



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 696 32 207 T2 2005.04.21

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 912 565 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 696 32 207.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US96/16972

(96) Europäisches Aktenzeichen: 96 946 380.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 97/048704

(86) PCT-Anmeldetag: 22.10.1996

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 24.12.1997

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 06.05.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 14.04.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 21.04.2005

(51) Int Cl.⁷: C07D 471/04

C07D 471/14, C07F 9/6561

(30) Unionspriorität:

673712 21.06.1996 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Minnesota Mining and Manufacturing Company,
St. Paul, Minn., US

(72) Erfinder:

GERSTER, F., John, Saint Paul, US; LINDSTROM,
J., Kyle, Saint Paul, US

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON IMIDAZOCHINOLINAMINEN

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

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

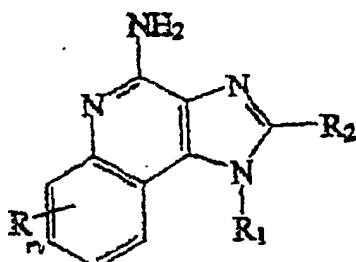
Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amfnen oder pharmazeutisch verträglichen Additionssalzen davon und Zwischenprodukte zur Verwendung bei der Herstellung von 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminen.

[0002] Bestimmte antivirale immunmodulierende 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amine und Verfahren zu ihrer Herstellung sind bekannt und offenbart. Zum Beispiel offenbaren die U.S.-Patente Nr. 4,689,338 und 4,929,624 (Gerster) ein Verfahren, das den Schritt des Erwärmens der entsprechenden 4-Chlorverbindung in Gegenwart von Ammoniumhydroxid oder Ammoniak unter Druck einbezieht, um die 4-Aminoverbindung bereitzustellen. Das U.S.-Patent Nr. 4,988,815 (Andre) offenbart ein Verfahren, das die Aminierung der 4-Stellung eines 3-Nitro-1,4-dichlorchinolins einbezieht. Das Verfahren schließt ebenfalls als letzten Schritt die Umsetzung von Ammoniak mit einem 4-Chlor-1H-imidazo[4,5-c]chinolin ein.

[0003] Mildere Verfahren wurden verwendet, um die 4-Aminogruppe von 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminen einzuführen. Das U.S.-Patent Nr. 5,175,296 (Gerster) offenbart ein Verfahren, das die Umsetzung eines 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxids mit einem organischen Isocyanat und Hydrolyse des Produkts zum Bereitstellen der 4-Aminoverbindung einbezieht. Das U.S.-Patent Nr. 5,367,076 (Gerster) offenbart ein Verfahren, das die Umsetzung eines 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxids mit einem Acylierungsmittel und Umsetzung des Produkts mit einem Aminierungsmittel zum Bereitstellen der 4-Aminoverbindung einbezieht. Das U.S.-Patent Nr. 5,395,937 (Nikolaides) offenbart ein Verfahren, das die Aminierung der 4-Stellung eines 3-Nitrochinolin-2,4-disulfonats mit einem substituierten Amin einbezieht. Der letzte Schritt des Verfahrens bezieht die Hydrogenolyse zum Bereitstellen der 4-Aminoverbindung ein.

[0004] Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung eines (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-ams oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon der allgemeinen Formel:



wobei

R ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; Halogen; und Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen;

n gleich 1 oder 2 ist, mit der Maßgabe, dass, falls n gleich 2 ist, die Reste R zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten;

R₁ ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkyl mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen; substituiertem Alkyl mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen und substituiertem geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; Hydroxyalkyl mit ein bis sechs Kohlenstoffatomen; Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis sechs Kohlenstoffatome enthält; Acyloxyalkyl, wobei die Acyloxyeinheit ein Alkanoyloxyrest mit zwei bis vier Kohlenstoffatomen oder Benzyloxy ist und die Alkyleinheit ein bis sechs Kohlenstoffatome enthält; Benzyl; (Phenyl)ethyl; Phenyl; wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring durch ein oder zwei Einheiten, welche unabhängig ausgewählt sind aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass, falls der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, diese Einheiten dann zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; Acylaminoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; disubstituiertem Aminoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen; substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substi-

tuent ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen; Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; und -CHR_xR_y, wobei R_y Wasserstoff oder eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung ist, mit der Maßgabe, dass, wenn R_y Wasserstoff ist, R_x Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, 1-Alkinyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, Tetrahydropyranyl, Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, 2-, 3- oder 4-Pyridyl ist, und mit der weiteren Maßgabe, dass, falls R_y eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung ist, R_y und R_x zusammen eine Tetrahydrofuranylgruppe bilden, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, welche unabhängig ausgewählt sind aus Hydroxy und Hydroxyalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; R₂ ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkyl mit ein bis acht Kohlenstoffatomen; Benzyl; (Phenyl)ethyl; Phenyl; wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring mit ein oder zwei Einheiten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass, falls der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, die Einheiten zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; und -CXR_sR_T, wobei R_s und R_T unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Phenyl und substituiertem Phenyl, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen; und X ausgewählt ist aus Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, Halogenalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkylamido, wobei der Alkylrest ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, Amino, substituiertem Amino, wobei der Substituent Alkyl oder Hydroxyalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen ist, Azido und Alkylothio mit ein bis vier Kohlenstoffatomen.

[0005] Im Folgenden werden diese Verbindungen als Abkürzungen üblicherweise mit (1-substituierte)-(2-substituierte)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bezeichnet.

[0006] Diese Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung eines (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon bereit, umfassend die Schritte:

- (i) Bereitstellen eines Tetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ols;
- (ii) Nitrieren der Verbindung aus Schritt (i), um ein 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ol bereitzustellen;
- (iii) Sulfonylieren der Verbindung aus Schritt (ii), um ein 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-sulfonat bereitzustellen;
- (iv) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (iii) mit einem Amin, um ein (5-substituiertes)-4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-amin bereitzustellen;
- (v) Reduzieren der Verbindung aus Schritt (iv), um ein (5-substituiertes)-Tetrazolo[1,5-a]chinolin-4,5-diamin bereitzustellen;
- (vi) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (v) mit einer Carbonsäure oder einem Äquivalent davon, um ein (5-substituiertes)-(6-substituiertes)-6H-Imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin bereitzustellen;
- (vii) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (vi) mit Triphenylphosphin, um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-N-Triphenylphosphinyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen;
- (viii) Hydrolysieren der Verbindung aus Schritt (vii), um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen; und
- (xi) Isolieren des (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon.

[0007] Diese Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung eines (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon bereit, umfassend die Schritte:

- (i) Bereitstellen eines (4-substituierten)-Amino-2-chlor-3-nitrochinolins;
- (ii) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (i) mit Natriumazid, um ein (5-substituiertes)-4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-amin bereitzustellen;
- (iii) Reduzieren der Verbindung aus Schritt (ii), um ein (5-substituiertes)-Tetrazolo[1,5-a]chinolin-4,5-diamin bereitzustellen;
- (iv) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (iii) mit einer Carbonsäure oder einem Äquivalent davon, um ein (5-substituiertes)-(6-substituiertes)-6H-Imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin bereitzustellen;
- (v) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (iv) mit Triphenylphosphin, um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-N-Triphenylphosphinyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen;
- (vi) Hydrolyse der Verbindung aus Schritt (v), um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-1H-Imida-

zo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen; und

(vii) Isolieren des (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon.

Diese Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung eines (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon bereit, umfassend die Schritte:

- (i) Bereitstellen eines (1-substituierten)-(2-substituierten)-4-Chlor-1H-imidazo[4,5-c]chinolins;
- (ii) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (i) mit Hydrazin, um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-4-Hydrazino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin bereitzustellen;
- (iii) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (ii) mit Natriumnitrit, um ein (5-substituiertes)-(6-substituiertes)-6H-Imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin bereitzustellen;
- (iv) Umsetzung der Verbindung aus Schritt (iii) mit Triphenylphosphin, um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-N-Triphenylphosphinyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen;
- (v) Hydrolysieren der Verbindung aus Schritt (iv), um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen; und
- (vi) Isolieren des (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon.

