angitt, indikerer begrepene "substituert aryl", "substituert heteroaryl" og "substituert heterosyklyl" at de angjeldende ringer eller ringsystemer er ytterligere substituert med en eller flere substituent, uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkoksy, alkyltio, hydroksyl, halogen, halogenalkyl, halogenalkylkarbonyl, halogenalkoksy (for eksempel trifluormetoksy), nitro, alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterosyklyl, heterosykloalkyl, nitril, alkoksykarbonyl, alkanoyloksy, alkanoyltio og i forbindelse med heterosyklyl, okso.

I de strukturformler som er angitt for forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, så er visse bindinger angitt med stiplede linjer. Disse linjene betyr at de bindinger som er angitt med disse stiplede linjene kan være tilstede eller fraværende. Således kan forbindelser med formel I enten være imidazokinolinforbindelser eller tetrahydroimidazokinolinforbindelser.

Foreliggende oppfinnelse innbefatter de forbindelser som her er beskrevet, i enhver av deres farmasøytisk akseptable former, heri inngår isomerer så som diastomerer og enantiomerer, salter, solvater, polymorfer og lignende.

#### Farmasøytiske sammensetninger og biologisk aktivitet

Farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.

30 Med begrepet "en terapeutisk effektiv mengde" forstås en mengde av forbindelsen som er tilstrekkelig til å indusere eller frembringe en terapeutisk effekt, så som en cytokininduksjon, antitumoraktivitet og/eller antiviralaktivitet. Skjønt den nøyaktige mengden av den aktive forbindelsen som brukes i en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse vil variere ifølge faktorer som er velkjente for fagfolk innen den farmasøytiske industri, så som de fysiske og kjemiske egenskaper for forbindelsen, så vel som type av bærer og det påtenkte doseringsregime, så er det forventet at sammensetninger ifølge foreliggende

oppfinnelse vil inneholde tilstrekkelig av den aktive bestanddelen til å gi en dose fra ca 100 ng/kg kroppsvekt til ca 50 mg/kg, fortrinnsvis ca 10 µg/kg til ca 5 mg/kg av forbindelsen. Man kan bruke enhver vanlig kjent doseringsform, så som tabletter, drops, parenterale preparater, siruper, kremer, salver, aerosole preparater, transdermale plasteryer, plasteryer for slimhinner og lignende.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres som et enkelt terapeutisk middel i et behandlingsregime, eller forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres i kombinasjon med en eller flere andre aktive midler, for eksempel ytterligere immunreaksjonsmodifiserende forbindelser, antivirustoffer, antibiotika og så videre.

Det har vist seg at forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse induserer produksjonen av visse cytokiner i eksperimenter som er utført som beskrevet i det etterfølgende tester. Disse resultatene indikerer at forbindelsene kan brukes som immunreaksjonsmodifiserende forbindelser som kan modulere eller regulere immunreaksjonen på en rekke forskjellige måter, noe som gjør dem fordelaktige for behandling av en rekke forskjellige lidelser og sykdommer.

Cytokiner som eventuelt kan induseres ved å administrere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter generelt interferon (IFN) og/eller tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) så vel som visse interleukiner (IL). Cytokiner hvis biosyntese kan induseres ved forbindelser ifølge oppfinnelsen innbefatter IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, 6, 10 og 12 og en rekke andre cytokiner. Blant andre effekter hemmer cytokiner virusproduksjon og tumorcellevekst, noe som gjør at forbindelsene kan brukes ved behandlingen av tumorer og virussykdommer.

I tillegg til evnen til å indusere produksjonen av cytokiner, så påvirker forbindelsene ifølge oppfinnelsen også andre aspekter av det naturlige immunforsvaret. For eksempel kan naturlig drepecelleaktivitet stimuleres, en effekt som eventuelt kan skyldes cytokininduksjon. Forbindelsene kan også være aktive makrofager, som igjen stimulerer utskillelsen av nitrogenoksid og produksjonen av ytterligere cytokiner. Videre kan forbindelsene frembringe en oppformering og en differensiering av B-lymfocytter.

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse har også en effekt på den ervervede immunreaksjonen. Skjønt det for eksempel ikke er antatt at det er noen direkte effekt på T-celler eller direkte induksjon av T-cellecytokiner, så vil produksjonen av T-hjelpetype 1 (Th1) cytokin IFN- $\gamma$  bli indusert indirekte og produksjonen av T-hjelpetype 2 (Th2) cytokinene IL-4, IL-5 og IL-13 bli inhibert ved administrering av forbindelsene. Denne aktiviteten betyr at forbindelsene kan brukes ved behandlingen av sykdommer hvor det er ønskelig med en oppregulering av Th1-

reaksjonen og/eller nedreguleringen av Th2-reaksjonen. På bakgrunn av at forbindelsene med formel Ia har evne til å hemme Th2-immunreaksjonen, kan man forvente at forbindelsene kan brukes ved behandling av tilstander som er assosiert med en overstimulering av en Th2-reaksjon, så som atopiske sykdommer, atopisk dermatitt, astma, allergi, allergisk rhinitt, systemisk lupus erytematose; som 5 adjutant i vaksiner for cellekontrollert immunitet, og eventuelt også som en behandling for tilbakevendende soppsykdommer, periodontitis og klamydia.

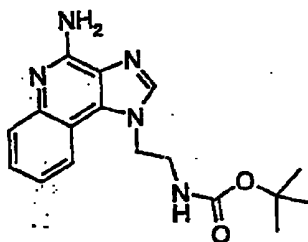
De modifierende effekter forbindelsene har på immunreaksjonen gjør at de kan brukes for behandling av en rekke forskjellige tilstander. På grunn av deres evne til 10 å indusere produksjonen av cytokiner så som IFN- $\alpha$  og/eller TNF- $\alpha$  og IL-12, er forbindelsene spesielt fordelaktige ved behandling av virussykdommer og tumorer. Denne immunmodulerende aktiviteten antyder at forbindelser ifølge oppfinnelsen kan brukes ved behandling av sykdommer som for eksempel, men ikke begrenset til, virussykdommer og heri inngår kjønnsvorter, vanlige vorter, plantarvorter, 15 hepatitt B, hepatitt C, herpes simpleks type I og type II, molluscum contagiosum, HIV, CMV, VZV, intraepitelisk neoplasia så som cervical intraepitelisk neoplasia; humant papillomavirus (HPV) og assosierte neoplasier; soppsykdommer som for eksempel candida, aspergillus og kryptococcal meningitt; neoplastiske sykdommer, for eksempel basalt cellegliom, hårcelleleukemi, Kaposi sarcom, 20 nyrecellegliom, skvamøst cellegliom, myelogen leukemi, multippelt myelom, melanom, ikke-Hodgkinsons lymfom, kutant T-cellelymfom og andre typer av cancer; parasittiske sykdommer så som pneumocystis carinii, kryptosporidiose, histoplasmose, toksoplasmose, trypanosominfeksjon og leishmaniasis; foruten bakterieinfeksjoner så som tuberkulose og mycobacterium 25 avium. Ytterligere sykdommer og tilstander som kan behandles ved å bruke forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter eksem; eosinofili; essensiell trombocytomi; spedalskhet; multippel sklerose; Ommens syndrom; diskoid lupus; Bowens sykdom; Bowenoid papulose; og for å bedre og stimulere helingen av sår, heri inngår kroniske sår.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgelig en anvendelse til å fremstille et legemiddel for å indusere cytokinbiosyntese i et dyr. Legemiddelet eller den farmasøytiske sammensetningen inneholdene en farmasøytisk effektiv mengde av en forbindelse med formel Ia. En effektiv mengde av en forbindelse for å indusere cytokinbiosyntese er en i denne sammenheng en tilstrekkelig mengde til å få en 35 eller flere celletyper, så som monocytter, makrofager, dendritiske celler og B-celler, til å produsere en mengde av ett eller flere cytokiner, for eksempel IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, 6, 10 og 12 som går ut over bakgrunnsnivået for slike cytokiner. Den nøyaktige mengden vil variere alt etter faktorer som er velkjente innenfor den medisinske vitenskapen, men det forventet at dosen bør ligge mellom 100 ng/kg

- kroppsvikt til ca 50 mg/kg, fortrinnsvis ca 10 µg/kg til ca 5 mg/kg. Den effektive mengden for å behandle eller å hemme en virusinfeksjon i denne sammenheng er en mengde som vil gi en reduksjon av en eller flere av manifestasjonene for virusinfeksjonen, så som virussår, virusbelastning, hastighet med hensyn til virusproduksjon og mortalitet, sammenlignet med ubehandlede kontroller. En effektiv mengde for å behandle en neoplastisk tilstand, er i denne sammenheng en mengde som vil gi en reduksjon av tumorstørrelse eller i antall tumorerfoki. Igjen vil den presise mengden variere, men det er forventet at dosen ligger mellom 100 mg/kg til ca 50 mg/kg, fortrinnsvis ca 10 mg/kg til ca 5 mg/kg.
- 10 Oppfinnelsen er ytterligere illustrert ved hjelp av de følgende eksempler som utelukkende er angitt for illustrerende formål.

#### Eksempel 1

*Tert*-butyl N-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)etyl]karbammat



15

#### Del A

- Trietylamin (66,8 g, 0,33 mol) ble tilsatt en løsning av *tert*-butyl N-(2-aminoetyl)karbammat (55,0 g, 0,34 mol) i 500 ml vannfri diklormetan. 4-klor-3-nitrokinolin (68,2 g, 0,33 mol) ble langsomt tilsatt, og en eksoterm reaksjon utviklet seg. Reaksjonsblandingen ble rørt og hensatt ved romtemperatur over natten. Det resulterende bunnfall ble frafiltrert og ga et gult fast stoff. Filtratet ble vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat og så konsentrert i vakuum. Den gjenværende resten ble utført med heksan og filtrert, noe som ga et ytterligere produkt i form av et gult fast stoff. De to utbyttene ble slått sammen, og dette ga 101 g av *tert*-butyl N-[2-(3-nitrokinolin-4-yl)aminoetyl]karbammat som et gult fast stoff, smeltepunkt 157-158°C.

#### Del B

Platina på karbon (1 g av 10%) og 2 g natriumsulfat ble tilsatt en suspensjon av *tert*-butyl N-[2-(3-nitrokinolin-4-yl)aminoetyl]karbammat (100 g, 0,30 mol) i 500 ml

toluen. Blandingen ble plassert i en hydrogenatmosfære ved  $3,4 \times 10^4$  pascal i et Parr-apparat ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble så filtrert. Filtratet ble konsentrert, og dette ga 73 g *tert*-butyl N-[2-(3-aminokinolin-4-yl)aminoetyl]karbammat som en mørk gylden olje.

### 5 Del C

Trietylortoformat (11,3 g, 73,4 mmol) ble tilsatt en løsning av *tert*-butyl N-[2-(3-aminokinolin-4-yl)aminoetyl]karbammat (21 g, 69,4 mmol) i 250 ml vannfri toluen. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløp i 5 timer og så hensatt for langsom avkjøling til romtemperatur. Det resulterende bunnfallet ble frafiltrert og tørket, noe som ga 17,6 g *tert*-butyl N-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)etyl]karbammat som et lysebrunt fast stoff, smeltepunkt 154-155°C.

### Del D

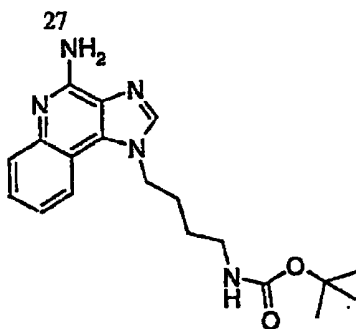
3-klorperoksybenzosyre (17,4 g, 60,6 mmol) ble i små porsjoner tilsatt en løsning av *tert*-butyl N-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)etyl]karbammat (17,2 g, 55,1 mmol) i 250 ml kloroform. Reaksjonsblandingen ble holdt ved romtemperatur over natten, hvoretter reaksjonen ble stoppet med 5% natriumkarbonatopløsning. Lagene ble skilt. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert i vakuum, noe som ga 15,0 g av 1-[2-(*tert*-butylkarbamyl)etyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-5*N*-oksid som et hvitt fast stoff, smeltepunkt 213-215°C.

### 20 Del E

Trikloracetylisocyanat (9,5 g, 50,2 mmol) ble langsomt tilsatt en rørt løsning av 1-[2-(*tert*-butylkarbamyl)etyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-5*N*-oksid (15,0 g, 45,7 mmol) i 200 ml kloroform. Etter 2 timer ble reaksjonen stoppet med 100 ml konsentrert ammoniumhydroksid. 100 ml vann ble tilsatt, og lagene ble skilt. Det vandige laget ble ekstrahert med kloroform. De organiske lagene ble slått sammen, tørket over magnesiumsulfat og så konsentrert under vakuum til et hvitt fast stoff. Dette produktet ble utrørt i varm metylacetat og deretter filtrert, noe som ga *tert*-butyl N-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)etyl]karbammat som et hvitt fast stoff, smeltepunkt 215°C.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,13 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,44 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,23 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,06 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,56 (bred s, 2H), 4,63 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,43 (q,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 1,32 (s, 9H); MS (EI)  $m/e$  327,1696 (327,1695 beregnet for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ ).

## Eksempel 2

*Tert*-butyl N-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbamat

5 Del A

Ved å bruke den generelle fremgangsmåten som er beskrevet i eksempel 1 del A, ble *tert*-butyl N-(4-aminobutyl)karbamat (2540 g, 1,35 mol) reagert med 4-klor-3-nitrokinolinhydroklorid (331 g, 1,35 mmol), noe som ga 486 g *tert*-butyl N-[4-[(3-nitrokinolin-4-yl)amino]butyl]karbamat som et gult fast stoff. Analyse: Beregnet for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: %C, 59,99; %H, 6,71; %N, 15,55; funnet: %C, 59,68; %H, 6,59; %N, 15,74.

Del B

Ved å bruke den generelle fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1 del B, ble *tert*-butyl N-[4-[(3-nitrokinolin-4-yl)amino]butyl]karbamat hydrogenert, noe som ga 149 g *tert*-butyl N-[4-[(3-aminokinolin-4-yl)amino]butyl]karbamat som en mørk gylden gummi.

Del C

Ved å bruke den generelle fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1 del C, ble *tert*-butyl N-[4-[(3-aminokinolin-4-yl)amino]butyl]karbamat reagert med trietylorthoformat til et råprodukt. Dette ble avkrystallisert fra isopropylalkohol, og ga 84 g *tert*-butyl N-[4-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbamat som et krystallinsk fast stoff.

Del D

Ved å bruke den generelle fremgangsmåten fra eksempel 1 del D, ble *tert*-butyl N-[4-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbamat (84,0 g, 0,247 mol) oksidert, og

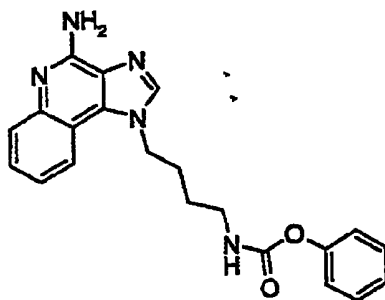
dette ga 87,9 g 1-[4-(*tert*-butylkarbamyl)butyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-5*N*-oksid som et gulgrønt skum.