[0008] Die Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung eines (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon bereit, umfassend die Schritte:

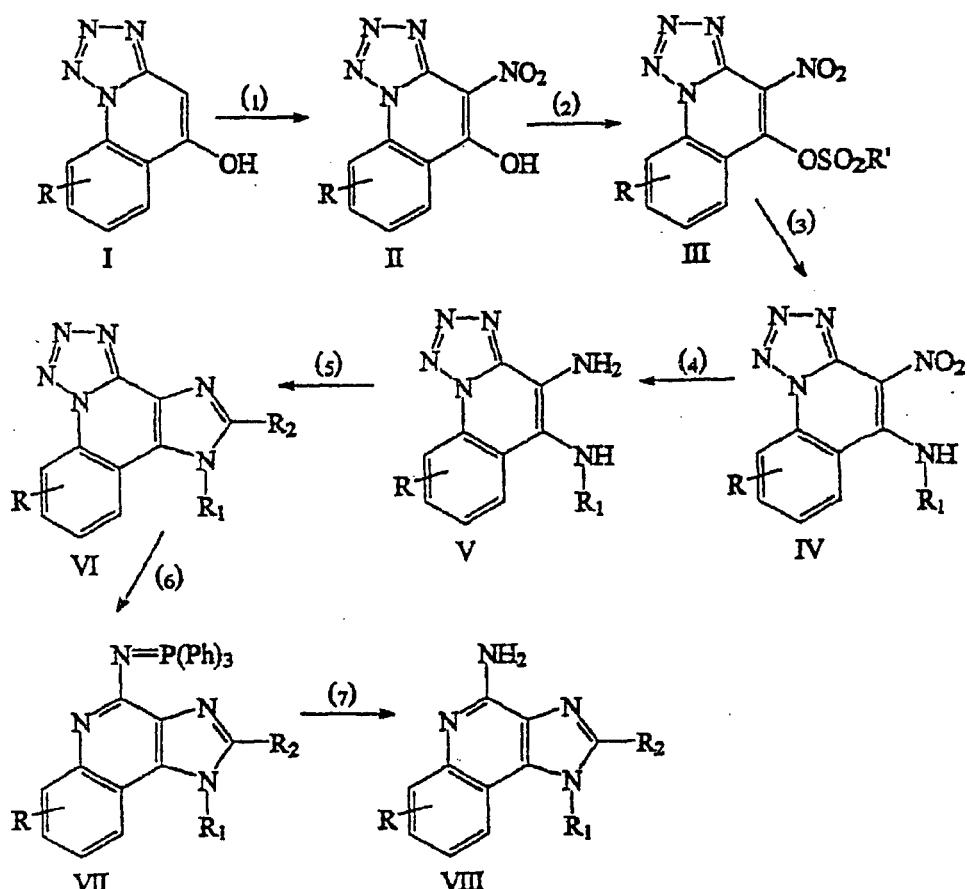
- (i) Bereitstellen eines (5-substituierten)-(6-substituierten)-6H-Imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolins; und
- (ii) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (i) mit Triphenylphosphin, um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-N-Triphenylphosphinyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen;
- (iii) Hydrolysieren der Verbindung aus Schritt (ii), um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen; und
- (iv) Isolieren des (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon.

[0009] Die Erfindung stellt auch Verfahren bereit, die bestimmte der verschiedenen einzelnen Schritte, wie vorstehend aufgeführt, und Kombinationen solcher Schritte einschließen.

[0010] In einem anderen Gesichtspunkt stellt diese Erfindung 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ole, 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-sulfonate, (5-substituierte)-4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-amine, (5-substituierte)-Tetrazolo[1,5-a]chinolin-4,5-diamine, (5-substituierte)-(6-substituierte)-6H-Imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinoline, (1-substituierte)-(2-substituierte)-4-Hydrazino-1H-imidazo[4,5-c]chinoline und (1-substituierte)-(2-substituierte)-N-Triphenylphosphinyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amine bereit.

[0011] Die hier in Klammern bezeichneten Substituenten geben an, dass der Substituent gegebenenfalls vorhanden ist, z.B. enthält eine 4-(substituierte)-Aminogruppe entweder eine unsubstituierte 4-Aminogruppe oder eine substituierte 4-Aminogruppe.

[0012] Das Reaktionsschema I veranschaulicht Verfahren der Erfindung und die Herstellung der Verbindungen der Erfindung. Die unsubstituierte Verbindung der Formel I ist eine bekannte Verbindung und andere Verbindungen der Formel I können mit Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann bekannt sind und z.B. in Chemistry of Heterocyclic Compounds (Englische Ausgabe), 1981, 16, (12), 1286 – 1288 (Zyryanov) offenbart sind.



Reaktionsschema I

[0013] In Schritt (1) von Reaktionsschema I wird ein 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ol der Formel II durch Nitrieren eines Tetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ols der Formel I bereitgestellt. Übliche Bedingungen für solche Umsetzungen sind allgemein bekannt. Bevorzugte Bedingungen für den Fall, wenn R ein Wasserstoffatom ist, schließen Erwärmen in Essigsäure in Gegenwart von Salpetersäure ein. Bevorzugte Bedingungen in anderen Fällen hängen von dem betreffenden verwendeten Tetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ol ab, und der Fachmann ist in der Lage, geeignete Bedingungen zu wählen. Das Produkt kann aus dem Reaktionsgemisch unter Verwendung üblicher Verfahren isoliert werden.

[0014] In Schritt (2) von Reaktionsschema I wird ein 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-sulfonat der Formel III durch Umsetzung eines 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ols der Formel II mit einem Sulfonylhalogenid oder vorzugsweise einem Sulfonsäureanhydrid bereitgestellt. Geeignete Sulfonylhalogenide schließen Alkylsulfonylhalogenide, wie Methansulfonylchlorid und Trifluormethansulfonylchlorid, und Arylsulfonylhalogenide, wie Benzolsulfonylchlorid, p-Brombenzolsulfonylchlorid und p-Toluolsulfonylchlorid, ein. Geeignete Sulfonsäureanhydride schließen solche ein, die den vorstehend genannten Sulfonylhalogeniden entsprechen. Sulfonsäureanhydride sind im Hinblick auf die Tatsache bevorzugt, dass das als Nebenprodukt der Umsetzung erzeugte Sulfonatanion ein relativ schlechtes Nucleophil ist und als solches keine unerwünschten Nebenprodukte ergibt, wie jene, in denen die Nitrogruppe ersetzt wird. Ein besonders bevorzugtes Sulfonsäureanhydrid ist Trifluormethansulfonsäureanhydrid.

[0015] Die Umsetzung wird vorzugsweise durch Kombinieren einer Verbindung der Formel II mit einer Base, vorzugsweise einem Überschuß einer tertiären Aminbase (z.B. einer Trialkylaminbase, wie Triethylamin) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, und dann Zugabe des Sulfonylhalogenids oder Sulfonsäureanhydrids durchgeführt. Die Zugabe wird vorzugsweise auf kontrollierte Weise (z.B. tropfenweise) und bei verringriger Temperatur (z.B. etwa 0°C) durchgeführt. Das Produkt kann mit herkömmlichen Verfahren isoliert werden oder die Reaktion kann ohne Isolieren wie nachstehend beschrieben in Verbindung mit Schritt (3) durchgeführt werden.

[0016] In Schritt (3) von Reaktionsschema I wird ein (5-substituiertes)-4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-amin der Formel IV durch Umsetzen eines 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-sulfonats der Formel III mit einem Amin, vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses einer Aminbase, in einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan,

bereitgestellt. Geeignete Amine schließen Ammoniak und vorzugsweise primäre Amine ein. Primäre Amine stellen 5-substituierte Aminoverbindungen der Formel IV bereit, in denen der Aminosubstituent durch R₁ dargestellt wird. Besonders bevorzugte Amine schließen Isobutylamin und 2-Aminomethyl-2-propanolein.

[0017] Die Umsetzung kann durch Zugabe eines Überschusses an Amin zu dem sich aus Schritt (2) ergebenen Reaktionsgemisch durchgeführt werden. Die Umsetzung kann auch durch Zugabe eines Überschusses an Amin zu einer Lösung der Verbindung der Formel III in einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan, durchgeführt werden. Da das Sulfonat eine relativ leichte Abgangsgruppe ist, kann die Umsetzung bei Umgebungs-temperatur durchgeführt werden. Das Produkt kann unter Verwendung üblicher Verfahren aus dem Reaktions-gemisch isoliert werden.

[0018] In Schritt (4) von Reaktionsschema I wird ein (5-substituiertes)-Tetrazolo[1,5-a]chinolin-4,5-diamin der Formel V durch Reduzieren eines (5-substituierten)-4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-amins der Formel IV bereitgestellt. Verfahren für solche Reduktionen sind dem Fachmann allgemein bekannt. Vorzugsweise wird die Reduktion unter Verwendung eines üblichen heterogenen Hydrierungskatalysators, wie Platin auf Kohle oder Palladium auf Kohle, durchgeführt. Die Reduktion kann bequem in einer Parr-Vorrichtung in einem Lösungsmittel, wie Ethanol, durchgeführt werden. Das Produkt kann aus dem Reaktionsgemisch unter Verwendung üblicher Verfahren isoliert werden.

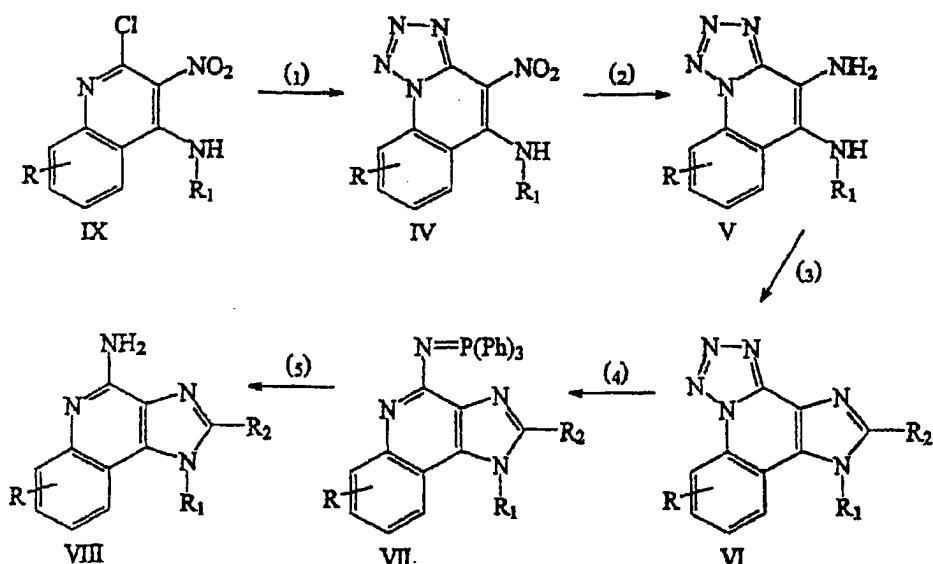
[0019] In Schritt (5) von Reaktionsschema I wird ein (5-substituiertes)-(6-substituiertes)-6H-Imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin der Formel VI durch Umsetzen eines (5-substituierten)-Tetrazolo[1,5-a]chinolin-4,5-diamins der Formel V mit einer Carbonsäure oder einem Äquivalent davon bereitgestellt. Geeignete Äquivalente von Carbonsäuren schließen Säurehalogenide, Orthoester und 1,1-Dialkoxyalkylalkanoate ein. Die Carbonsäure oder das Äquivalent ist so ausgewählt, dass es den gewünschten 6-Substituenten in der Verbindung der Formel VI ergibt, wobei der 6-Substituent als R₂ bezeichnet wird (z.B. ergibt Acetylchlorid eine Verbindung, in der R₂ eine Methylgruppe ist). Die Umsetzung kann in Abwesenheit eines Lösungsmittels oder vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Carbonsäure oder eines Äquivalents davon unter ausreichendem Erwärmen durchgeführt werden, um irgendwelchen Alkohol oder Wasser, die als Nebenprodukt der Umsetzung gebildet werden, zu entfernen. Das Produkt kann unter Verwendung von üblichen Verfahren aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

[0020] In Schritt (6) von Reaktionsschema I wird ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-N-Triphenylphosphinyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel VII durch Umsetzen eines (5-substituierten)-(6-substituierten)-6H-Imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolins der Formel VI mit Triphenylphosphin bereitgestellt. Die Umsetzung kann durch Kombinieren einer Verbindung der Formel VI mit Triphenylphosphin in einem geeigneten Lösungsmittel, wie 1,2-Dichlorbenzol, und Erwärmen durchgeführt werden. Das Produkt kann unter Verwendung herkömmlicher Verfahren aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

[0021] In Schritt (7) von Reaktionsschema I wird ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel VIII durch Hydrolyse eines (1-substituierten)-(2-substituierten)-N-Triphenylphosphinyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amins der Formel VII bereitgestellt. Eine solche Umsetzung kann mit dem Fachmann allgemein bekannten allgemeinen Verfahren (z.B. durch Erwärmen in einem niederen Alkanol in Gegenwart einer Säure) durchgeführt werden. Das Produkt kann mit üblichen Verfahren aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

[0022] Im Reaktionsschema I kann R' jeder Rest sein, der in ein Sulfonylhalogenid oder Sulfonsäureanhydrid eingebracht werden kann. Alkyl- (z.B. Methylgruppen), Halogenalkyl-, einschließlich Perfluoralkylreste (z.B. Trifluormethylgruppen) und Arylreste (z.B. Phenyl-, Halogenphenyl- und Tolylgruppen) sind alle geeignet.

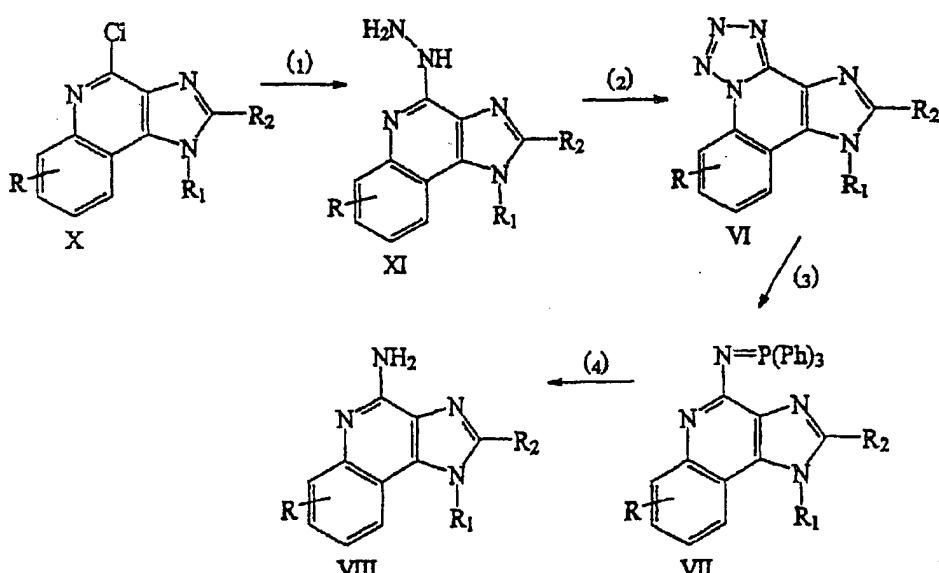
[0023] Reaktionsschema II veranschaulicht erfindungsgemäße Verfahren und die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Die Verbindungen der Formel IX und Verfahren zu ihrer Herstellung sind bekannt und z.B. in den U.S.-Patenten Nr. 4,988,815 (Andre) und 5,268,376 (Gerster) offenbart.



[0024] In Schritt (1) von Reaktionsschema II wird ein (5-substituiertes)-4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-amin der Formel IV durch Umsetzen eines (4-substituierten)-Amino-2-chlor-3-nitrochinolins der Formel IX mit Natriumazid bereitgestellt. Die Umsetzung kann durch Kombinieren der Verbindung der Formel IX mit Natriumazid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, und Erwärmen (etwa 50°C) durchgeführt werden. Das Produkt kann unter Verwendung üblicher Verfahren aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

[0025] Die Schritte (2), (3), (4) und (5) von Reaktionsschema II können jeweils in der gleichen Weise wie die Schritte (4), (5), (6) bzw. (7) von Reaktionsschema I durchgeführt werden.

[0026] Das Reaktionsschema III veranschaulicht erfindungsgemäße Verfahren und die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Die Verbindungen der Formel X und Verfahren zu deren Herstellung sind bekannt und z.B. in der europäischen Patentanmeldung 90 30 1776.3, den U.S.-Patenten Nr. 4,689,338 (Gerster), 4,698,348 (Gerster), 4,929,625 (Gerster), 4,988,815 (Andre), 5,268,376 (Gerster) und 5,389,640 (Gerster) offenbart.



[0027] In Schritt (1) von Reaktionsschema III wird ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-4-Hydrazino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin der Formel XI durch Umsetzen eines (1-substituierten)-(2-substituierten)-4-Chlor-1H-imidazo[4,5-c]chinolins der Formel X mit Hydrazin bereitgestellt. Die Umsetzung kann durch Kombinieren einer Verbindung der Formel X mit einem Überschuß an Hydrazin und Erwärmen, falls erforder-

lich, durchgeführt werden. Das Produkt kann unter Verwendung üblicher Verfahren aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

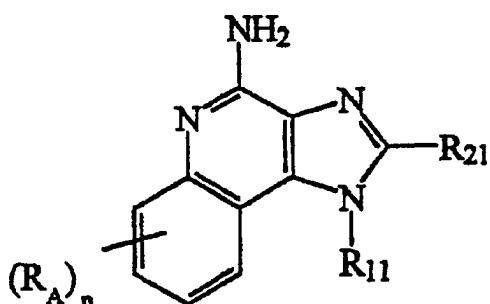
[0028] In Schritt (2) von Reaktionsschema III wird ein (5-substituiertes)-(6-substituiertes)-6H-Imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin der Formel VI durch Umsetzen eines (1-substituierten)-(2-substituierten)-4-Hydrazino-1H-imidazo[4,5-c]chinolins der Formel XI mit Natriumnitrit bereitgestellt. Die Umsetzung kann durch Kombinieren der Verbindung der Formel XI mit Natriumnitrit in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. Wasser) in Gegenwart einer Säure (z.B. Essigsäure) durchgeführt werden. Das Produkt kann mit üblichen Verfahren aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

[0029] Die Schritte (3) und (4) von Reaktionsschema III können jeweils in der gleichen Weise wie die Schritte (6) bzw. (7) von Reaktionsschema I durchgeführt werden.