### Del E

250 ml konsentrert ammoniumhydroksid ble tilsatt en kraftig rørt løsning av 1-[4-(*tert*-butylkarbamyl)butyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-5*N*-oksid (87,9 g, 0,247 mol) i 750 ml diklormetan. Tosylklorid (47,0 g, 0,247 mol) ble tilsatt i små porsjoner i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur over natten, og ble så filtrert for å fjerne et lysebrunt bunnfall. Filtratlagene ble skilt. Det vandige laget ble ekstrahert med 4 x 50 ml diklormetan. Diklormetanfraksjonene ble slått sammen, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert i vakuum, noe som ga et blekbrunt fast stoff. Dette ble omkrystallisert fra isopropylalkohol, og 75,7 g *tert*-butyl *N*-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbammat som et blekgult fast stoff, smeltepunkt 171-173°C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,60 (bred s, 2H), 4,59 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,83 (kvintett, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,42 (kvintett, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H). MS (EI) *m/e* 355,2001 (355,2008 beregnet for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>).

### Eksempel 3

20 Fenyl *N*-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbammat

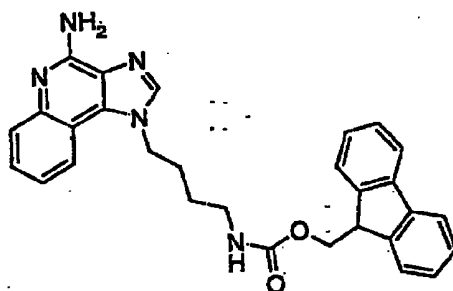


25 En løsning av 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (9,3 mg, 36 μ mol) i 10 ml diklormetan ble avkjølt til -5°C, og det ble så tilsatt en løsning av fenylklorformat (7 mg, 45 μmol) i 1,5 ml diklormetan samtidig som argon ble boblet inn i løsningen for å lette blandingen. Blandingen ble så hensatt for oppvarming til romtemperatur mens den ble kraftig rørt i 10 minutter. Aminometylpolystyren (ca 80 mg, 1 mekv/g, 100-200 mesh, Bachem) ble tilsatt for

å eliminere overskuddet av klorformat, hvoretter blandingen ble kokt under  
tilbakeløp og rørt kraftig i flere timer. Blandingen ble så kromatografert gjennom  
en kort søyle av silikagel med 10:1 diklormetan-metanol som elueringsmiddel, noe  
som ga et fast produkt. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 8,06 (d, J =  
7,6 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,0 Hz,  
1H), 7,34 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,00  
(d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,65 (bs, 2H), 4,64 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 (q, J = 6,0 Hz,  
2H), 1,92 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,52 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H). MS (APCI)  
m/e 376,15 (M+H).

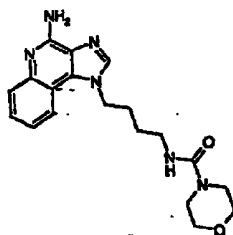
## Eksempel 4

9H-9-fluorenylmetyl N-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-yl)butyl]karbammat



En løsning av 1-(4-aminobutyl)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin (9,3 mg, 36 μ  
mol) i 10 ml diklormetan ble ved romtemperatur tilsatt 9-fluorenylmetylklorformat  
(8 mg, 30 μmol) som et fast stoff. Blandingen ble virvlet ved romtemperatur i ca 1  
minutt og ble da svakt uklar. Aminometylpolystyren (ca 90 mg, 0,64 mekv/g, 100-  
200 mesh, Bachem) ble tilsatt for å eliminere overskuddet av klorformat, og etter et  
par minutter ble filtrert gjennom en kort søyle av silikagel og eluert med 10:1  
diklormetan-metanol, noe som ga et fast produkt eller tittelforbindelsen som et fast  
stoff. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87  
(d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,3 Hz, 2H),  
7,30 (m, 4H), 7,15 (bs, 2H), 4,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,17  
(t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,03 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,84 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,45  
(kvintett, J = 7,0 Hz, 2H). MS (APCI) m/e 478,28 (M+H).

## Eksempel 5

N<sup>4</sup>-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-4-morfolinkarboksamid

5

4-morfolinkarbonylklorid (0,15 ml, 1,3 mmol) ble under røring tilsatt en løsning av 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (0,3 mg, 1,2 μmol) og 70 ml pyridin. Reaksjonsblandingen ble holdt på romtemperatur over natten.

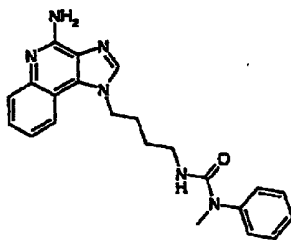
Løsemiddelet ble fjernet i vakuum, og resten ble rensset ved

10 flashkolonnekromatografi (silikagel, 9:1 diklormetan/etanol). De fraksjonene som inneholdt produktet ble slått sammen, vasket med mettet vandig natriumbikarbonat, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert, noe som ga 0,86 g N<sup>4</sup>-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-4-morfolinkarboksamid som et blekbrunt pulver, smeltepunkt 177,0-179,5°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

15 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,72 (bred s, 2H), 6,52 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,18 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,05 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,44 (m, 2H); MS (EI) m/e 368,1966 (368,1961 beregnet for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>).

## Eksempel 6

20

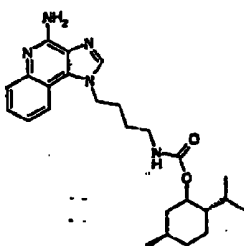
N<sup>1</sup>-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-*N*-fenylurea

Ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 5, ble 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin og *N*-metyl-*N*-fenylkarbamoylchlorid blandet, noe som ga *N*<sup>1</sup>-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-*N*-fenylurea som et blekbrunt pulver, smeltepunkt 87,0-88,0°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,45 (dt, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,18-7,09 (m, 3H), 6,62 (s, 2H), 5,95 (bred s, 1H), 4,59 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 1,82 (kvintett, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (kvintett, *J* = 7,2 Hz, 2H); MS (EI) *m/e* 388,2012 (388,2012 beregnet for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O).

10

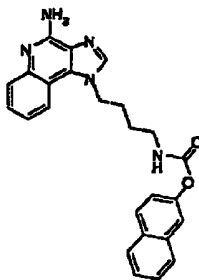
## Eksempel 7

(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-metylsykloheksyl *N*-[3-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbammat



(-)-mentylchlorformat (0,675 ml, 3,15 mmol) ble dråpevis tilsatt en rørt løsning av 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (0,80 g, 3,14 mmol) og 200 ml pyridin. Reaksjonsblandingen ble holdt på romtemperatur over natten. Løsemiddelet ble fjernet i vakuum, og resten ble rensset ved flashkolonnekromatografi (silikagel, 95:5 diklormetan/metanol). De fraksjoner som inneholdt produktet ble slått sammen, vasket med mettet vandig natriumbikarbonat, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert, noe som ga 0,32 g (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-metylsykloheksyl *N*-[3-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbammat som et blekbrunt pulver, smeltepunkt 84,0-86,0°C. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 156,5, 152,5, 145,3, 143,1, 131,9, 128,5, 127,0, 126,5, 121,5, 120,8, 115,2, 73,0, 47,2, 46,5, 41,7, 34,1, 31,2, 27,5, 26,8, 26,1, 23,4, 22,3, 20,8, 16,6; MS (EI) *m/e* 437,2797 (437,2791 beregnet for C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>).

## Eksempel 8

2-naftyl N-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbamat

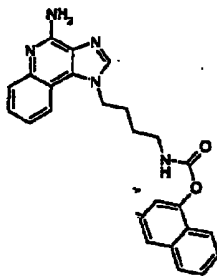
5

Ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 7, ble 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin og klormaursyre 2-naftylester blandet, noe som ga 2-naftyl N-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbamat som et hvitt pulver, smeltepunkt 154,0-155,0°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 4H), 7,64 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,56-7,43 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,61 (bred s, 2H), 4,65 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,14 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,56 (m, 2H); MS (EI) *m/e* 426,1927 (426,1930 beregnet for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>).

10

## Eksempel 9

15

1-naftyl N-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbamat

20

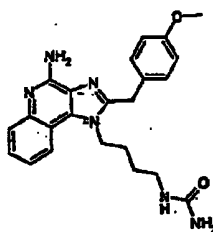
Ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 7, ble 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin og klormaursyre 1-naftylester blandet, noe som ga 1-naftyl N-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbamat som et blekbrunt pulver, smeltepunkt 89,0-92,0°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,25

(s, 1H), 8,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66-7,45 (m, 6H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,72 (bred s, 2H), 4,67 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,17 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,59 (m, 2H); MS (EI) m/e 426,1929 (426,1930 beregnet for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>).

5

## Eksempel 10

N-{4-[4-amino-2-(4-metoksybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-yl]butyl}urea

Del A

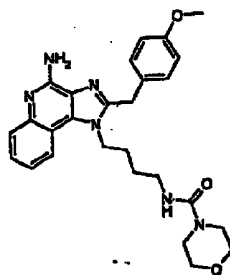
10 *Tert*-butyl N-{4-[2-(4-metoksybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-yl]butyl}karbammat ble reagert ved hjelp av den generelle fremgangsmåten fra eksemplene 1 delene D og E, noe som ga *tert*-butyl N-aminokarbonyl-N-{4-[4-amino-2-(4-metoksybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-yl]butyl}karbammat som et fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (bred s, 1H),  
15 7,61 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 4H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,55 (bred s, 2H), 4,45 (bred s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,31 (s, 9H).

Del B

20 *Tert*-butylkarbamoylgruppen ble fjernet fra *tert*-butyl N-aminokarbonyl-N-{4-[4-amino-2-(4-metoksybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-yl]butyl}karbammat ved å oppvarme forbindelsen i en løsning av HCl og etanol. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert (NH<sub>4</sub>OH), noe som ga N-{4-[4-amino-2-(4-metoksybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-yl]butyl}urea som et hvitt fast stoff, smeltepunkt 196°C (dekomponering). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61  
25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,58 (bred s, 2H), 5,92 (bred s, 2H), 5,36 (bred s, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,93 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,48 (m, 4H); MS (CI) m/e 419.

## Eksempel 11

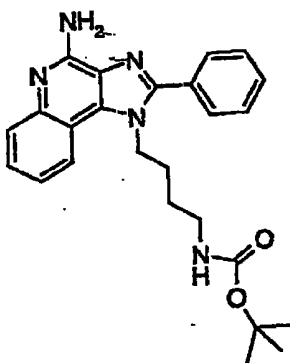
$N^4$ -{4-[4-amino-2-(2-metoksybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-4-morfolinkarboksamid



- 5 Ved av den generelle fremgangsmåten fra eksempel 5, ble 1-(4-aminobutyl)-2-(4-metoksybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin og 4-morfolinkarbonylklorid blandet, noe som ga  $N^4$ -{4-[4-amino-2-(2-metoksybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-4-morfolinkarboksamid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85-7,81 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,17 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,86 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 5,62 (bred s, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H), 3,25 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H), 3,18 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,54 (m, 2H); MS (EI)  $m/e$  488,2533 (488,2536 beregnet for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ ).
- 10

## Eksempel 12

*tert*-butyl *N*-[4-(4-amino-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbamat



15

Del A

En løsning av benzoylklorid (5,3 g, 37,7 mmol) i 100 ml diklormetan ble langsomt tilsatt en løsning av *tert*-butyl *N*-{4-[(3-aminokinolin-4-yl)amino]butyl}karbamat (12,5 g, 37,7 mmol) i 250 ml diklormetan ved romtemperatur.

- 20 Reaksjonsblandingen ble holdt på romtemperatur over natten, hvorefter det resulterende bunnfallet ble frafiltrert og tørket, noe som ga 11,0 g *tert*-butyl *N*-(4-

{[3-(benzoylamino)kinolin-4-yl]amino}butyl)karbamathydroklorid som et hvitt fast stoff.

### Del B

5 Trietylamin (7,26 g, 71,7 mmol) ble tilsatt en løsning av produktet fra del A i 200 ml etanol og kokt under tilbakeløp i 2 døgn. Reaksjonsblandingen ble så konsentrert og dette ga en oransje sirup. HPLC massespektrumsanalyse viste at denne inneholdt det forønskede produktet og utgangsmaterialet. Nevnte sirup ble løst i 100 ml diklormetan og så avkjølt på et isbad. 5 ml trietylamin og 1,9 ml benzoylchlorid ble så tilsatt. Reaksjonsblandingen ble holdt ved romtemperatur i 2  
10 døgn, og på dette tidspunktet viste en ny HPLC-analyse at reaksjonen ikke var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble så konsentrert i vakuum. Resten ble løst i 150 ml isopropylalkohol, hvorefter 5 ml trietylamin ble tilsatt, og reaksjonsblandingen kokt under tilbakeløp over natten. Den ble så konsentrert i vakuum, og resten ble rensed ved flashkromatografi (silikagel; eluert med 10% metanol i diklormetan). De  
15 fraksjoner som inneholdt produktet ble slått sammen og konsentrert i vakuum. Resten ble omkrystallisert fra acetonitril, og dette ga 6,7 g *tert*-butyl N-[4-(2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbamat som et fast stoff, smeltepunkt 158-159°C.

### Del C

20 3-klorperoksybenzoesyre (1,05 ekvivalenter av 65%) ble langsomt i små porsjoner tilsatt en løsning av *tert*-butyl N-[4-(2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbamat (6,56 g, 15,75 mmol) i 120 ml diklormetan. Etter 3 timer ble reaksjonen stoppet ved å tilsette 200 ml av en 1% vandig natriumbikarbonatløsning. Lagene ble så skilt, og det vandige laget ble ekstrahert  
25 med 2 x 50 ml diklormetan. De organiske fraksjonene ble slått sammen, tørket over magnesiumsulfat og så konsentrert i vakuum til en blekorgansje sirup. Denne ble gnidd med dietyleter, og dette ga 6,8 g 1-[4-(*tert*-butylkarbamyl)butyl]-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-5*N*-oksid som et gyldenbrunt fast stoff, smeltepunkt 178-181°C.

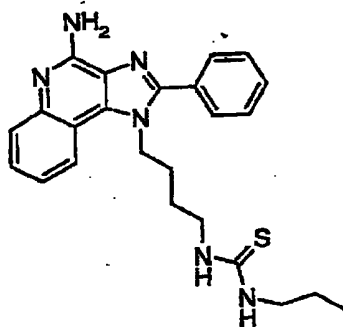
### Del D

35 En løsning av 1-[4-(*tert*-butylkarbamyl)butyl]-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-5*N*-oksid (6,8 g, 15,75 mmol) i 100 ml diklormetan ble avkjølt på et isbad. 30 ml konsentrert ammoniumhydroksid ble tilsatt fulgt av tosyklorid (3,0 g, 15,75 mmol) i små porsjoner i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur over natten. Reaksjonen ble så stoppet med 350 ml vann, og lagene ble skilt. Det vandige laget ble ekstrahert med diklormetan, og de organiske fraksjonene ble slått sammen, tørket over magnesiumsulfat og

konsentrert i vakuum til et gyldenbrunt fast stoff. Dette ble rensed ved flashkromatografi (silikagel, eluering med 10% metanol i diklormetan), som ga 4,8 g produkt. En liten del av dette ble omkrystallisert fra toluen, og ga *tert*-butyl N-[4-(4-amino-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbamat som et fast stoff, smeltepunkt 182-183°C. Analyse: Beregnet for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: %C, 69,58; %H, 6,77; %N, 16,22; funnet: %C, 69,86; %H, 6,95; %N, 15,80.

### Eksempel 13

N-[4-(4-amino-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-N'-propyltiourea



10

#### Del A

*Tert*-butyl N-[4-(4-amino-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]karbamat (4,3 g, 10,0 mmol) ble løst i 15 ml metanol og 100 ml 1 N saltsyre og så kokt under tilbakesløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert i vakuum til et volum på ca 50 ml. Tilsetning av konsentrert ammoniumhydroksid til pH 12 ga ikke noe bunnfall. pH ble så justert til 7 med 1 N saltsyre. Blandingen ble ekstrahert med diklormetan og så med etylacetat. Det vandige laget ble konsentrert til tørrhet, og resten ble løst i 50 ml vann og så ekstrahert kontinuerlig med kokende kloroform i 36 timer. Kloroformekstraktet ble konsentrert i vakuum til et lyst gyldenbrunt fast stoff. Dette ble omkrystallisert fra acetonitril og ga 2,5 g 1-(4-aminobutyl)-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin som et hvitt fast stoff, smeltepunkt 175-177°C. Analyse: Beregnet for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>: %C, 72,48; %H, 6,39; %N, 21,13; funnet: %C, 72,72; %H, 6,32; %N, 20,71.

#### Del B

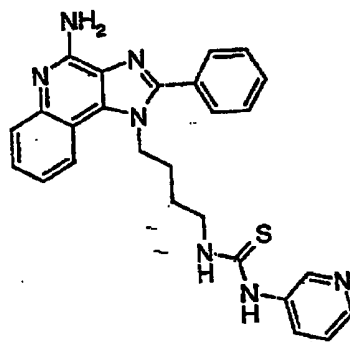
En løsning av propylisotiocyanat (0,78 g, 7,72 mmol) i 5 ml kloroform ble ved romtemperatur tilsatt en løsning av 1-(4-aminobutyl)-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (0,256 g, 7,72 mmol) i en blanding av 25 ml kloroform og 5 ml pyridin. Reaksjonsblandingen ble holdt ved romtemperatur over weekenden.

25

- Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette etanol, hvorefter blandingen ble konsentrert i vakuum til en blek oransje sirup. Denne ble rensed ved flashkromatografi (silikagel, eluering med 10% metanol i diklormetan). De rene fraksjonene ble slått sammen og konsentrert i vakuum til 0,22 g N-[4-(4-amino-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-*N'*-propyltiourea som et hvitt fast stoff, smeltepunkt 113-116°C.
- 5 Massespektrum  $M+1 = 433,2$ .

## Eksempel 14

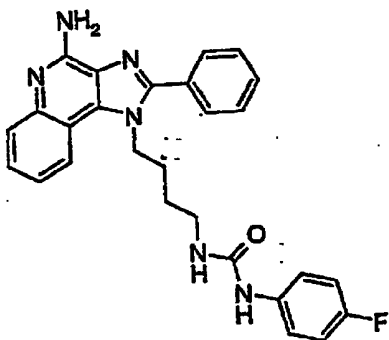
N-[4-(4-amino-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-*N'*-(3-pyridyl)tiourea



- 10 En løsning av pyridin-3-isotiocyanat (0,136 g, 1,0 mmol) i 5 ml kloroform ble ved romtemperatur tilsatt en løsning av 1-(4-aminobutyl)-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (0,331 g, 1,0 mmol) i en blanding av 25 ml kloroform og 5 ml pyridin. Reaksjonsblandingen ble holdt ved romtemperatur over weekenden. Reaksjonen ble stoppet med etanol, hvorefter blandingen ble konsentrert i vakuum til et hvitt fast stoff. Dette ble rensed ved flashkromatografi (silikagel, eluering med 10% metanol i diklormetan). De rene fraksjonene ble slått sammen og konsentrert i
- 15 vakuum til 0,2 g N-[4-(4-amino-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-*N'*-(3-pyridyl)tiourea som et hvitt fast stoff, smeltepunkt 118-120°C. Massespektrum  $M+1 = 468,3$ . Analyse: Beregnet for  $C_{26}H_{25}N_7S$ : %C, 66,79; %H, 5,39; %N, 20,97; funnet: %C, 64,29; %H, 5,46; %N, 20,06.
- 20

## Eksempel 15

N-[4-(4-amino-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-N'-(4-fluorfenyl)urea



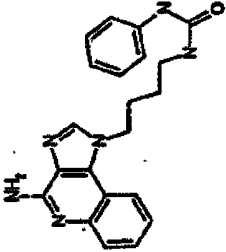
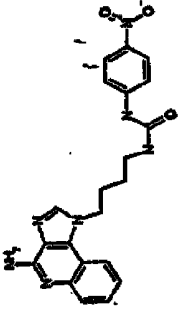
- 5 En løsning av 4-fluorfenylisocyanat (0,137 g, 1,0 mmol) i 5 ml kloroform ble ved romtemperatur tilsatt en løsning av 1-(4-aminobutyl)-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (0,331 g, 1,0 mmol) i en blanding av 25 ml kloroform og 5 ml pyridin. Reaksjonsblandingen ble holdt ved romtemperatur over weekenden, hvoretter reaksjonen ble stoppet ved å tilsette etanol. Det resulterende gule
- 10 bunnfallet (identifisert som bis-adduktet) ble frafiltrert, mens filtratet ble konsentrert under vakuum til et hvitt fast stoff. Dette ble rensed ved flashkromatografi (silikagel, eluering med 10% metanol i diklormetan). De rene fraksjonene ble slått sammen og konsentrert i vakuum til 0,22 g N-[4-(4-amino-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-N'-(4-fluorfenyl)urea som et hvitt fast
- 15 stoff, smeltepunkt 145-150°C. Massespektrum  $M+1 = 469,2$ . Analyse: Beregnet for  $C_{27}H_{25}FN_6O$ : %C, 69,21; %H, 5,37; %N, 17,94; funnet: %C, 66,70; %H, 5,33; %N, 17,03.

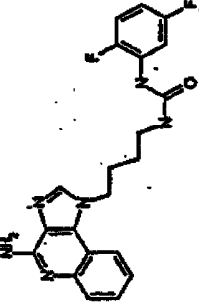
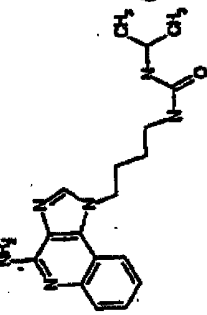
## Eksemplene 16 - 52

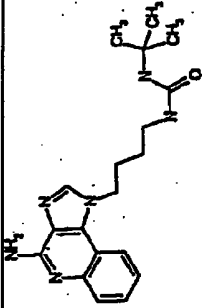
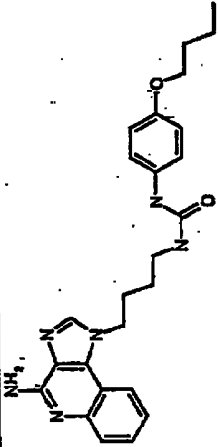
- 20 De forbindelsene som er vist i den etterfølgende tabellen, ble fremstilt ved hjelp av den syntesemetoden som er vist i reaksjonsskjema II ovenfor.

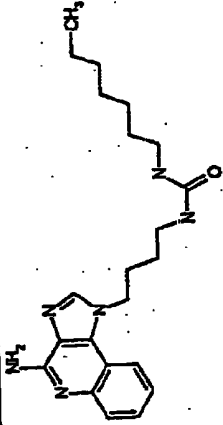
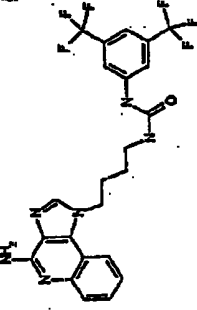
- En løsning av 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (36  $\mu$ mol) i 10 ml diklormetan i et prøverør med skrukork ble avkjølt til -5°C. 45  $\mu$ mol av isocyanatet ble tilsatt som en 0,3 M løsning i diklormetan. Argon ble boblet gjennom blandingen under tilsetningen og i ytterligere 15 sekunder, hvoretter
- 25 blandingen ble hensatt ved -5°C over natten. Den ble så tilsatt ca 90 mg av en aminometylpolystyrenharpiks (0,62 mekv/g, 100-200 mesh), og blandingen ble kokt under tilbakelep og ristet ved ca 600 rpm i 3 timer. Blandingene ble så filtrert gjennom Poly-Prep-kolonner (Bio-Rad #731-1550) for å fjerne harpiksen. Tre

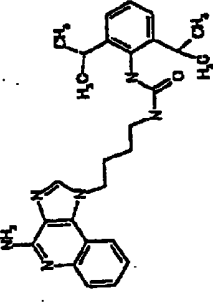
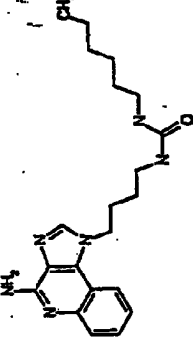
forskjellige rensemetoder ble brukt. I metode A ble filtratet påsatt en silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med 10:1 diklormetan:metanol, og de fraksjoner som inneholdt produktet ble slått sammen og tørket i vakuum. I metode C ble filtratene tørket i vakuum og rensset ved semipreparativ høytrykks kolonnekromatografi i et Gilson-system (Rainin Microsorb C18-kolonne, 21,4 x 250 mm, 8 mikro partikkelstørrelse, 60 Å pore, 10 ml/minutt, gradienteluering fra 2-95% B i 25 minutter, rent 95% B i 5 minutter, hvor A = 0,1% trifluoreddiksyre/vann og B = 0,1% trifluoreddiksyre/acetonitril, toppåvisning ved 254 nm for å utløse en oppsamling av fraksjonen). De semipreparative høytrykks kolonnekromatografifraksjonene ble analysert ved LC-APCI/MS, og passende fraksjoner ble frysetørket, noe som ga forbindelsene som trifluoracetatsalter. I metode B ble forbindelsene rensset ved metode C hvoretter trifluoracetatsaltene ble løst i fra 3-5 ml av en 2:1 blanding av diklormetan-metanol, og så ristet med ca 80 mg (200 µm) diisopropylaminometyl-polystyrenharpiks (Argonaut PS-DIEA, 3,86 mmol/g) i 1-2 timer for å frigjøre det frie aminet, og ble så filtrert og tørket i vakuum. Forbindelsene var generelt amorfe faste stoffer.

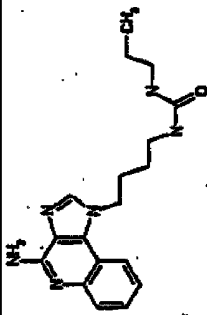
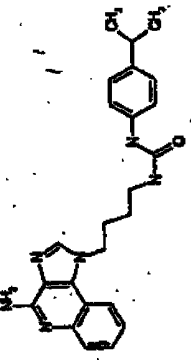
Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
16		A	375,19	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,87 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,60 (bs, 2H), 6,14 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,15 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,88 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,49 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H)
17		B	420,16	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, 9,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,43 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,15 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,89 (kvintett, J = 7,5 Hz, 2H), 1,52 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H)

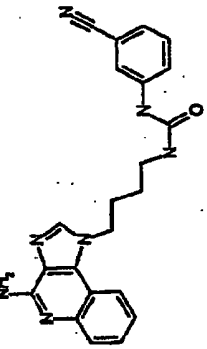
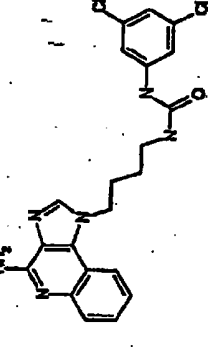
Eksempel nr.	Struktur	Rensem metode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
18		C	411,17	
19		B	341,22	<p>(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,46 (s, J = 7,0 Hz, 1H), 5,71 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,61 (seksstett, J = 7,5 Hz, 1H), 3,01 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,84 (kvintett, J = 7,5 Hz, 2H), 1,42 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H)</p>

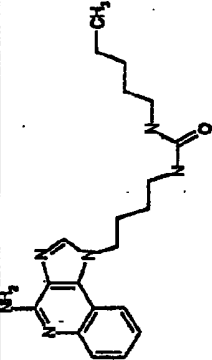
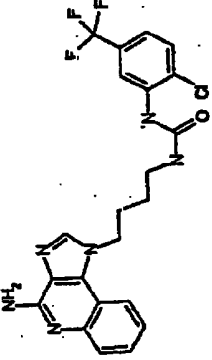
Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
20		B	355,24	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,42 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,66 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,66 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,98 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,84 (kvintett, J = 8,0 Hz, 2H), 1,41 (kvintett, J = 8,0 Hz, 2H), 1,17 (s, 9H)
21		B	447,21	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,43 (s, 1H), 8,3 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,12 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,11 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,66 (kvintett, J = 8,0 Hz, 2H), 1,49 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,41 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

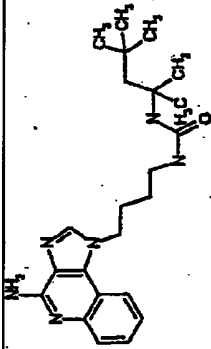
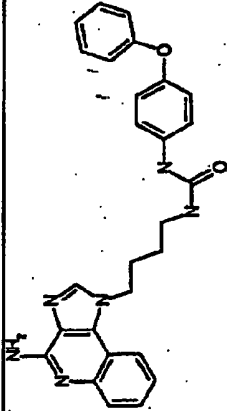
Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 MHz <sup>1</sup> H NMR
22		B	447,00	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,39 (s, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,75 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,02 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,84 (kvintett, J = 7,5 Hz, 2H), 1,43 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,30 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,22 (bs, J = 8,0 Hz, 8H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H)
23		B	511,11	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,6-8,6 (b, 2H), 9,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,15 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,90 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,54 (kvintett, J = 7,5 Hz, 2H)

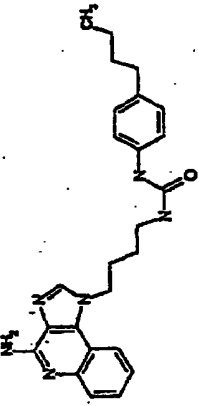
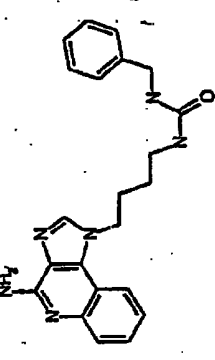
Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
24		B	459,35	<p>(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (bs, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,34 (bs, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,1 (bs, 2H), 4,66 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,10 (bs, 2H), 3,04 (kvintett, J = 7,0 Hz, 1H), 1,88 (bm, 2H), 1,48 (bm, 2H), 1,02 (d, J = 7,0 Hz, 12H)</p>
25		C	383,22	<p>(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,80 (t, J = 5 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,84 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,2 (m, 6H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 3H)</p>