[0030] Die Verbindungen der Formel VIII können in der Form von Säureadditionssalzen, wie Hydrochloriden, Dihydrogensulfaten, Trihydrogenphosphaten, Hydrogennitrat, Methansulfonaten und Salzen von anderen pharmazeutisch verträglichen Säuren verwendet werden. Pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der Formel VIII werden im Allgemeinen durch Umsetzung der jeweiligen Verbindung mit einer äquimolaren Menge einer starken Säure, vorzugsweise einer anorganischen Säure, wie Salz-, Schwefel- oder Phosphorsäure, oder einer organischen Säure, wie Methansulfonsäure, in einem polaren Lösungsmittel hergestellt. Die Isolierung des Salzes wird durch die Zugabe eines Lösungsmittels erleichtert, in dem das Salz unlöslich ist (z.B. Diethylether).

[0031] Die erfindungsgemäßen Verfahren stellen als Endprodukt ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin, wie vorstehend definiert, bereit.

[0032] Vorzugsweise ist das (1-substituierte)-(2-substituierte)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin eine Verbindung, die durch eine der nachstehenden Formeln XXI – XXV definiert ist:



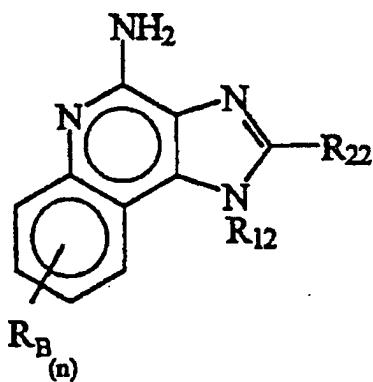
XXI

wobei

R₁₁ ausgewählt ist aus Alkyl, Hydroxyalkyl, Acyloxyalkyl, Benzyl, (Phenyl)ethyl und Phenyl, wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring durch ein oder zwei Einheiten, welche unabhängig ausgewählt sind aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass, falls der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, diese Einheiten dann zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; Acylaminoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; disubstituiertem Aminoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; Morpholinoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält;

R₂₁ ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkyl mit ein bis acht Kohlenstoffatomen, Benzyl, (Phenyl)ethyl und Phenyl, wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring durch ein oder zwei Einheiten, welche unabhängig ausgewählt sind aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass, falls der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, diese Einheiten dann zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; und

jeder Rest R_A unabhängig ausgewählt ist aus Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Halogen und Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist, mit der Maßgabe, dass, falls n 2 ist, die Reste R_A dann zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten;

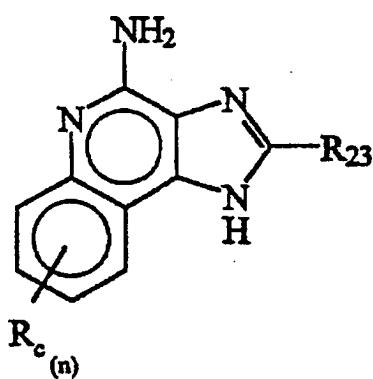
**XXII**

wobei

R_{12} ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen und substituiertem geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen; und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, substituiert mit geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; und

R_{22} ausgewählt ist aus Wasserstoff; geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis acht Kohlenstoffatomen, Benzyl, (Phenyl)ethyl und Phenyl, wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring durch ein oder zwei Einheiten, welche unabhängig ausgewählt sind aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass, falls der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, diese Einheiten dann zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; und

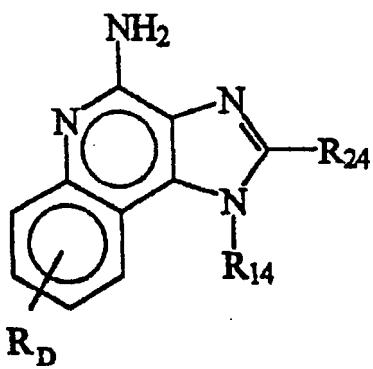
jeder Rest R_B unabhängig ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Halogen und geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und n eine ganze Zahl von null bis zwei ist, mit der Maßgabe, dass, falls n 2 ist, dann die Reste R_B zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten;

**XXIII**

wobei

R_{23} ausgewählt ist aus Wasserstoff, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis acht Kohlenstoffatomen, Benzyl, (Phenyl)ethyl und Phenyl, wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring durch ein oder zwei Einheiten, welche unabhängig ausgewählt sind aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass, falls der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, diese Einheiten dann zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; und

jeder Rest R_C unabhängig ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Halogen und geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und n eine ganze Zahl von null bis zwei ist, mit der Maßgabe, dass, falls n 2 ist, diese Reste R_C dann zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten;

**XXIV**

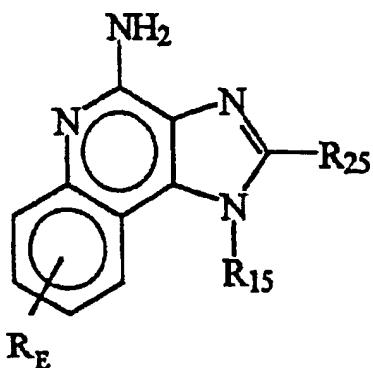
wobei $\text{R}_{14} - \text{CHR}_x \text{R}_y$ ist,

wobei

R_y Wasserstoff oder eine Kohlenstoff-Kohlenstofibindung ist, mit der Maßgabe, dass, falls R_y Wasserstoff ist, R_x Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, 1-Alkinyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, Tetrahydropyranyl, Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, 2-, 3- oder 4-Pyridyl ist, und mit der weiteren Maßgabe, dass, falls R_y eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung ist, R_y und R_x zusammen eine Tetrahydrofuranylgruppe bilden, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, welche unabhängig ausgewählt sind aus Hydroxy- und Hydroxyalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen;

R_{24} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Phenyl und substituiertem Phenyl, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen; und

R_D ausgewählt ist aus Wasserstoff, geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Halogen und geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen;

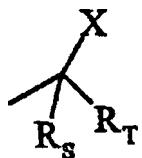
**XXV**

wobei

R_{15} ausgewählt ist aus Wasserstoff; geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen und substituiertem geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, substituiert mit geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen und substituiertem geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, substituiert mit geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; Hydroxyalkyl mit ein bis sechs Kohlenstoffatomen; Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis sechs Kohlenstoffatome enthält; Acyloxyalkyl, wobei die Acyloxyeinheit Alkanoyloxy mit zwei bis vier Kohlenstoffatomen oder Benzoyloxy ist und die Alkyleinheit ein bis sechs Kohlenstoffatome enthält; Benzyl; (Phenyl)ethyl und Phenyl, wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring durch ein oder zwei Einheiten, welche unabhängig ausgewählt sind aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, die Einheiten dann zusammen nicht

mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; Acylaminoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; disubstituiertem Aminoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; Morpholinoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält;

R_{25}



ist, wobei

R_s und R_T unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Phenyl und substituiertem Phenyl, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen;

X ausgewählt ist aus Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, Halogenalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkylamido, wobei der Alkylrest ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, Amino, substituiertem Amino, wobei der Substituent Alkyl oder Hydroxyalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen ist, Azido, Alkylthio mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; und

R_E ausgewählt ist aus Wasserstoff, geradkettigem oder verzweigtem Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Halogen und geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz von einer der vorstehenden.

[0033] Die vorstehend zitierten Verbindungen sind in mehreren vorstehend in der Zusammenfassung der Erfindung angegebenen und nachstehend erörterten Patenten offenbart und beansprucht.

[0034] In Fällen, in denen n null, eins oder zwei sein kann, ist n vorzugsweise null oder eins.

[0035] Die vorstehenden Substituenten $R_A - R_E$ sind durch R eingeschlossene Spezies. Der bevorzugte Substituent R ist ein Wasserstoffatom.

[0036] Die vorstehenden Substituenten $R_{11} - R_{15}$ sind durch R_1 eingeschlossene Spezies. Die bevorzugten Substituenten R_1 sind Alkyl mit ein bis sechs Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, wobei die Alkyleinheit ein bis sechs Kohlenstoffatome enthält, und Arylalkyl, wobei die Alkyleinheit ein bis drei Kohlenstoffatome enthält. Am stärksten bevorzugt ist der Substituent R_1 eine 2-Methylpropyl-, 2-Hydroxy-2-methylpropyl-, Benzyl- oder Phenyethylgruppe.

[0037] Die vorstehenden Substituenten $R_{21} - R_{25}$ sind durch R_2 eingeschlossene Spezies. Die bevorzugten Substituenten R_2 sind Wasserstoff, Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, Hydroxyalkyl, wobei die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, Halogenalkyl, wobei die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, und Aryloxymethyl. Am stärksten bevorzugt ist der Substituent R_2 Wasserstoff, eine Methyl-, Ethoxymethyl- oder Benzylgruppe.

[0038] Bestimmte Substituenten R , Substituenten R_1 und Substituenten R_2 sind mit den betreffenden, vorstehend in Verbindung mit den Reaktionsschemata beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht verträglich. Der Fachmann ist jedoch in der Lage, alternative Bedingungen, unter denen die einzelnen Schritte durchgeführt werden können, und/oder Verfahren zum Schützen von funktionellen Gruppen und Manipulationen zu wählen, die die Verwendung der erfindungsgemäßen Verfahren bei der Herstellung der (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amine ermöglichen.