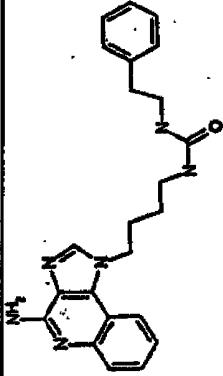
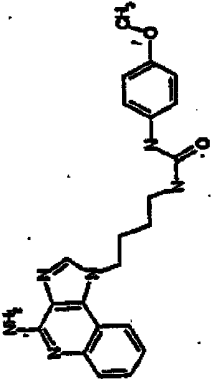
Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
26		C	341,21	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,80 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,77 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,02 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,89 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 1,84 (kvintett, J = 7,5 Hz, 2H), 1,43 (kvintett, J = 8,0 Hz, 2H), 1,31 (sekstett, J = 7,0 Hz, 2H), 0,78 (t, J = 7,5 Hz, 3H)
27		C	417,18	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,6-8,6 (b, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (bs, 1H), 8,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,17 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,12 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 2,79 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,89 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,51 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 6H)

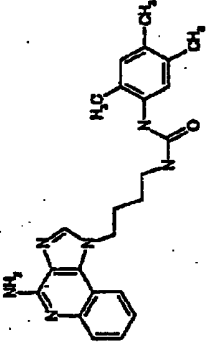
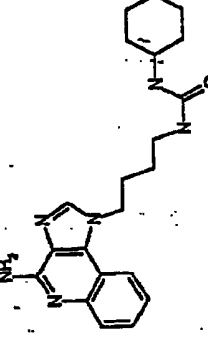
Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
28		B	400,18	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,88 (s, 1H), 8,32 (bs, 1H), 8,22 (bs, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,13 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,89 (kvintett, J = 7,5 Hz, 2H), 1,50 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H)
29		B	443,10	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,05 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,12 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 1,88 (kvintett, J = 8,0 Hz, 2H), 1,50 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H)

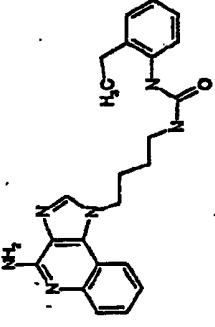
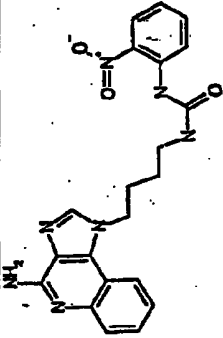
Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
30		B	369,24	<p>(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (b, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,80 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,75 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,02 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 2,92 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 1,84 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,30 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,23 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,18 (seksstett, J = 7,0 Hz, 2H), 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H)</p>
31		B	477,08	<p>(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,6-8,6 (b, 2H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,16 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 1,92 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,54 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H)</p>

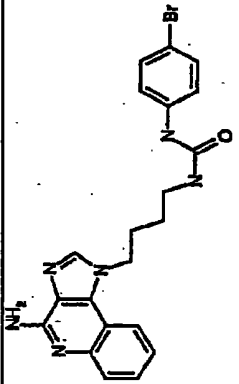
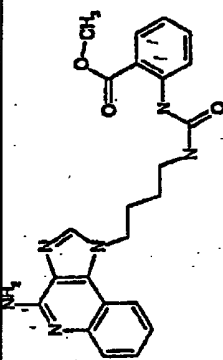
32		B	411,23	<p>(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,6-8,6 (b, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,63 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,70 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,98 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,83 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,59 (s, 2H), 1,40 (kvintett, J = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H), 0,84 (s, 9H)</p>
33		C	467,21	

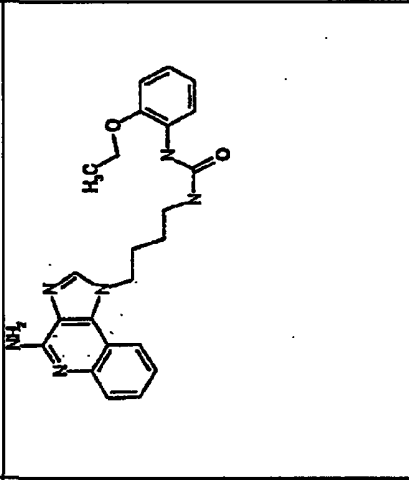
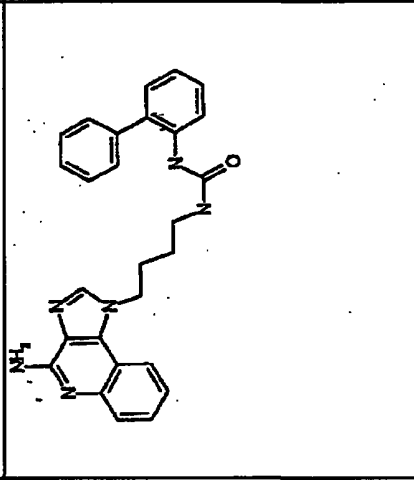
Eksempel nr.	Struktur	Rensem metode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
34	 <chem>CCCC(=O)Nc1ccc(cc1)CCCN2C(=N)Nc3ccccc23</chem>	C	431,26	
35	 <chem>CCCC(=O)Nc1ccc(cc1)CCCN2C(=N)Nc3ccccc23</chem>	C	389,20	

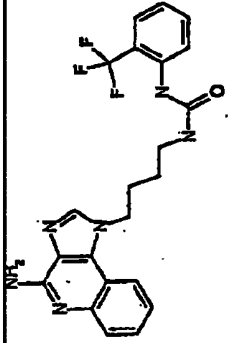
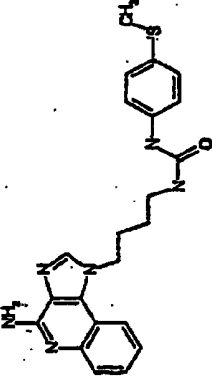
Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
36	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCCNC(=O)Cc3ccccc3</chem>	C	403,22	
37	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCCNC(=O)Cc3ccc(OC)cc3</chem>	C	405,19	

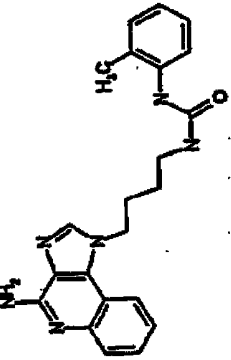
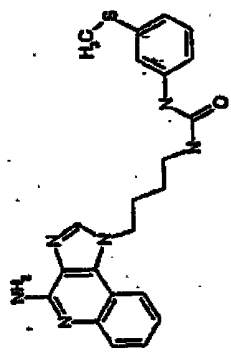
Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
38	 <chem>Cc1cc(C)c(NC(=O)CCCN2C=NC3=CC=CC=C3N2C)cc1</chem>	C	417,24	
39	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)CCCN2C=NC3=CC=CC=C3N2</chem>	C	381,26	

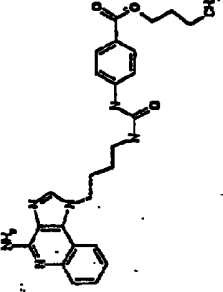
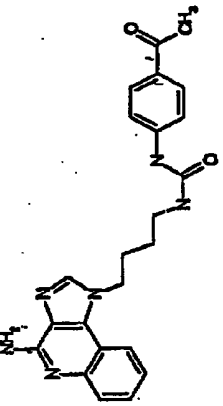
Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
40	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CNCCNC(=O)c3ccccc3C</chem>	C	403,23	
41	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CNCCNC(=O)Nc3ccc([N+](=O)[O-])cc3</chem>	C	420,18	

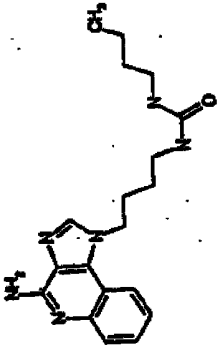
Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
42	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCC(=O)Nc3ccc(Br)cc3</chem>	C	453,09	
43	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCC(=O)Nc3cccc(OC)c3</chem>	C	433,18	

Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
44	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCC(=O)COc3ccccc3</chem>	C	419,18	
45	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCC(=O)c3ccccc3</chem>	C	451,17	

Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
46	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCCNC(=O)c3ccccc3C(F)F</chem>	C	443,14	
47	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCCNC(=O)c3ccc(SC)cc3</chem>	C	421,14	

Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
48	 <chem>Cc1ccc(cc1)N(C(=O)NCCCN2C=NC3=CC=CC=C3N2)C(=O)NCCCN4C=NC5=CC=CC=C4N5</chem>	C	389,18	
49	 <chem>Cc1ccc(cc1)S(C)N(C(=O)NCCCN2C=NC3=CC=CC=C2N3)C(=O)NCCCN4C=NC5=CC=CC=C4N5</chem>	C	421,14	

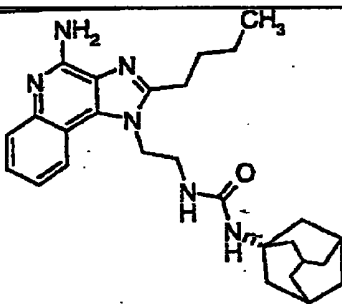
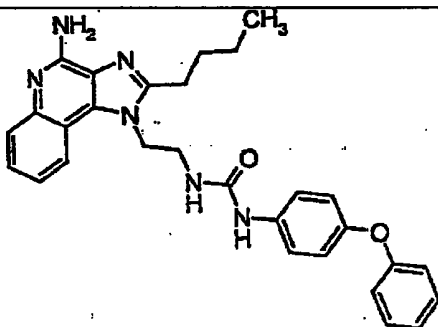
Eksempel nr.	Struktur	Rensemetode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
50	 <chem>CCCC(=O)Oc1ccc(cc1)NCCC2=CNC3=CC=CC=C23</chem>	C	475,20	
51	 <chem>CCCC(=O)Nc1ccc(cc1)NCCC2=CNC3=CC=CC=C23</chem>	C	417,20	

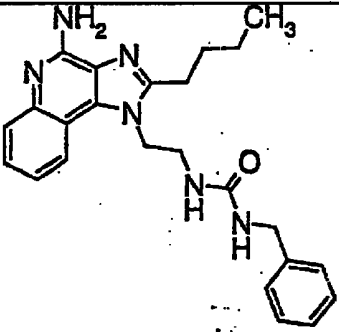
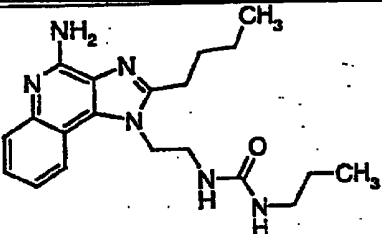
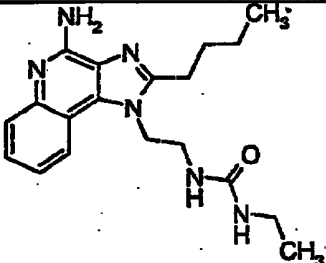
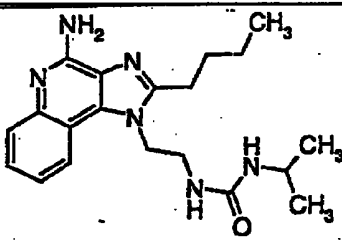
Eksempel nr.	Struktur	Rensem metode	APCI-MS m/e	500 Mhz <sup>1</sup> H NMR
52	 <chem>CCCN(CCNc1c[nH]c2ccccc12)CCN</chem>	C	355,21	

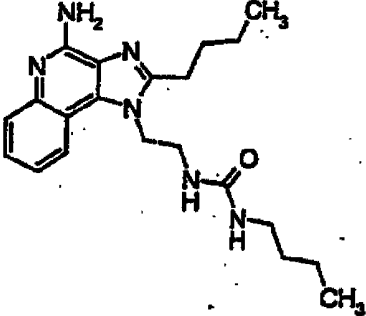
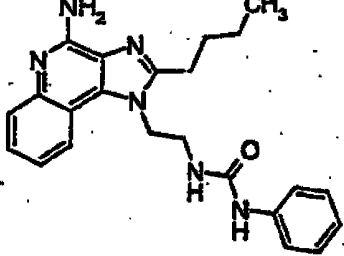
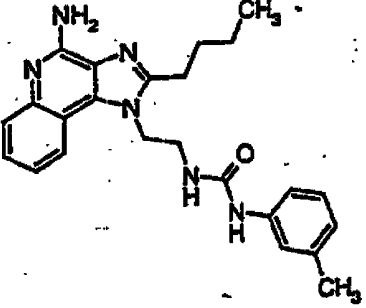
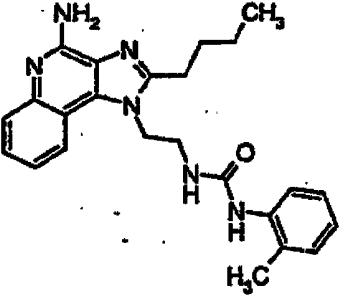
## Eksemplene 53 - 66

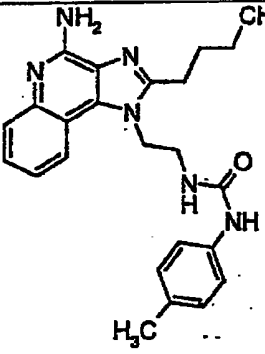
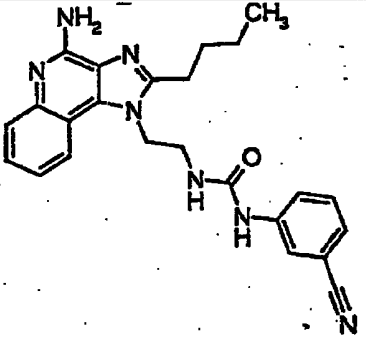
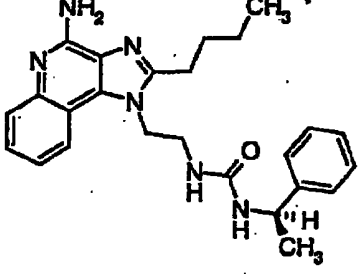
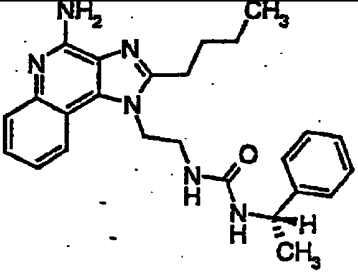
Eksemplene i den etterfølgende tabell ble fremstilt ved hjelp av den syntesemetode som er vist i reaksjonsskjema II ovenfor, ved å bruke den følgende generelle fremgangsmåte. 1-(2-aminoetyl)-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (50 mg), 2 ml diklormetan og isocyanat ble plassert i en ampulle på 7,4 ml. Ampullen ble plassert i et risteapparat i fra 2-16 timer ved romtemperatur.

Reaksjonsblandingen ble analysert ved LC/MS for å bekrefte dannelsen av det forønskede produktet. Løsemiddelet ble fjernet, og resten ble renset ved semipreparativ høytrykks kolonnekromatografi (Capcell Pak C18-kolonne, 35 x 20 mm, 5 mikron partikkelstørrelse, 20 ml/minutt, gradientluering fra 5-95% B i 10 minutter, og deretter 95% B i 2 minutter, hvor A = 0,1% trifluorediksyre/vann, og B = 0,1% trifluorediksyre/acetonitril, toppåvisning ved 254 nm for å utløse en oppsamling av fraksjonen). Nevnte semipreparative høytrykks kolonnekromatografi-fraksjoner ble analysert ved LC-APCI/MS, og passende fraksjoner ble slått sammen og frysetørket, og dette ga trifluoracetatsaltet av den forønskede ureaforbindelsen.

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
53		461,2
54		495,1

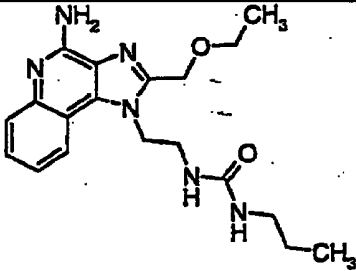
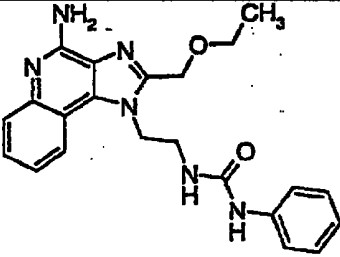
Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
55	 <p>Chemical structure of a free base. It features a quinoline ring system with an amino group (NH<sub>2</sub>) at position 2. The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) and a benzylamide group (-NH-CO-NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).</p>	417,1
56	 <p>Chemical structure of a free base. It features a quinoline ring system with an amino group (NH<sub>2</sub>) at position 2. The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) and an ethylamide group (-NH-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).</p>	369,2
57	 <p>Chemical structure of a free base. It features a quinoline ring system with an amino group (NH<sub>2</sub>) at position 2. The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) and an ethylamide group (-NH-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).</p>	355
58	 <p>Chemical structure of a free base. It features a quinoline ring system with an amino group (NH<sub>2</sub>) at position 2. The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) and a dimethylamide group (-NH-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).</p>	369,2

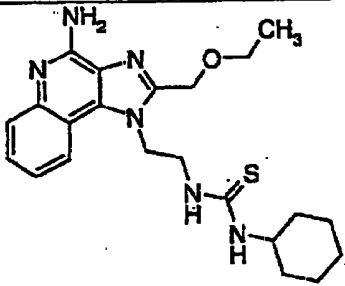
Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
59	 <chem>CCCCN(CCC)c1nc2ccccc2n1N</chem>	383,3
60	 <chem>CCCN(CCC)c1nc2ccccc2n1NC(=O)c3ccccc3</chem>	403,2
61	 <chem>CCCN(CCC)c1nc2ccccc2n1NC(=O)c3ccc(C)cc3</chem>	417,2
62	 <chem>CCCN(CCC)c1nc2ccccc2n1NC(=O)c3ccccc3C</chem>	417,2

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
63		417,2
64		428,2
65		431,2
66		431,2

## Eksemplene 67 - 69

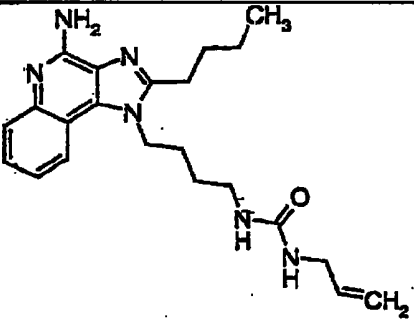
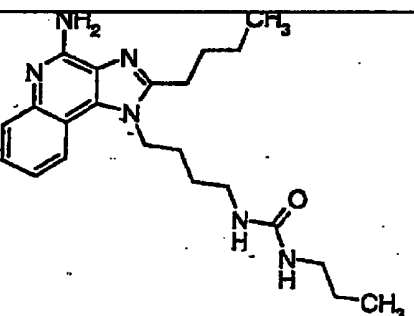
- Eksemplene i den etterfølgende tabell ble fremstilt ved å bruke følgende fremgangsmåte. 50 mg 1-(2-aminoetyl)-2-etoksymetyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-aminhydroklorid, 2 ml diklormetan og 1,2 ekvivalenter diisopropyletylamin ble plassert i en ampulle på 7,4 ml. Denne plassert i et risteapparat i ca 1 time ved romtemperatur. Det passende (tio)isocyanatet ble så tilsatt, og ampullen ble ristet ved romtemperatur i ytterligere 4 timer. Reaksjonsblandingen ble analysert ved hjelp av LC/MS for å bekrefte dannelsen av det forønskede produktet.
- 10 Løsemiddelet ble fjernet, og resten ble rensert ved semipreparativ høytrykks kolonnekromatografi (Capcell Pak C18-kolonne, 35 x 20 mm, 5 mikron partikkelstørrelse, 20 ml/minutt, gradienteluering fra 5-95% B i 10 minutter, og deretter 95% B i 2 minutter, hvor A = 0,1% trifluoreddiksyre/vann, og B = 0,1% trifluoreddiksyre/acetonitril, toppåvisning ved 254 nm for å utløse en oppsamling av fraksjonen). Nevnte semipreparative høytrykks kolonnekromatografifraksjoner ble analysert ved LC-APCI/MS, og passende fraksjoner ble slått sammen og frysetørket, og dette ga trifluoracetatsaltet av den forønskede (tio)ureaforbindelsen.
- 15

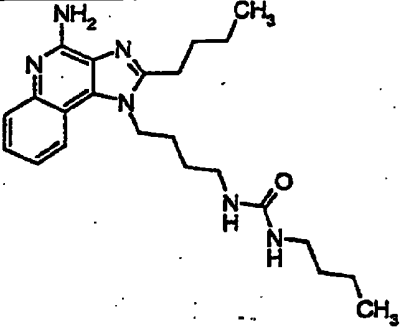
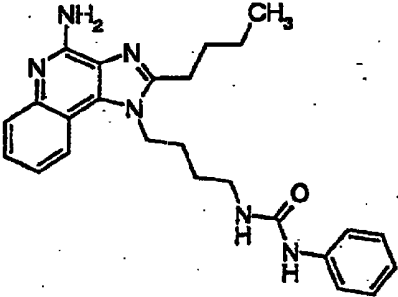
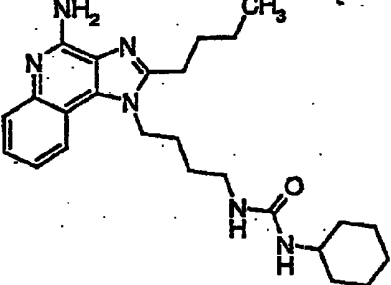
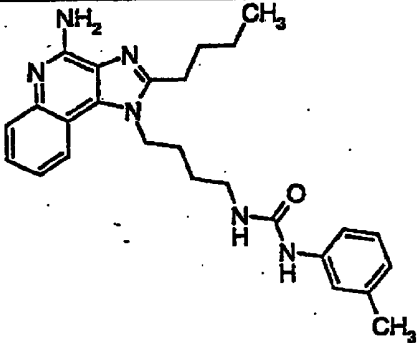
Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
67		371,1
68		405,1

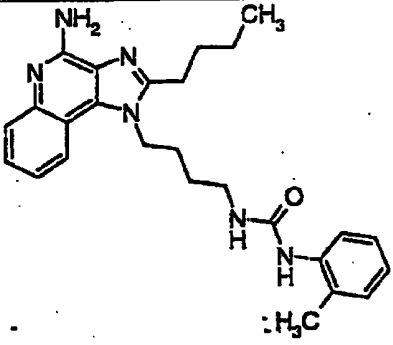
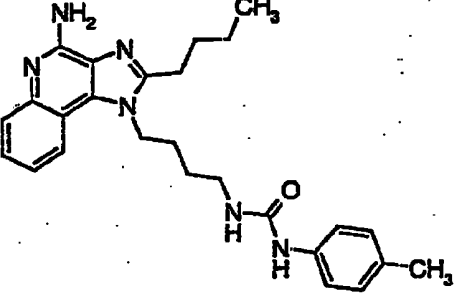
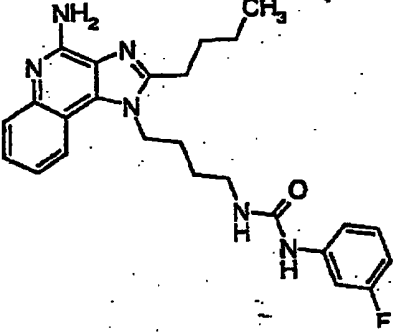
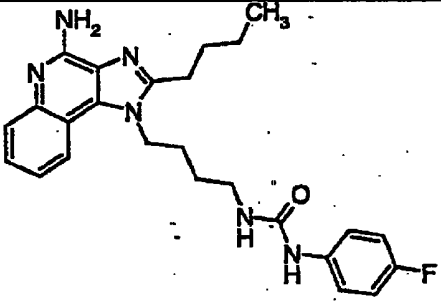
Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
69		427,1

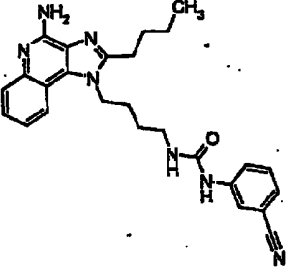
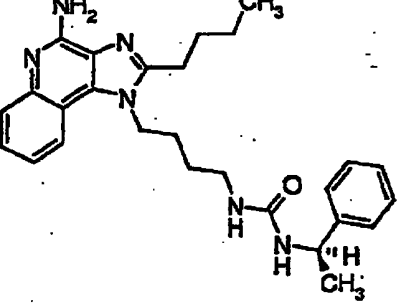
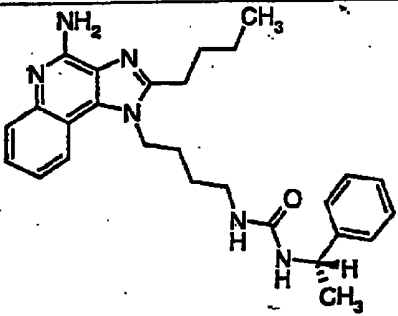
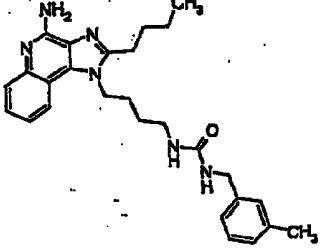
## Eksemplene 70 - 99

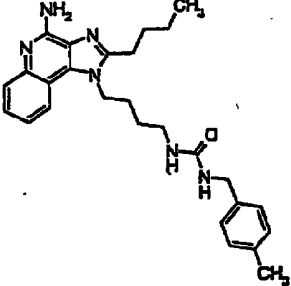
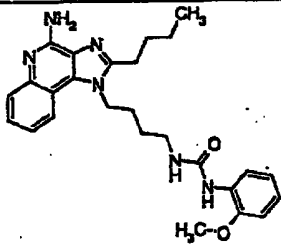
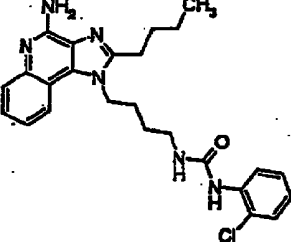
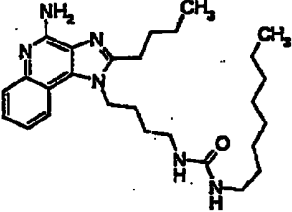
- 5 Eksemplene i den følgende tabellen ble fremstilt ved hjelp av den syntesemetode som er beskrevet i reaksjonsskjema II ovenfor, ved å reagere 1-(4-aminobutyl)-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin med det passende isocyanatet ved hjelp av den generelle fremgangsmåten som er beskrevet i eksemplene 53-66 ovenfor.

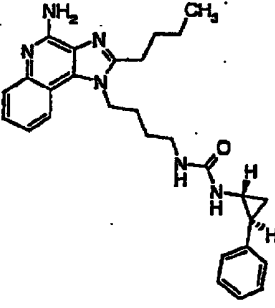
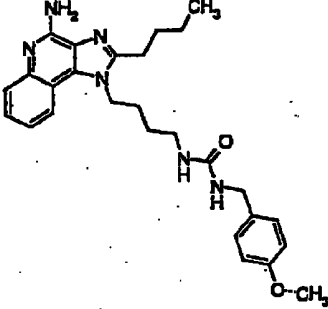
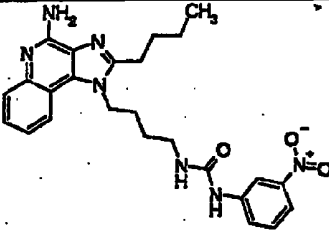
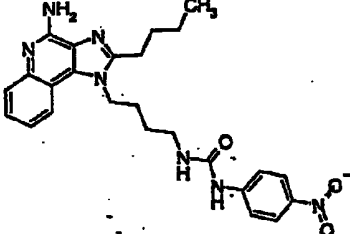
Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
70		395,2
71		397,3

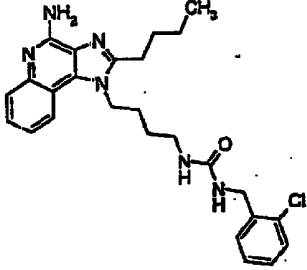
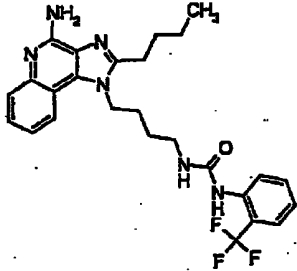
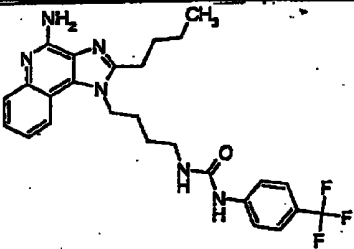
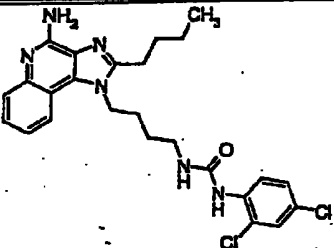
Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
72		411,3
73		431,2
74		437,3
75		445,2

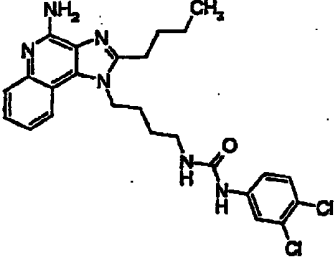
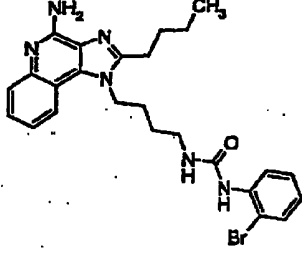
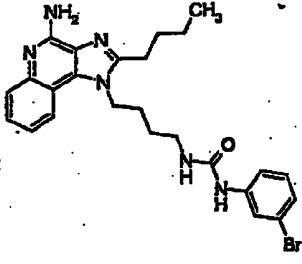
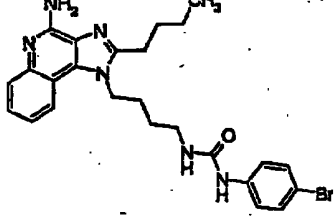
Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
76		445,20
77		445,2
78		449,2
79		449,2