[0039] Bestimmte (1-substituierte)-(2-substituierte)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amine wurden als antivirale Mittel offenbart (siehe z.B. europäische Patentanmeldung 90 30 1776.3 (Gerster), U.S.-Patente Nr. 4,689,338 (Gerster), 4,929,624 (Gerster), 5,266,575 (Gerster), 5,268,376 (Gerster) und 5,389,640 (Gerster)). Von bestimmten dieser Verbindungen ist auch bekannt, dass sie die Biosynthese von Cytokinen, wie Interferonen, Interleukinen und Tumornekrosefaktor, beim Menschen und bei Mäusen bewirken.

[0040] Die nachstehenden Beispiele sind zur Veranschaulichung der Erfindung. Alle Teile und Prozentsätze sind auf das Gewicht bezogen, wenn nicht anders angegeben.

Beispiel 1

Tetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ol

Teil A

[0041] Anthranilsäure (274,3 g) und Essigsäureanhydrid (1,1 l) wurden kombiniert, dann 3,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Methanol (550 ml) kombiniert, dann unter Vakuum konzentriert, wobei 2-Methyl-4-oxo-3,1-benzoxazin als braunes Öl bereitgestellt wurde.

Teil B

[0042] Das rohe 2-Methyl-4-oxo-3,1-benzoxazin wurde in Essigsäure (1,9 l) gelöst. Natriumazid (130,0 g) wurde in Portionen unter Rühren zur Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in einem Eisbad abgekühlt, um die Reaktionstemperatur während der Zugabe auf 25 bis 30°C zu halten. Man ließ das Reaktionsgemisch über das Wochenende bei Umgebungstemperatur röhren. Die Essigsäure wurde unter Vakuum entfernt, wobei ein weißer Feststoff bereitgestellt wurde. Der Feststoff wurde mit 10 % Natriumhydroxid (1,4 l) kombiniert, dann 1 Stunde auf einem Dampfbad erwärmt. Zusätzliches Natriumhydroxid (120 g 50 %iges Natriumhydroxid) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde eine zusätzliche Stunde auf einem Dampfbad erwärmt, dann über Nacht auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Zusätzliches Natriumhydroxid (120 g 50 %iges Natriumhydroxid) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden auf einem Dampfbad erwärmt, dann abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde unter schnellem Rühren in ein Gemisch aus konzentrierter Salzsäure (1,0 l) und Eis (3 l) gegossen. Das erhaltene Gemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Ein Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gespült, dann mit Wasser (4 l) aufgeschlämmt. Der Feststoff wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gespült, dann im Ofen bei 50°C getrocknet, wobei 278,0 g rohe 2-(5-Methyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoësäure in Form eines hellbraunen Feststoffs erhalten wurden, Schmp. 157 – 160°C. Die Rohsubstanz wurde in 10 % Natriumhydroxid (2,5 l) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde 2,5 Stunden erwärmt (95 – 99°C), abgekühlt, dann unter kräftigem Rühren in ein Gemisch aus konzentrierter Salzsäure (500 ml) und Eis (5 l) gegossen. Das erhaltene Gemisch wurde 2 Stunden gerührt. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gespült, dann mit Wasser (3 l) aufgeschlämmt. Der Feststoff wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gespült, dann über Nacht bei Umgebungstemperatur getrocknet, wobei 228 g 2-(5-Methyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoësäure erhalten wurde, Schmp. 164 – 166°C.

Teil C

[0043] Aceton (3,2 l) und 2-(5-Methyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoësäure (228 g) wurden kombiniert, dann 15 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Kaliumcarbonat (228 g) wurde auf einmal zum Reaktionsgemisch gegeben. Jodethan (366,8 g) wurde zum Reaktionsgemisch getropft, was eine leicht exotherme Reaktion bewirkte. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann über Nacht unter Abkühlen auf Umgebungstemperatur gerührt. Die ausgefallenen Salze wurden durch Filtration entfernt, dann mit Aceton gespült. Die kombinierten Filtrate wurden unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (1,5 l) gelöst. Die Dichlormethanlösung wurde mit Wasser (1,5 l) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, dann unter Vakuum konzentriert, wobei 227 g Ethyl-2-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoat in Form eines weißen Feststoffs erhalten wurden, Schmp. 98-100°C.

Teil D

[0044] Kaliummethoxid (173,5 g) wurde in Portionen unter Rühren zu einem Gemisch von Ethyl-2-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoat (227 g) und N,N-Dimethylformamid (1,6 l) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Eisbad gekühlt, um die entstehende exotherme Reaktion zu steuern. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt, dann mit Wasser (17 l) quenched. Der pH-Wert wurde mit Essigsäure (170 ml) auf pH 5 eingestellt. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gespült, dann wieder mit Wasser (2,5 l) aufgeschlämmt. Der Feststoff wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gespült, dann 16 Stunden ofengetrocknet (55 bis 60°C), wobei 169,0 g eines weißen Feststoffs erhalten wurden. Eine Probe mit 3,0 g wurde aus Ethanol/Dichlormethan umkristallisiert, wobei Tetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ol in Form eines weißen Feststoffs erhalten wurde, Schmp. 248°C (Zers.). Analyse: Berechnet für C₉H₆N₄O: %C, 58,06; %H, 3,25; %N, 30,09; Gefunden: %C, 58,02; %H, 3,29; %N, 30,20.

Beispiel 2

4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ol-Hydrat

[0045] Tetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ol (10 g, 54 mmol, Beispiel 1) wurde in Essigsäure (200 ml) suspendiert, dann auf 40°C erwärmt. Salpetersäure (4 ml mit 16 M, 59 mmol) wurde zum Reaktionsgemisch gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten auf 80°C erwärmt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gespült, dann aus Isopropanol/Wasser umkristallisiert, wobei 8,1 g 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ol-Hydrat in Form von hellgelben Plättchen erhalten wurden, Schmp. 186,5 – 187°C. Analyse: Berechnet für $C_9H_5N_5O_3 \cdot H_2O$: %C, 43,38; %H, 2,83; %N, 28,10; Gefunden: %C, 43,27; %H, 2,84; %N, 28,25.

Beispiel 3

2-Methyl-[(4-nitro-5-tetrazolo[1,5-a]chinolinyl)amino]-2-propanol

[0046] Natriumazid (19,5 g, 0,3 mol), 2-Methyl-[(2-chlor-3-nitrochinolin-4-yl)amino]-2-propanol (29,6 g, 0,10 mol, U.S.-Patent Nr. 4,988,815 Beispiel 12) und N,N-Dimethylformamid (100 ml) wurden in einen 1 l-Rundkolben mit Mantel gegeben, wobei der Außenteil Aceton enthielt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Rührstab gerührt und das Aceton unter Rückfluß erhitzt, um eine konstante innere Reaktionstemperatur von 53°C bereitzustellen. Nach 18 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (100 ml) verdünnt. Der erhaltene gelbe Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, dann mit 50 % N,N-Dimethylformamid/Wasser gewaschen, bis die Waschflüssigkeit leicht gefärbt war. Der gelb/grüne Feststoff wurde dann mit Wasser gewaschen, trocken gepresst und mit Ether gewaschen. Der Feststoff wurde luftgetrocknet, wobei 27,2 g rohes Produkt in Form eines gelb/hellgrünen Feststoffs erhalten wurden. Diese Substanz wurde aus Ethanol/Dichlormethan umkristallisiert, wobei 2-Methyl-[(4-nitro-5-tetrazolo[1,5-a]chinolinyl)amino]-2-propanol in Form eines gelben kristallinen Feststoffs erhalten wurde, Schmp. 204°C (Zers.). Analyse: Berechnet für: $C_{13}H_{14}N_6O_3$: %C, 51,65; %H, 4,67; %N, 27,8; Gefunden: %C, 51,30; %H, 4,69; %N, 27,43.

Beispiel 4

[(4-Amino-5-tetrazolo[1,5-c]chinolinyl)amino]-2-methyl-2-propanol

[0047] 2-Methyl-[(4-nitro-5-tetrazolo[1,5-a]chinolinyl)amino]-2-propanol (30,2 g, 0,10 mol, Beispiel 3), Ethanol (300 ml) und 5 % Pd/C (1,0 g mit 50 % Wasser nass) wurden in eine Parr-Vorrichtung gegeben. Das Gemisch wurde hydriert. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt, dann filtriert, um den Katalysator zu entfernen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert, wobei 20,5 g [(4-Amino-5-tetrazolo[1,5-c]chinolinyl)amino]-2-methyl-2-propanol in Form eines gelb/grünen kristallinen Feststoffs erhalten wurden, Schmp. 164 – 167°C. Analyse: Berechnet für $C_{13}H_{16}N_6O$: %C, 57,33; %H, 5,92; %N, 30,88; Gefunden: %C, 56,94; %H, 5,88; %N, 30,80.