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
80		456,2
81		459,3
82		459,3
83		459,3

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
84	 <p>Chemical structure of a free base. It features a 10-aminophenanthroline core. The nitrogen at position 10 is substituted with a propyl chain (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CO-NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), where the phenyl ring is para-substituted with a methyl group (CH<sub>3</sub>).</p>	459,3
85	 <p>Chemical structure of a free base. It features a 10-aminophenanthroline core. The nitrogen at position 10 is substituted with a propyl chain (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OMe)), where the phenyl ring is meta-substituted with a methoxy group (H<sub>3</sub>C-O).</p>	461,3
86	 <p>Chemical structure of a free base. It features a 10-aminophenanthroline core. The nitrogen at position 10 is substituted with a propyl chain (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(Cl)), where the phenyl ring is ortho-substituted with a chlorine atom (Cl).</p>	465,2
87	 <p>Chemical structure of a free base. It features a 10-aminophenanthroline core. The nitrogen at position 10 is substituted with a propyl chain (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).</p>	467,3

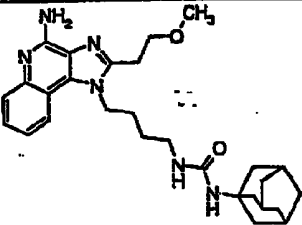
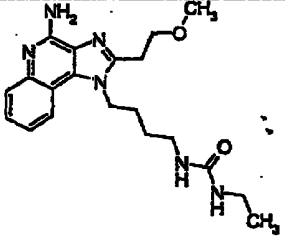
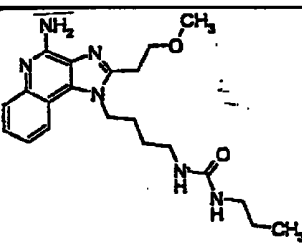
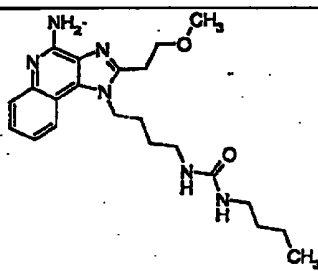
Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
88		471,3
89		475,3
90		476,2
91		476,2

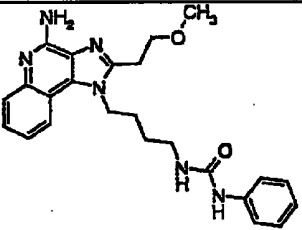
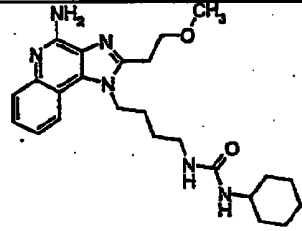
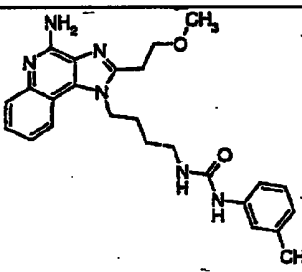
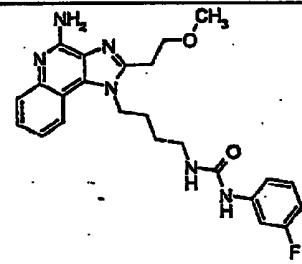
Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
92		479,2
93		499,2
94		499,2
95		499,2, 501,1

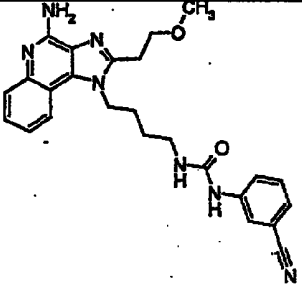
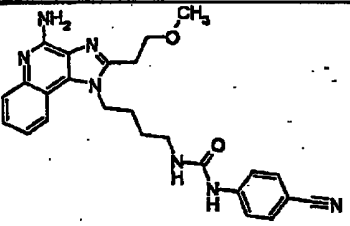
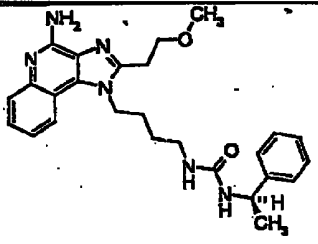
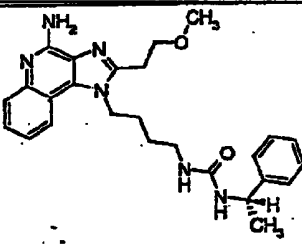
Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
96	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCCNC(=O)Nc3cc(Cl)cc(Cl)c3</chem>	499,2, 501,1
97	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCCNC(=O)Nc3ccccc3Br</chem>	509, 511,1
98	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCCNC(=O)Nc3cc(Br)ccc3</chem>	509, 511,1
99	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCCNC(=O)Nc3ccc(Br)cc3</chem>	509, 511,1

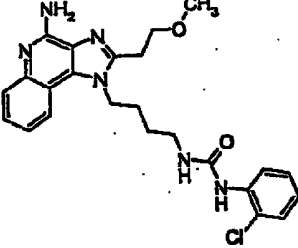
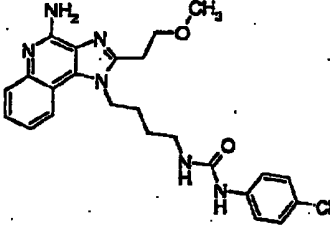
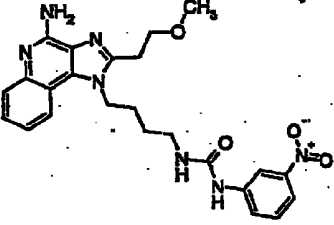
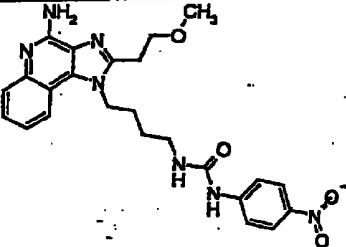
## Eksemplene 100 - 119

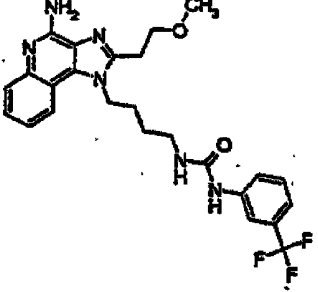
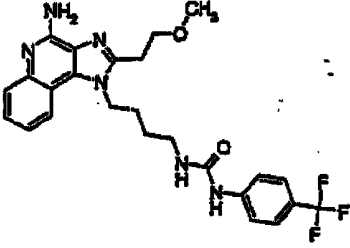
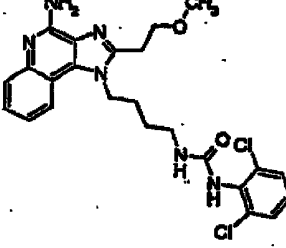
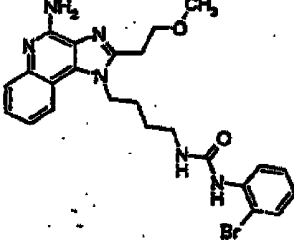
Eksemplene i den etterfølgende tabellen ble fremstilt ved hjelp av den syntesemetode som er beskrevet i reaksjonsskjema II ovenfor, ved å reagere 1-(4-aminobutyl)-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin med et passende isocyanat ved å bruke den generelle fremgangsmåten fra eksemplene 53-66 ovenfor.

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
100		491,3
101		385,2
102		399,2
103		413,2

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
104		433,2
105		439,2
106		447,2
107		451,1

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
108	 <chem>COCC1=NC2=CC=CC=C2N1C(=N)C3=CC=CC=C3N=C3NCCCNC(=O)NC4=CC=C(C#N)C=C4</chem>	458,2
109	 <chem>COCC1=NC2=CC=CC=C2N1C(=N)C3=CC=CC=C3N=C3NCCCNC(=O)NC4=CC(C#N)=CC=C4</chem>	458,2
110	 <chem>COCC1=NC2=CC=CC=C2N1C(=N)C3=CC=CC=C3N=C3NCCCNC(=O)N[C@@H](C)C4=CC=CC=C4</chem>	461,2
111	 <chem>COCC1=NC2=CC=CC=C2N1C(=N)C3=CC=CC=C3N=C3NCCCNC(=O)N[C@H](C)C4=CC=CC=C4</chem>	461,2

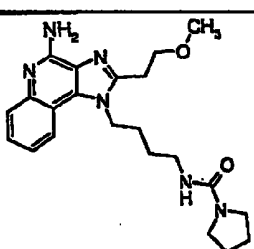
Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
112		467,1
113		467,1
114		478,1
115		478,1

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
116		501,2
117		501,2
118		501,0, 503,1
119		511, 513,1

## Eksemplene 120 - 122

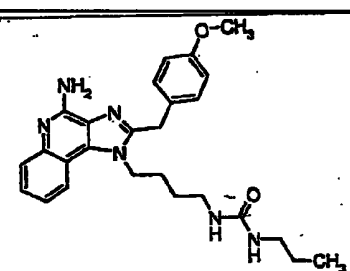
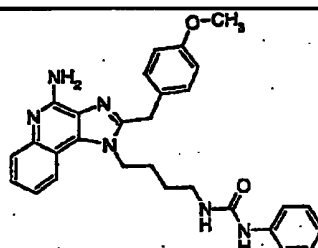
- Eksemplene i den etterfølgende tabell ble fremstilt ved hjelp av den syntesemetoden som er beskrevet i reaksjonsskjema III ovenfor, ved å bruke følgende fremgangsmåte. 50 mg 1-(4-aminobutyl)-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin, 34 µl diisopropyletylamin, 2 ml diklormetan og 1,1 ekvivalent karbamyklorid ble plassert i en ampulle på 7,4 ml. Ampullen ble plassert i et risteapparat i ca 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble så analysert ved LC/MS for å bekrefte dannelsen av det forønskede produktet.
- Løsemiddelet ble fjernet, og resten ble rensert ved semipreparativ høytrykks kolonnekromatografi (Capcell Pak C18-kolonne, 35 x 20 mm, 5 mikron partikkelstørrelse, 20 ml/minutt, gradienteluering fra 5-95% B i 10 minutter, og deretter 95% B i 2 minutter, hvor A = 0,1% trifluorediksyre/vann, og B = 0,1% trifluorediksyre/acetonitril, toppåvisning ved 254 nm for å utløse en oppsamling av fraksjonen). Nevnte semipreparative høytrykks kolonnekromatografifraksjoner ble analysert ved LC-APCI/MS, og passende fraksjoner ble slått sammen og frysetørket, og dette ga trifluoracetatsaltet av den forønskede ureaforbindelsen.

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
120		447,3
121		427,2

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
122		411,3

## Eksemplene 123 - 124

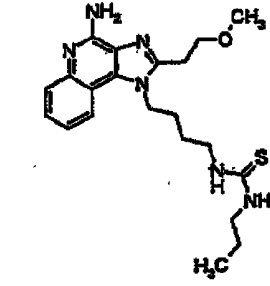
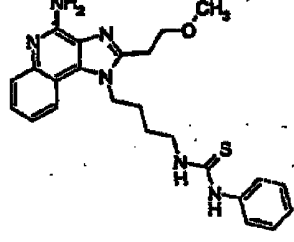
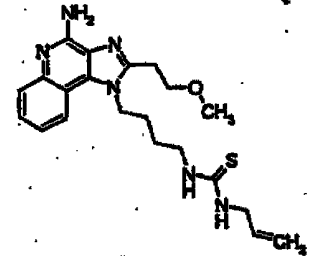
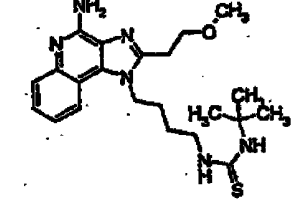
- 5 Eksemplene i den etterfølgende tabell ble fremstilt ved hjelp av syntesemetoden fra reaksjonsskjema II, ved å reagere 1-(4-aminobutyl)-2-(4-metoksyfenylmetyl)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin med et passende isocyanat ved å bruke den generelle fremgangsmåten fra eksemplene 53-66 ovenfor.

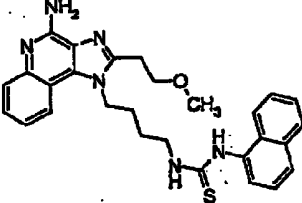
Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
123		461,3
124		495,3

## Eksemplene 125 - 131

Eksemplene i den etterfølgende tabell ble fremstilt ved hjelp av syntesemetoden fra reaksjonsskjema II ovenfor, ved å bruke følgende metode. 50 mg 1-(4-aminobutyl)-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin, 2 ml diklormetan og 1,1 ekvivalent av tioisocyanatet ble plassert i en ampulle på 7,4 ml. Ampullen ble plassert i et ultralydapparat i ca 30-60 minutter ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble analysert ved LC/MS for å bekrefte dannelsen av det forønskede produktet. Løsemiddelet ble fjernet, og resten ble renset ved semipreparativ høytrykks kolonnekromatografi (Capcell Pak C18-kolonne, 35 x 20 mm, 5 mikron partikkelstørrelse, 20 ml/minutt, gradienteluering fra 5-95% B i 10 minutter, og deretter 95% B i 2 minutter, hvor A = 0,1% trifluoreddiksyre/vann, og B = 0,1% trifluoreddiksyre/acetonitril, toppåvisning ved 254 nm for å utløse en oppsamling av fraksjonen). Nevnte semipreparative høytrykks kolonnekromatografifraksjoner ble analysert ved LC-APCI/MS, og passende fraksjoner ble slått sammen og frysetørket, og dette ga trifluoracetatsaltet av den forønskede tioureaforbindelsen.

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
125		450,1
126		542,2

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
127	 <chem>CCNC(=S)NCCCCN1C(=N2C(=N1)N=C2)N</chem>	415,1
128	 <chem>C1=CC=C(C=C1)NC(=S)NCCCCN1C(=N2C(=N1)N=C2)N</chem>	449,1
129	 <chem>CCNC(=S)NCCCCN1C(=N2C(=N1)N=C2)N</chem>	413,1
130	 <chem>CC(C)(C)NC(=S)NCCCCN1C(=N2C(=N1)N=C2)N</chem>	429,2

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
131		499,2

## Eksemplene 132 - 137

Eksemplene i den etterfølgende tabell ble fremstilt ved hjelp av den syntesemetode som er vist i reaksjonsskjema VII ovenfor.

Del A

Tetrahydrokinolinaminutgangsforbindelsene ble fremstilt som følger.