Beispiel 5

 α,α -Dimethyl-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin-6-ethanol

[0048] [(4-Amino-5-tetrazolo[1,5-c]chinolinyl)amino]-2-methyl-2-propanol (5 g, 0,18 mol, Beispiel 4) wurde in Triethylorthoformiat (17 g) gelöst. Die Lösung wurde 20 Stunden auf 120°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, dann mit 1 n Salzsäure verdünnt. Ameisensäure (20 ml) wurde zum Gemisch gegeben, das dann eine Stunde unter Rückfluß erwärmt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum konzentriert, dann mit Natriumhydroxid neutralisiert. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol/Essigsäureethylester umkristallisiert, wobei α,α -Dimethyl-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin-6-ethanol in Form eines Feststoffs erhalten wurde, Schmp. 245 – 248°C. Analyse: Berechnet für $C_{14}H_{14}N_6O$: %C, 59,55; %H, 4,99; %N, 29,77; Gefunden: %C, 59,44; %H, 4,93; %N, 29,65.

Beispiel 6

 $\alpha,\alpha,5$ -Trimethyl-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin-6-ethanol

[0049] Acetylchlorid (16 g, 0,020 mol) wurde zu einer Lösung von [(4-Amino-5-tetrazolo[1,5-c]chinolinyl)amino]-2-methyl-2-propanol (5 g, 0,18 mol, Beispiel 4) in Acetonitril getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stun-

den bei Umgebungstemperatur gerührt. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, dann in Essigsäure (etwa 50 ml) gelöst. Diese Lösung wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann mit Carbonat neutralisiert. Das Rohprodukt wurde durch Filtration isoliert, dann anfänglich aus Hexan/Essigsäureethylester, dann aus Ethanol/Essigsäureethylester umkristallisiert, wobei $\alpha,\alpha,5$ -Trimethyl-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin-6-ethanol in Form eines Feststoffs erhalten wurde, Schmp. 202 – 205°C. Analyse: Berechnet für $C_{15}H_{16}N_6O$: %C, 60,8; %H, 5,44; %N, 28,36; Gefunden: %C, 60,68; %H, 5,48; %N, 28,28.

Beispiel 7

4-Hydrazino-1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin

[0050] 4-Chlor-1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (10,0 g, 0,0385 mol, U.S.-Patent Nr. 4,689,338, Beispiel 77) wurde zu Hydrazin (30 ml) gegeben. Das Gemisch wurde schnell unter Rückfluß erhitzt. Der Feststoff löste sich unter kräftigem Erwärmen des Reaktionsansatzes, dann wurde ein Niederschlag gebildet, während das Reaktionsgemisch sich unter Rückfluß befand. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, dann in Wasser (100 ml) suspendiert. Der Feststoff wurde durch die Zugabe von Essigsäure in Lösung gebracht. Die Lösung wurde filtriert, um Spuren des nicht gelösten Feststoffs zu entfernen. Das Filtrat wurde unter Zugabe von Ammoniumhydroxid basisch gemacht. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen, dann getrocknet, wobei 8,0 g eines Rohprodukts in Form eines weißen Feststoffs erhalten wurden. Eine Probe dieser Substanz wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei 4-Hydrazino-1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin erhalten wurde, Schmp. 202 – 205°C. Analyse: Berechnet für $C_{14}H_{17}N_5$: %C, 65,86; %H, 6,71; %N, 27,43; Gefunden: %C, 65,20; %H, 6,6; %N, 27,5.

Beispiel 8

6-(2-Methylpropyl)-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin

[0051] Eine Lösung von Natriumnitrit (2,0 g, 3 mmol) in Wasser (5 ml) wurde zu einer Lösung von 4-Hydrazino-1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (4,0 g, 15,7 mmol, Beispiel 7) in einem Gemisch aus Essigsäure (5 ml) und Wasser (50 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Ein Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen, dann luftgetrocknet, wobei 4,1 g Rohprodukt erhalten wurden. Diese Substanz wurde aus Dichlormethan/Ethanol umkristallisiert, wobei 3,0 g 6-(2-Methylpropyl)-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin in Form eines cremefarbenen kristallinen Feststoffs erhalten wurden; Schmp. 208 – 212°C. Analyse: Berechnet für $C_{14}H_{14}N_6$: %C, 63,14; %H, 5,30; %N, 31,56; Gefunden: %C, 62,60; %H, 5,2; %N, 31,5.

Beispiel 9

α,α -Dimethyl-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin-6-ethanol

[0052] Eine Suspension von 4-Chlor- α,α -dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-ethanol (1,0 g, 3,6 mmol, U.S.-Patent Nr. 4,689,338, Beispiel 189, Teil D) in Hydrazin (3 ml, 6,9 mmol) wurde 1 Stunde auf einem Dampfbad erwärmt, dann mit Wasser verdünnt. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert. Der Feststoff wurde in einem Gemisch aus Essigsäure (2 ml) und Wasser (15 ml) gelöst, dann mit einer Lösung von Natriumnitrit (0,5 g) in Wasser kombiniert. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 0,71 g α,α -Dimethyl-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin-6-ethanol in Form eines weißen Feststoffs erhalten wurden, Schmp. 246 – 247°C (schrumpft bei 230°C). Analyse: Berechnet für $C_{14}H_{14}N_6O$: %C, 59,56; %H, 5,00; %N, 29,77; Gefunden: %C, 59,45; %H, 5,06; %N, 29,51.

Beispiel 10

1-(2-Methylpropyl)-N-triphenylphosphinyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin

[0053] 6-(2-Methylpropyl)-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin (0,2 g, 0,75 mmol, Beispiel 8), Triphenylphosphin (0,4 g, 1,5 mmol) und 1,2-Dichlorbenzol (5 ml) wurden kombiniert und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum konzentriert, dann mit Cyclohexan (25 ml) verdünnt. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert; mit Cyclohexan gewaschen, dann getrocknet, wobei 1-(2-Methylpropyl)-N-triphenylphosphinyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin in Form eines Feststoffs erhalten wurde, Schmp. 209 – 210°C. Analyse: Berechnet für $C_{32}H_{29}N_4P$: %C, 76,78; %H, 5,84; %N, 11,19; Gefunden:

%C, 76,03; %H, 5,87; %N, 11,09.

Beispiel 11

4-Amino- α,α -dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-ethanol

[0054] Triphenylphosphin (4,5 g, 17,0 mmol) wurde zu einem Gemisch von α,α -Dimethyl-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin-6-ethanol (2,4 g, 8,5 mmol, Beispiel 9) und 1,2-Dichlorbenzol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Std. unter Rückfluß erhitzt, dann unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Methanol (400 ml) und Salzsäure (50 ml mit 0,5 n) kombiniert, dann auf einem Dampfbad 2 Stunden erhitzt. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, dann mit Ether gewaschen. Der Feststoff wurde in Wasser gelöst und die Lösung mit 10 %igem Natriumhydroxid basisch gemacht. Nach 30 Minuten Rühren wurde das Reaktionsgemisch filtriert. Der gesammelte Feststoff wurde mit Wasser und Ether gespült, dann aus N,N-Dimethylformamid/Ethanol umkristallisiert, wobei etwa 1 g 4-Amino- α,α -dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-ethanol in Form eines Feststoffs erhalten wurde, Schmp. 271 – 273°C. Analyse: Berechnet für $C_{14}H_{16}N_4O$: %C, 65,6; %H, 6,29; %N, 21,86; Gefunden: %C, 65,37; %H, 6,26; %N, 21,61.

Beispiel 12

1-(2-Methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin

[0055] 1-(2-Methylpropyl)-N-triphenylphosphinyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (100 mg, Beispiel 10) wurde in einem Gemisch aus Methanol (3 ml) und Salzsäure (10 ml mit 0,5 n) suspendiert. Das Gemisch wurde 2 Stunden auf einem Dampfbad erwärmt, dann über Nacht bei Umgebungstemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert. Das Filtrat wurde mit 10 % Natriumhydroxid basisch gemacht. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, dann getrocknet, wobei 1-(2-Methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin erhalten wurde. Die Spektraleigenschaften dieser Substanz stimmten mit denen einer authentischen Probe überein.

Beispiel 13

4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ol

[0056] Wässriges Natriumhydroxid (30 g mit 50 %) wurde zu einer Suspension von 2-Methyl-[(4-nitro-5-tetrazolo[1,5-a]chinolinyl)amino]-2-propanol (34,0 g, 0,1125 mol, Beispiel 3) in Wasser (500 ml) gegeben. Das Gemisch wurde auf einem Dampfbad erwärmt und der Feststoff löste sich rasch. Die Lösung wurde etwa 30 Minuten erwärmt und dann begann nach Abstreifen ein Feststoff auszufallen. Das Gemisch wurde mit 6 n Salzsäure sauer gemacht. Der erhaltene Feststoff wurde durch Filtration isoliert; hintereinander mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen; dann unter Vakuum bei 100°C getrocknet, wobei 23,2 g Rohprodukt in Form eines schwach-gelb/grünen Feststoffs erhalten wurden. Eine Probe (3,2 g) wurde anfänglich aus Methanol/Dichlormethan und dann aus Toluol umkristallisiert, wobei 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ol erhalten wurde. Analyse: Berechnet für $C_9H_5N_5O_3$: %C, 46,76; %H, 2,18; %N, 30,29; Gefunden: %C, 46,85; %H, 2,23; %N, 29,91.

Beispiel 14

4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-yl]trifluormethansulfonat

[0057] Triethylamin (0,6 ml, 4,32 mmol) wurde zu einer Suspension von 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ol(1,0 g, 4,32 mmol, Beispiel 2) in Dichlormethan (20 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C abgekühlt. Trifluormethansulfonsäure-Anhydrid (0,73 ml, 4,32 mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt, mit 0,5 n Salzsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Hexan (100 ml) kombiniert, 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt und filtriert. Ein Feststoff fiel aus dem Filtrat nach Abkühlen aus. Der Feststoff wurde durch Filtration isoliert und getrocknet, wobei 0,2 g 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-yl]trifluormethansulfonat in Form eines weißen Feststoffs erhalten wurden, Schmp. 132 – 134°C. Analyse: Berechnet für $C_{10}H_{14}F_3N_5O_5S$: %C, 33,07; %H, 1,11; %N, 19,28; Gefunden: %C, 33,19; %H, 1,18; %N, 19,61.

Beispiel 15

N-(2-Methylpropyl)-4-nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-amin

[0058] Isobutylamin (1 ml) wurde zu einer Lösung von 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-yl]trifluormethansulfonat (0,5 g, 1,37 mmol, Beispiel 14) in Dichlormethan (50 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt, mit Wasser (2×50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, dann unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Filtration durch eine Schicht Kieselgel unter Elution mit 2 % Methanol in Dichlormethan gereinigt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert, wobei 0,31 g N-(2-Methylpropyl)-4-nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-amin erhalten wurde, Schmp. 152 – 154°C. Analyse: Berechnet für $C_{13}H_{14}N_6O_2$; %C, 54,54; %H, 4,93; %N, 29,35; Gefunden: %C, 54,45; %H, 4,73; %N, 29,47.

Beispiel 16

N⁵-(2-Methylpropyl)tetrazolo[1,5-a]chinolin-4,5-diamin

[0059] N-(2-Methylpropyl)-4-nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-amin (1,0 g, 3,5 mmol, Beispiel 15), Ethanol (100 ml) und Pt/C wurden in eine Parr-Vorrichtung gegeben. Das Gemisch wurde bei 50 psi ($3,44 \times 10^5$ Pa) hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen, dann unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert, wobei 0,35 g N⁵-(2-Methylpropyl)tetrazolo[1,5-a]chinolin-4,5-diamin in Form von grauweißen Nadeln erhalten wurden, Schmp. 148 – 150°C. Analyse: Berechnet für $C_{13}H_{16}N_6$; %C, 60,92; %H, 6,29; %N, 32,79; Gefunden: %C, 60,94; %H, 6,25; %N, 32,93.

Beispiel 17

6-(2-Methylpropyl)-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin

[0060] N⁵-(2-Methylpropyl)tetrazolo[1,5-a]chinolin-4,5-diamin (0,2 g, 0,78 mmol, Beispiel 16) wurde mit Diet-hoxymethylacetat (2 ml) kombiniert und 3 Stunden auf einem Dampfbad erhitzt. Wasser (10 ml) und 10 %iges Natriumhydroxid (2 ml) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 Stunde auf einem Dampfbad erwärmt. Ein Feststoff wurde durch Filtration isoliert, dann aus Methanol/Essigsäureethylester umkristallisiert, wobei 0,16 g 6-(2-Methylpropyl)-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin in Form eines weißen kristallinen Feststoffs erhalten wurden, Schmp. 210 – 212°C. Analyse: Berechnet für $C_{14}H_{14}N_6$; %C, 63,14; %H, 5,30; %N, 31,56; Gefunden: %C, 63,12; %H, 5,32; %N, 31,61.

Beispiel 18

N-(1,1-Dimethylethyl)-4-nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-amin

[0061] Triethylamin (6 ml), 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ol (8,7 g, 37,6 mmol, Beispiel 13) und Dichlormethan (100 ml) wurden vereinigt und bei Umgebungstemperatur gerührt, bis eine Lösung erhalten wurde. Die Lösung wurde auf –15°C abgekühlt. Trifluormethansulfonsäureanhydrid (6,5 ml) wurde in Portionen zur gekühlten Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch ließ man auf Umgebungstemperatur erwärmen, dann wurde es durch eine Schicht Kieselgel filtriert. Das Filtrat wurde mit kalter verdünnter Salzsäure gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Triethylamin (5,25 ml) wurde zur Dichlormethanlösung gegeben und das erhaltene Gemisch etwa 10 Minuten gerührt. tert-Butylamin (4,2 ml) wurde zum Reaktionsgemisch getropft. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 15 Minuten auf einem Dampfbad erwärmt. Der erhaltene Feststoff wurde durch Filtration isoliert, dann durch Kieselgelchromatographie gereinigt, wobei das Rohprodukt in Form eines gelben Feststoffs erhalten wurde. Diese Substanz wurde aus Ethanol/Wasser umkristallisiert, wobei 5 g N-(1,1-Dimethylethyl)-4-nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-amin erhalten wurden. Die Struktur wurde durch magnetische Kernresonanzspektroskopie bestätigt.

Beispiel 19

N⁵-(1,1-Dimethylethyl)tetrazolo[1,5-a]chinolin-4,5-diamin

[0062] N-(1,1-Dimethylethyl)-4-nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-amin (4,2 g, Beispiel 18), Ethanol (100 ml) und Pt/C (0,5 g) wurden in eine Parr-Vorrichtung gegeben. Das Gemisch wurde hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen, dann unter Vakuum zur Trockne konzentriert. Der Rückstand

wurde aus Essigsäureethylester/Dichlormethan umkristallisiert, wobei N⁵-(1,1-Dimethylethyl)tetrazolo[1,5-a]chinolin-4,5-diamin in Form eines schwachblauen kristallinen Feststoffs erhalten wurde.

Beispiel 20

6-(1,1-Dimethylethyl)-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin

[0063] Diethoxymethylacetat (1,9 ml) wurde zu einer Lösung von N⁵-(1,1-Dimethylethyl)tetrazolo[1,5-a]chinolin-4,5-diamin (1,5 g, 5,9 mmol, Beispiel 19) in Essigsäure (15 ml) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Dampfbad 1 Stunde erwärmt, dann mit Natriumhydroxid basisch gemacht. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, dann aus Ethanol umkristallisiert, wobei 6-(1,1-Dimethylethyl)-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin erhalten wurde, Schmp. 224 – 226°C. Analyse: Berechnet für C₁₄H₁₄N₆: %C, 63,13; %H, 5,29; %N, 31,56; Gefunden: %C, 62,90; %H, 5,44; %N, 31,52.

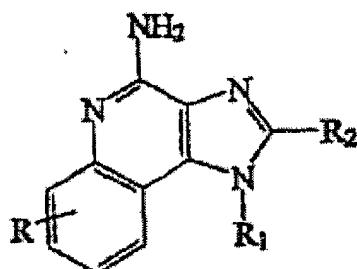
Beispiel 21

6H-Imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin

[0064] 6-(1,1-Dimethylethyl)-6H-imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin (1 g, 3,8 mmol, Beispiel 20), wurde zu Salzsäure (5 ml 6 n) gegeben; Wasser (20 ml) zugegeben und das Gemisch 1 Stunde auf einem Dampfbad erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, dann durch Zugabe von Natriumhydroxidlösung basisch (pH-Wert 11) gemacht. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, dann aus N,N-Dimethylformamid umkristallisiert, wobei 0,65 g des gewünschten Produkts in Form eines Feststoffs erhalten wurden. Eine Probe dieser Substanz wurde in einer großen Menge an Dichlormethan/Methanol unter Rückfluß erhitzt, durch Filtration isoliert, dann getrocknet, wobei 6H-Imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin in Form eines Feststoffs erhalten wurde, Schmp. >300°C. Analyse: Berechnet für C₁₀H₆N₆: %C, 57,14; %H, 2,88; %N, 39,98; Gefunden: %C, 56,89; %H, 3,10; %N, 39,34. Die Struktur wurde durch sowohl Massenspektroskopie als auch magnetische Kernresonanzspektroskopie bestätigt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-imidazo-[4,5c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon der allgemeinen Formel:



wobei

R ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; Halogen; und Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen;

n gleich 1 oder 2 ist, mit der Maßgabe, dass, falls n gleich 2 ist, die Reste R zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten;