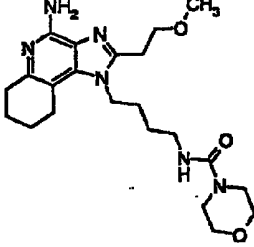
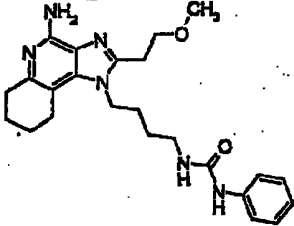
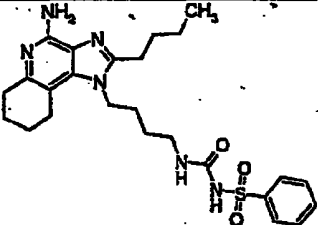
En katalytisk mengde av platina (IV) oksid ble tilsatt en løsning av 1-(4-aminobutyl)-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (2,2 g, 7,06 mmol) i 200 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen ble hydrogenert ved  $3,44 \times 10^5$  Pa i et Parr-apparat i 6 døgn. Reaksjonsblandingen ble filtrert for å fjerne katalysatoren, hvorefter filtratet ble konsentrert i vakuum. Resten ble blandet med 100 ml 1N saltsyre og holdt på et dampbad i 2 timer. Blandingen ble avkjølt, gjort basisk med ammoniumhydroksid og så ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble konsentrert i vakuum, noe som ga 1-(4-aminobutyl)-2-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin som et fast stoff, smeltepunkt 63-67°C.

En katalytisk mengde platina (IV) oksid ble tilsatt en løsning av 1-(4-aminobutyl)-2-metoksyetyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (7,7 g, 24,5 mmol) i 250 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen ble hydrogenert ved  $3,44 \times 10^5$  Pa i et Parr-apparat. Utviklingen av reaksjonen ble kontrollert ved hjelp av LC/MS. Ytterligere katalysator ble tilsatt på den 7., 11. og 17. dag etter reaksjonen var startet. Etter 25 dager var reaksjonen fullstendig. Reaksjonsblandingen ble så filtrert gjennom et lag av Celite® filtermiddel for å fjerne katalysatoren, hvorefter filtratet ble konsentrert i vakuum. Resten ble blandet med 100 ml 1 N saltsyre og rørt over natten. Blandingen ble så gjort basisk (pH = 11) med ammoniumhydroksid og så ekstrahert med 3 x 300 ml diklormetan. Ekstraktene ble slått sammen og konsentrert i vakuum, noe som ga 3,5 g 1-(4-aminobutyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metoksyetyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amino som et fast stoff.

Del B

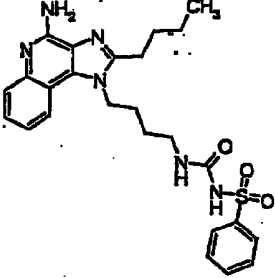
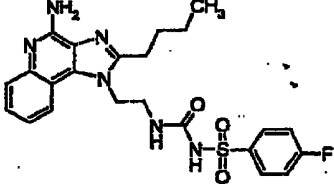
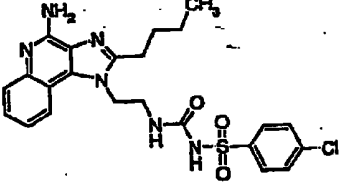
5 Tetrahydroimidazokinolinaminene fra del A ble reagert med et passende isocyanat eller sulfonylisocyanat ved å bruke den generelle fremgangsmåten fra eksemplene 53-66 ovenfor, noe som ga trifluoracetatsaltet av den forønskede urea- eller sulfonylureaforbindelsen.

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
132		493,20
133		449,2
134		389,2

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
135		431,2
136		437,2
137		499,1

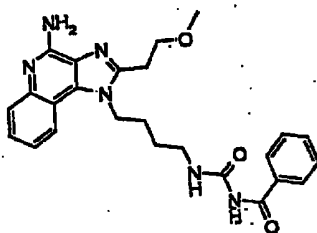
## Eksemplene 138 - 140

Eksemplene i den følgende tabell ble fremstilt ved hjelp av syntesemetoden fra reaksjonsskjema VI ovenfor, ved å bruke følgende fremgangsmåte. 50 mg 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin, 2 ml diklormetan og 1,3 ekvivalenter av et passende sulfonilisocyanat ble plassert i en ampulle på 7,4 ml. Denne ble så plassert i et risteapparat ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble analysert ved hjelp av LC/MS for å bekrefte dannelsen av det forønskede produktet. Løsemiddelet ble fjernet, og resten ble rensed ved semipreparativ høytrykks kolonnekromatografi (Capcell Pak C18-kolonne, 35 x 20 mm, 5 mikron partikkelstørrelse, 20 ml/minutt, gradientluering fra 5-95% B i 10 minutter, og deretter 95% B i 2 minutter, hvor A = 0,1% trifluoreddiksyre/vann, og B = 0,1% trifluoreddiksyre/acetoneitril, toppåvisning ved 254 nm for å utløse en oppsamling av fraksjonen). Nevnte semipreparative høytrykks kolonnekromatografifraksjoner ble analysert ved LC-APCI/MS, og passende fraksjoner ble slått sammen og frysetørket, og dette ga trifluoracetatsaltet av den forønskede sulfonilureaforbindelsen.

Eksempel nr.	Struktur på den frie basen	Masse
138		495,2
139		485,0
140		501,0, 503,0

## Eksempel 141

$N^1$ -{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}- $N^3$ -benzoylureatrifluoracetat



5

Denne forbindelsen ble fremstilt ved hjelp av syntesemetoden fra reaksjonsskjema V ovenfor. 50 mg 1-(4-aminobutyl)-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin, 2 ml diklormetan og 1,1 ekvivalenter benzoylisocyanat ble plassert i en ampulle på 7,4 ml. Ampullen ble plassert i et risteapparat i 2 timer ved

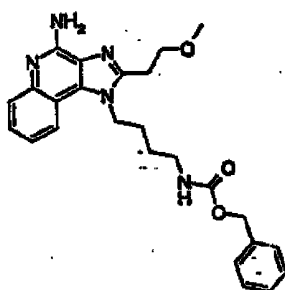
10 romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble analysert ved hjelp av LC/MS for å bekrefte dannelsen av det forønskede produktet. Løsemiddelet ble fjernet, og resten ble rensset ved semipreparativ høytrykks kolonnekromatografi (Capcell Pak C18-

15 trifluoreddiksyre/vann, og B = 0,1% trifluoreddiksyre/acetonitril, toppåvisning ved 254 nm for å utløse en oppsamling av fraksjonen). Nevnte semipreparative høytrykks kolonnekromatografifraksjoner ble analysert ved LC-APCI/MS, og passende fraksjoner ble slått sammen og frysetørket, og dette ga trifluoracetatsaltet av den forønskede forbindelsen. MS(APCI)  $m/e$  461,2 (M+H).

## Eksempel 142

N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}karbamattrifluoracetat

5



Denne forbindelsen ble fremstilt ved hjelp av syntesemetoden fra reaksjonsskjema IV ovenfor. 50 mg 1-(4-aminobutyl)-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin, 1,2 ekvivalenter diisopropyletylamin, 2 ml diklormetan og 1,1 ekvivalenter benzyklorformat ble plassert i en ampulle på 7,4 ml. Ampullen ble plassert i et risteapparat i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble analysert ved hjelp av LC/MS for å bekrefte dannelsen av det forønskede produktet. Løsemiddelet ble fjernet, og resten ble rensert ved semipreparativ høytrykks kolonnekromatografi (Capcell Pak C18-kolonne, 35 x 20 mm, 5 mikron partikkelstørrelse, 20 ml/minutt, gradienteluering fra 5-95% B i 10 minutter, og deretter 95% B i 2 minutter, hvor A = 0,1% trifluoreddiksyre/vann, og B = 0,1% trifluoreddiksyre/acetonitril, toppåvisning ved 254 nm for å utløse en oppsamling av fraksjonen). Nevnte semipreparative høytrykks kolonnekromatografifraksjoner ble analysert ved LC-APCI/MS, og passende fraksjoner ble slått sammen og frysetørket, og dette ga trifluoracetatsaltet av den forønskede forbindelsen. MS(APCI) m/e 448,2 (M+H).

### CYTKININDUKSJON I HUMANE CELLER

Et in vitro humant blodcellesystem ble brukt for å bedømme cytokininduksjon ved hjelp av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Aktivitet er basert på målingen av interferon og tumornekrosefaktor ( $\alpha$ ) (IFN og TNF henholdsvis) som var utskilt i dyrkningsmedia, slik det er beskrevet av Testerman et al. i "Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", Journal of Leukocyte Biology, 58, 365-372 (september 1995).

### Blodcellefremstilling for dyrkning

Fullblod ble oppsamlet ved venepunksjon i EDTA vakuumsrør fra friske blodgivere. Perifert blod mononukleære celler (PBMC) ble skilt fra fullblodet ved en tetthetsgradientsentrifugering ved å bruke Histopaque®-1077 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO). Nevnte mononukleære celler ble suspendert i 3-4 x 10<sup>6</sup> celler/ml i RPMI 1640-medium som inneholdt 10% storfe fosterserum, 2 mM L-glutamin og 1% penicillin/streptomycinløsning (RPMI fullstendig). PBMC-suspensjonen ble tilsatt 48% flatbunnede sterile vevsdyrkningsplater (Costar, Cambridge, MA eller Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) som inneholdt et tilsvarende volum av det fullstendige RPMI-mediet inneholdende prøveforbindelsen.

### Opparbeiding av forbindelsene

Forbindelsene ble løst i dimetylsulfoksid (DMSO). DMSO-konsentrasjonen bør ikke overstige den endelige konsentrasjonen på 1% for tilsetning til dyrkningsbrønnene.

### 15 Inkubering

Løsningen av prøveforbindelsen ble tilsatt ved 60 µM til den første brønnen som inneholdt et fullstendig RPMI-medium og så ble det utført en seriefortynning (tre ganger eller ti ganger). PBMC-suspensjonen ble så tilsatt brønnene i et tilsvarende volum, noe som ga prøveforbindelsen i den forønskede konsentrasjon. Den endelige konsentrasjonen av PBMC-suspensjonen er 1,5-2 x 10<sup>6</sup> celler/ml. Platene ble dekket med sterile plastlokk, forsiktig blandet og så innkubert i fra 18 til 24 timer ved 37°C i en 5% karbondioksidatmosfære.

### Separasjon

Etter inkuberingen ble platene sentrifugert i 5-10 minutter ved 1000 rpm (~200 x g) ved 4°C. Celledyrkningssupernatanten ble fjernet med en steril polypropylenpipette og overført til sterile polypropylenrør. Prøvene ble holdt på -30 til -70°C inntil de skulle analyseres. Prøvene ble analysert for interferon (α) og tumornekrosefaktor (α) ved hjelp av ELISA.

Interferon (α) og tumornekrosefaktor (α) -analyse ved ELISA.

30 Interferon (α) -konsentrasjon ble bestemt ved ELISA ved å bruke et humant multiartssett fra PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ.

Tumornekrosefaktor (α) (TNF) -konsentrasjonen ble bestemt ved å bruke et ELISA-sett som var levert av Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis, MN; eller Pharmingen, San Diego, CA.

Tabellen nedenfor angir de laveste konsentrasjoner man fant som induerte interferon, og den laveste konsentrasjonen som ble funnet som induerte tumornekrosefaktor for hver forbindelse. En "\*\*\*" indikerer at ingen induksjon kunne observeres ved noen av de undersøkte konsentrasjonene (0,12, 0,37, 1,11, 3,33, 10 og 30  $\mu\text{M}$ ). En "\*\*\*\*" indikerer at ingen induksjon kunne observeres ved noen av de undersøkte konsentrasjonene (0,0001, 0,001, 0,01, 0,1, 1 og 10  $\mu\text{M}$ ).

Cytokininduksjon i humane celler		
Eksempel nummer	Laveste effektive konsentrasjon ( $\mu\text{M}$ )	
	Interferon	Tumornekrosefaktor
2	0,37	3,33
16	1,11	10
2	0,37	3,33
4	**	**
17	**	30
19	1,11	30
20	1,11	30
21	**	**
22	**	10
23	**	10
24	**	**
25	3,33	**
26	10	**
27	**	**
28	1,11	3,33
29	**	10
30	3,33	30
31	**	10
32	10	10
33	**	**
34	**	**

Cytokininduksjon i humane celler		
Eksempel nummer	Laveste effektive konsentrasjon ( $\mu\text{M}$ )	
	Interferon	Tumornekrosefaktor
35	1,11	10
36	1,11	10
37	1,11	10
38	**	**
39	1,11	10
40	0,37	3,33
41	1,11	10
42	**	**
43	**	**
44	1,11	10
45	3,33	**
46	1,11	3,33
1	3,33	30
47	3,33	10
48	0,37	3,33
49	3,33	3,33
50	**	**
51	30	30
52	1,11	10
6	0,37	**
5	3,33	**

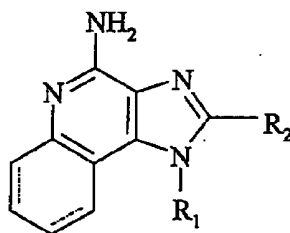
Cytokininduksjon i humane celler		
Eksempel nummer	Laveste effektive konsentrasjon ( $\mu\text{M}$ )	
	Interferon	Tumornekrosefaktor
67	1	10
69	0,1	1
68	1	1
137	1	10
132	0,01	1
133	0,1	10
53	***	10
54	***	10
55	1	1
56	1	1
139	***	***
140	10	***
100	0,001	10
125	0,0001	10
126	0,0001	1
127	0,0001	1
120	0,0001	0,01
121	0,01	10
122	0,001	1
71	0,001	1
81	0,01	1

Cytokininduksjon i humane celler		
Eksempel nummer	Laveste effektive konsentrasjon ( $\mu\text{M}$ )	
	Interferon	Tumornekrosefaktor
82	0,01	0,1
83	0,1	1
84	0,1	1
85	0,001	0,1
86	0,1	1
87	1	***
88	0,1	1
89	0,1	10
101	0,01	1
102	0,001	1
103	0,0001	0,1
104	0,0001	1
105	0,001	1
106	0,0001	1
107	0,0001	1
108	0,0001	0,0001
109	0,0001	0,1
141	***	10
110	0,001	1
111	0,001	1
112	0,0001	0,1

Cytokininduksjon i humane celler		
Eksempel nummer	Laveste effektive konsentrasjon ( $\mu\text{M}$ )	
	Interferon	Tumornekrosefaktor
113	0,0001	1
114	0,0001	0,01
115	0,0001	1
116	0,0001	1
117	10	10
118	10	10
119	10	10
142	0,0001	0,1
134	0,001	1
135	0,01	10
136	0,0001	1

## PATENTKRAV

1. Forbindelse,  
karakteriseret ved formelen (I):



(I)

5

hvor bindingene representert ved stiplede linjer er tilstede eller fraværende;

R<sub>1</sub> er -C<sub>1-6</sub> alkyl-NR<sub>3</sub>-CY-NR<sub>5</sub>-X-R<sub>4</sub> hvor

Y er =O eller =S;

X er en binding, -CO- eller -SO<sub>2</sub>-;

10 R<sub>4</sub> er fenyl, naftyl, fenyl-C<sub>1-4</sub> alkyl, pyridyl, C<sub>1-10</sub> alkyl, C<sub>3-7</sub> sykloalkyl, adamantyl eller C<sub>2-10</sub> alkenyl, som hver og en kan være usubstituert eller substituert med en eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av:

- C<sub>1-6</sub> alkyl;
- fenyl;
- 15 - O-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- O-(alkyl)<sub>0-1</sub>-fenyl;
- CO-O-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- CO-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- S(O)<sub>0-2</sub>- C<sub>1-6</sub> alkyl;
- 20 - (alkyl)<sub>0-1</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>;
- halogen;
- halo C<sub>1-6</sub> alkyl;

- NO<sub>2</sub>; og

- CN;

R<sub>2</sub> er valgt fra gruppen bestående av:

- hydrogen;

5 - C<sub>1-6</sub> alkyl;

- fenyl;

- C<sub>1-6</sub> alkyl-O-C<sub>1-6</sub> alkyl;

og

- C<sub>1-6</sub> alkyl substituert med C<sub>1-6</sub> alkoksyfenyl;

10 og hver R<sub>3</sub> uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C<sub>1</sub> alkyl; og

R<sub>5</sub> er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C<sub>1</sub>alkyl, eller R<sub>4</sub> og R<sub>5</sub> kan kombinert danne en heterosyklisk ring valgt fra morfolino og pyrrolidino;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse.

15 2. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at X er en binding og Y er =O.

3. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at R<sub>3</sub> er hydrogen.

4. Forbindelse ifølge krav 2, 20 karakterisert ved at R<sub>1</sub> er -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sub>3</sub>-CO-NR<sub>5</sub>-R<sub>4</sub>.

5. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at R<sub>2</sub> er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C<sub>1-4</sub> alkyl og C<sub>1-4</sub>alkyl-O-C<sub>1-4</sub> alkyl.

6. Forbindelse ifølge krav 2, 25 karakterisert ved at R<sub>4</sub> er C<sub>1-10</sub> alkyl, fenyl eller pyridyl, som kan være usubstituert eller substituert med en eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av:

- C<sub>1-6</sub> alkyl;

- fenyl;

30 - O-C<sub>1-6</sub> alkyl;

- O-(alkyl)<sub>0-1</sub>-fenyl;
  - CO-O-C<sub>1-6</sub> alkyl;
  - CO-C<sub>1-6</sub> alkyl;
  - S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl;
  - 5     - halogen;
  - halo C<sub>1-6</sub> alkyl;
  - NO<sub>2</sub>; og
  - CN;
7.     Forbindelse ifølge krav 2,  
10    karakteriseret ved at R<sub>4</sub> er fenyl som usubstituert eller substituert med en eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av metyl, metoksy, halogen, nitril, nitro og trifluormetyl.
8.     Forbindelse ifølge krav 2,  
15    karakteriseret ved at R<sub>4</sub> og R<sub>5</sub> kombinert danner en pyrrolidin- eller morfolinring.
9.     Forbindelse ifølge krav 1,  
       karakteriseret ved at X er en binding og Y er =S.
10.    Forbindelse ifølge krav 9,  
       karakteriseret ved at R<sub>3</sub> er hydrogen.
- 20    11.    Forbindelse ifølge krav 9,  
       karakteriseret ved at R<sub>1</sub> er -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sub>3</sub>-CO-NR<sub>5</sub>-R<sub>4</sub>.
12.    Forbindelse ifølge krav 9,  
       karakteriseret ved at R<sub>2</sub> er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C<sub>1-4</sub>alkyl og C<sub>1-4</sub>alkyl-O-C<sub>1-4</sub>alkyl.
- 25    13.    Forbindelse ifølge krav 9,  
       karakteriseret ved at R<sub>4</sub> er C<sub>1-6</sub> alkyl, fenyl eller pyridyl, som kan være usubstituert eller substituert med en eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av:
- C<sub>1-6</sub> alkyl;
  - 30     - fenyl;
  - O-C<sub>1-6</sub> alkyl;

- O-(alkyl)<sub>0-1</sub>-fenyl;
  - CO-O-C<sub>1-6</sub> alkyl;
  - CO-C<sub>1-6</sub> alkyl;
  - S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl;
  - 5     - halogen;
  - halo C<sub>1-6</sub> alkyl;
  - NO<sub>2</sub>; og
  - CN;
14. Forbindelse ifølge krav 9,  
10 k a r a k t e r i s e r t v e d a t R<sub>4</sub> er fenyl som usubstituert eller substituert med en eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av metyl, metoksy, halogen, nitril, nitro og trifluormetyl.
15. Forbindelse ifølge krav 9,  
15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t R<sub>4</sub> og R<sub>5</sub> kombinert danner en pyrrolidin- eller morfolinring.
16. Forbindelse ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d a t X er en binding og R<sub>4</sub> er hydrogen.
17. Forbindelse ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d a t Y er =O og X er -CO-.
- 20 18. Forbindelse ifølge krav 17,  
k a r a k t e r i s e r t v e d a t R<sub>3</sub> er hydrogen.
19. Forbindelse ifølge krav 17,  
k a r a k t e r i s e r t v e d a t R<sub>1</sub> er -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sub>3</sub>-CO-NR<sub>5</sub>-R<sub>4</sub>.
20. Forbindelse ifølge krav 17,  
25 k a r a k t e r i s e r t v e d a t R<sub>2</sub> er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C<sub>1-4</sub>alkyl og C<sub>1-4</sub>alkyl-O-C<sub>1-4</sub>alkyl.
21. Forbindelse ifølge krav 17,  
k a r a k t e r i s e r t v e d a t R<sub>4</sub> er C<sub>1-6</sub> alkyl, fenyl eller pyridyl, som kan være usubstituert eller substituert med en eller flere substituenten valgt fra gruppen  
30 bestående av:
- C<sub>1-6</sub> alkyl;

- fenyl;
- O-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- O-(alkyl)<sub>0-1</sub>-fenyl;
- CO-O-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- 5 - CO-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- halogen;
- halo C<sub>1-6</sub> alkyl;
- NO<sub>2</sub>; og
- 10 - CN;

22. Forbindelse ifølge krav 17,

karakteriseret ved at R<sub>4</sub> er fenyl som usubstitueret eller substitueret med en eller flere substituenter valgt fra gruppen bestående af metyl, metoksy, halogen, nitril, nitro og trifluormetyl.

15 23. Forbindelse ifølge krav 17,

karakteriseret ved at R<sub>4</sub> og R<sub>5</sub> kombineret danner en pyrrolidin- eller morfolinring.

24. Forbindelse ifølge krav 1,

karakteriseret ved at Y er =O og X er -SO<sub>2</sub>-.

20 25. Forbindelse ifølge krav 24,

karakteriseret ved at R<sub>3</sub> er hydrogen.

26. Forbindelse ifølge krav 24,

karakteriseret ved at R<sub>1</sub> er -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sub>3</sub>-CO-NR<sub>5</sub>-R<sub>4</sub>.

27. Forbindelse ifølge krav 24,

25 karakteriseret ved at R<sub>2</sub> er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, C<sub>1-4</sub>alkyl og C<sub>1-4</sub>alkyl-O-C<sub>1-4</sub>alkyl.

28. Forbindelse ifølge krav 24,

30 karakteriseret ved at R<sub>4</sub> er C<sub>1-10</sub> alkyl eller fenyl som kan være usubstitueret eller substitueret med en eller flere substituenter valgt fra gruppen bestående af:

-C<sub>1-6</sub> alkyl;

- fenyl;
- O-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- O-(alkyl)<sub>0-1</sub>-fenyl;
- CO-O-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- 5 - CO-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl;
- halogen;
- halo C<sub>1-6</sub> alkyl;
- NO<sub>2</sub>; og
- 10 - CN;

29. Forbindelse ifølge krav 24, karakteriseret ved at R<sub>4</sub> er fenyl som usubstitueret eller substitueret med en eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av metyl, metoksy, halogen, nitril, nitro og trifluormetyl.

15 30. Forbindelse ifølge krav 24, karakteriseret ved at R<sub>4</sub> og R<sub>5</sub> kombinert danner en pyrrolidin- eller morfolinring.

31. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at de stiplede bindingene er fraværende.

20 32. Forbindelse ifølge krav 2, karakteriseret ved at de stiplede bindingene fraværende.

33. Forbindelse ifølge krav 9, karakteriseret ved at de stiplede bindingene fraværende.

25 34. Forbindelse ifølge krav 17, karakteriseret ved at de stiplede bindingene fraværende.

35. Forbindelse ifølge krav 24, karakteriseret ved at de stiplede bindingene fraværende.

36. Forbindelse, karakteriseret ved å være valgt fra gruppen bestående av:

30 N-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-N'-benzylurea;

- N-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-*N'*-butylurea;
- N-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-*N'*-(2-etylfenyl)urea;
- N-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-*N'*-sykloheksylurea;
- N'*-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-*N*-metyl-*N*-fenylurea;
- 5 N-[2-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)etyl]-*N'*-fenylurea;
- N-[2-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)etyl]-*N'*-(4-fenoksyfenyl)urea;
- N-[2-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)etyl]-*N'*-benzylurea;
- N-[2-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)etyl]-*N'*-propylurea;
- 10 N-{2-[4-amino-2-(etoksymetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]etyl}-*N'*-propylurea;
- N-{2-[4-amino-2-(etoksymetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]etyl}-*N'*-fenylurea;
- N-{2-[4-amino-2-(etoksymetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]etyl}-*N'*-sykloheksylurea;
- 15 N-{2-[4-amino-2-(etoksymetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]etyl}-*N'*-sykloheksylurea;
- N-{2-[4-amino-2-(etoksymetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]etyl}-*N'*-fenylurea;
- 20 N-[4-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-*N'*-propylurea;
- N-[4-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-*N'*-[(1*S*)-1-fenyletyl]urea;
- N-[4-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-*N'*-[(1*R*)-1-fenyletyl]urea;
- 25 N-[4-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-*N'*-(2-metoksyfenyl)urea;
- N-(4-acetylfenyl)-*N'*-[4-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]urea;
- 30 N-[4-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-*N'*-[4-(dimetylamino)fenyl]urea;

N-[4-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-N'-(4-metoksybenzyl)urea;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-propylurea;

5 N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-fenylurea;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-sykloheksylurea;

10 N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-(3-metylphenyl)urea;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-(3-fluorfenyl)urea;

N4-4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl-4-morfolinkarboksamid;

15 N-{4-[4-amino-2-(4-metoksybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-propylurea;

N-{4-[4-amino-2-(4-metoksybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-fenylurea; og

20 N-{4-[4-amino-2-(4-metoksybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-(3-pyridyl)urea.

37. Forbindelse,

karakteriseret ved å være valgt fra gruppen bestående av:

N-[4-(4-amino-2-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-N'benzylurea;

25 N'-(4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl)-N,N-dimetylurea;

N<sup>4</sup>-(4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl)-4-morfolinkarboksamid; og

30 N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-fenylurea.

38. Forbindelse,

karakteriseret ved å være valgt fra gruppen bestående av:

N-{2-[4-amino-2-(etoksymetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]etyl}-N'-sykloheksyltiourea;

N-[4-(4-amino-2-butyl-,6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl)butyl]-N'-sykloheksyltiourea;

5 N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-(3-pyridyl)tiourea;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-(4-(dimetylamino)-1-naftyl)tiourea;

10 N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-propyltiourea;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-fenyltiourea;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-fenyllyltiourea;

15 N-allyl-N'-(4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl)tiourea;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-(tert-butyl)tiourea;

20 N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-(1-naftyl)tiourea;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl}-N'-(tert-butyl)tiourea; og

N-allyl-N'-(4-[4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-yl]butyl)tiourea.

25 39. Forbindelse,

karakteriseret ved å være valgt fra gruppen bestående av:

4-amino-2-butyl-1-[4-(((fenylsulfonyl)amino)karbonyl)amino]butyl]-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin;

30 4-amino-2-butyl-1-[4-(((fenylsulfonyl)amino)karbonyl)amino]butyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin;

4-amino-2-butyl-1-{4-(((4-fluorfenyl)sulfonyl)amino)karbonyl)amino]butyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin;

4-amino-2-butyl-1-{4-[[[(4-  
klorfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl]amino]butyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin;

4-amino-2-butyl-1-{4-[[[(4-  
etylphenyl)sulfonyl]amino}karbonyl]amino]butyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin;

5 4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1-{4-[[[(4-  
metylphenyl)sulfonyl]amino}karbonyl]amino]butyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin;

4-amino-2-(2-metoksyetyl)-1-[4-  
([(fenylsulfonyl]amino)karbonyl]amino)butyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin;

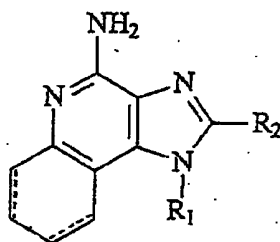
10 4-amino-2-(etoksymetyl)-1-[2-(([(fenylsulfonyl]amino)karbonyl]amino)etyl)-  
1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin;

4-amino-2-butyl-1-{2-[[[(4-  
metylphenyl)sulfonyl]amino}karbonyl]amino]etyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin;  
og

15 4-amino-2-butyl-1-{2-[[[(4-klorfenyl)sulfonyl]amino}karbonyl]amino]etyl}-  
1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin.

40. Farmasøytisk sammensetning,

karakteriseret ved å omfatte en terapeutisk effektiv mengde av en  
forbindelse med formel Ia:



20 hvor

$R_1$  er -C<sub>1-6</sub> alkyl-NR<sub>3</sub>-CO-O-R<sub>4</sub>,

$R_4$  er fenyl, naftyl, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkyl eller sykloheksyl, som hver og en kan være  
usubstituert eller substituert med en eller flere av:

- C<sub>1-6</sub> alkyl;

25  $R_2$  er valgt fra gruppen bestående av:

- hydrogen;

- C<sub>1-6</sub> alkyl;
- fenyl;
- C<sub>1-6</sub> alkyl-O-C<sub>1-6</sub> alkyl; og

5 R<sub>3</sub> er hydrogen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.

41. Farmasøytisk sammensetning, karakterisert ved å innbefatte en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 10 42. Farmasøytisk sammensetning, karakterisert ved å innbefatte en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 2 i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.
43. Farmasøytisk sammensetning, karakterisert ved å innbefatte en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 9 i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 15 44. Farmasøytisk sammensetning, karakterisert ved å innbefatte en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 17 i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.
45. Farmasøytisk sammensetning, karakterisert ved å innbefatte en terapeutisk effektiv mengde av en
- 20 forbindelse ifølge krav 24 i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.
46. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1-39 til å fremstille et legemiddel for å indusere cytokinbiosyntese i et dyr.
47. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1-39 til å fremstille et legemiddel for å behandle en virussykdom i et dyr, ved å indusere cytokinbiosyntese.
- 25 48. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1-39 til å fremstille et legemiddel for å behandle en neoplastisk sykdom i et dyr, ved å indusere cytokinbiosyntese.