R₁ ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkyl mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen; substituiertem Alkyl mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen und substituiertem geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; Hydroxyalkyl mit ein bis sechs Kohlenstoffatomen; Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis sechs Kohlenstoffatome enthält; Acyloxyalkyl, wobei die Acyloxyeinheit ein Alkanoyloxyrest mit zwei bis vier Kohlenstoffatomen oder Benzyloxy ist und die Alkyleinheit ein bis sechs Kohlenstoffatome enthält; Benzyl; (Phenyl)ethyl; Phenyl; wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring durch ein oder zwei Ein-

heiten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass, falls der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, diese Einheiten zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; Acylaminoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; disubstituiertem Aminoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; Morpholinoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen; substituiertem geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen; Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; und -CHR_xR_y, wobei R_y Wasserstoff oder eine Kohlenstoff-Kohlenstofibindung ist, mit der Maßgabe, dass, wenn Ry Wasserstoff ist, R_x Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, 1-Alkinyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, Tetrahydropyran, Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, 2-, 3- oder 4-Pyridyl ist, und mit der weiteren Maßgabe, dass, falls R_y eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung ist, R_y und R_x zusammen eine Tetrahydrofuranylgruppe bilden, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hydroxy und Hydroxyalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; R₂ ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkyl mit ein bis acht Kohlenstoffatomen; Benzyl; (Phenyl)ethyl; Phenyl; wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring mit ein oder zwei Einheiten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass, falls der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, die Einheiten zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; und -CXR_sR_t, wobei R_s und R_t unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Phenyl und substituiertem Phenyl, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, Halogenalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkylamido, wobei der Alkylrest ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, Amino, substituiertem Amino, wobei der Substituent Alkyl oder Hydroxyalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen ist, Azido und Alkylothio mit ein bis vier Kohlenstoffatomen,

umfassend die Schritte:

- (i) Bereitstellen eines Tetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ols; und
- (ii) Nitrieren der Verbindung aus Schritt (i), um ein 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ol bereitzustellen.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, weiterhin umfassend den Schritt:

- (iii) Sulfonylieren der Verbindung aus Schritt (ii), um ein 4-Nitrotetrazolo [1,5-a]chinolin-5-sulfonat bereitzustellen.

3. Verfahren gemäß Anspruch 2, weiterhin umfassend den Schritt:

- (iv) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (iii) mit einem Amin, um ein (5-substituiertes)-4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-amin bereitzustellen.

4. Verfahren gemäß Anspruch 3, weiterhin umfassend den Schritt:

- (v) Reduzieren der Verbindung aus Schritt (iv), um ein (5-substituiertes)-Tetrazolo[1,5-a]chinolin-4,5-diamin bereitzustellen.

5. Verfahren gemäß Anspruch 4, weiterhin umfassend den Schritt:

- (vi) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (v) mit einer Carbonsäure oder einem Äquivalent davon, um ein (5-substituiertes)-(6-substituiertes)-6H-Imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin bereitzustellen.

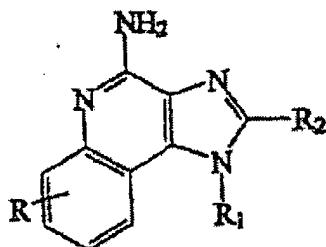
6. Verfahren gemäß Anspruch 5, weiterhin umfassend den Schritt:

- (vii) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (vi) mit Triphenylphosphin, um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-N-Triphenylphosphinyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, weiterhin umfassend die Schritte:

- (viii) Hydrolysieren der Verbindung aus Schritt (vii), um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen; und
- (ix) Isolieren des (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon.

8. Verfahren zur Herstellung eines (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-imidazo [4,5c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon der nachstehenden allgemeinen Formel:



wobei

R ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; Halogen; und Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen;

n gleich 1 oder 2 ist, mit der Maßgabe, dass, falls n gleich 2 ist, die Reste R zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten;

R₁ ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkyl mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen; substituiertem Alkyl mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen und substituiertem geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; Hydroxyalkyl mit ein bis sechs Kohlenstoffatomen; Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis sechs Kohlenstoffatome enthält; Acyloxyalkyl, wobei die Acyloxyeinheit ein Alkanoyloxyrest mit zwei bis vier Kohlenstoffatomen oder Benzoyloxy ist und die Alkyleinheit ein bis sechs Kohlenstoffatome enthält; Benzyl; (Phenyl)ethyl; Phenyl; wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring durch ein oder zwei Einheiten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass, falls der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, diese Einheiten zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; Acylaminoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; disubstituiertem Aminoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; Morpholinoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen; substituiertem geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen; Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; und -CHR_yR_y, wobei R_y Wasserstoff oder eine Kohlenstoff-Kohlenstofibindung ist, mit der Maßgabe, dass, wenn R_y Wasserstoff ist, R_x Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, 1-Alkinyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, Tetrahydropyranyl, Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, 2-, 3- oder 4-Pyridyl ist, und mit der weiteren Maßgabe, dass, falls R_y eine Kohlenstoff-Kohlenstofibindung ist, R_y und R_x zusammen eine Tetrahydrofuranylgruppe bilden, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hydroxy und Hydroxyalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen;

R₂ ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkyl mit ein bis acht Kohlenstoffatomen; Benzyl; (Phenyl)ethyl; Phenyl; wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring mit ein oder zwei Einheiten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass, falls der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, die Einheiten zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; und -CXR_sR_t, wobei R_s und R_t unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Phenyl und substituiertem Phenyl, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen; und X ausgewählt ist aus Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, Halogenalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkylamido, wobei der Alkylrest ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, Amino, substituiertem Amino, wobei der Substituent Alkyl oder Hydroxyalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen ist, Azido und Alkylthio mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, umfassend die Schritte:

- (i) Bereitstellen eines(4-substituierten)-Amino-2-chlor-3-nitrochinolins; und
- (ii) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (i), mit Natriumazid, um ein (5-substituiertes)-4-Nitrotetrazo-

lo[1,5-a]chinolin-5-amin bereitzustellen.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, weiterhin umfassend den Schritt:

(iii) Reduzieren der Verbindung aus Schritt (ii), um ein (5-substituiertes)-Tetrazolo-[1,5-a]chinolin-4,5-diamin bereitzustellen.

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, weiterhin umfassend den Schritt:

(iv) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (iii) mit einer Carbonsäure oder einem Äquivalent davon, um ein (5-substituiertes)-(6-substituiertes)-6H-Imidazo-[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin bereitzustellen.

11. Verfahren gemäß Anspruch 10, weiterhin umfassend den Schritt:

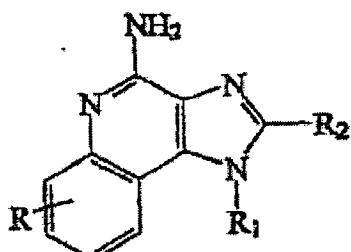
(v) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (iv) mit Triphenylphosphin, um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-N-Triphenylphosphinyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, weiterhin umfassend die Schritte:

(vi) Hydrolysieren der Verbindung aus Schritt (v), um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen; und

(vii) Isolieren des (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon.

13. Verfahren zur Herstellung eines (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-imidazo-[4,5c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon der nachstehenden allgemeinen Formel:



wobei

R ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; Halogen; und Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen;

n gleich 1 oder 2 ist, mit der Maßgabe, dass, falls n gleich 2 ist, die Reste R zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten;

R₁ ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkyl mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen; substituiertem Alkyl mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen und substituiertem geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; Hydroxyalkyl mit ein bis sechs Kohlenstoffatomen; Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis sechs Kohlenstoffatome enthält; Acyloxyalkyl, wobei die Acyloxyeinheit ein Alkanoyloxyrest mit zwei bis vier Kohlenstoffatomen oder Benzoyloxy ist und die Alkyleinheit ein bis sechs Kohlenstoffatome enthält; Benzyl; (Phenyl)ethyl; Phenyl; wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring durch ein oder zwei Einheiten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass, falls der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, diese Einheiten zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; Acylaminoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; disubstituiertem Aminoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; Morpholinoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen; substituiertem geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen; Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; und -CHR_xR_y, wobei R_y Wasserstoff oder eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung ist, mit der Maßgabe, dass, wenn Ry Wasserstoff ist, R_x Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, 1-Alkinyl

mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, Tetrahydropyranyl, Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, 2-, 3- oder 4-Pyridyl ist, und mit der weiteren Maßgabe, dass, falls R_y eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung ist, R_y und R_x zusammen eine Tetrahydrofurylgruppe bilden, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hydroxy und Hydroxyalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; R₂ ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkyl mit ein bis acht Kohlenstoffatomen; Benzyl; (Phenyl)ethyl; Phenyl; wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring mit ein oder zwei Einheiten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass, falls der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, die Einheiten zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; und -CXR_SR_T, wobei R_S und R_T unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Phenyl und substituiertem Phenyl, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen; und X ausgewählt ist aus Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, Halogenalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkylamido, wobei der Alkylrest ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, Amino, substituiertem Amino, wobei der Substituent Alkyl oder Hydroxyalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen ist, Azido und Alkylothio mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, umfassend die Schritte:

- (i) Bereitstellen eines (1-substituierten)-(2-substituierten)-4-Chlor-1H-imidazo[4,5-c]chinolins; und
- (ii) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (i), mit Hydrazin, um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-4-Hydrazino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin bereitzustellen.

14. Verfahren gemäß Anspruch 13, weiterhin umfassend den Schritt:

- (iii) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (ii) mit Natriumnitrit, um ein (5-substituiertes)-(6-substituiertes)-6H-Imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolin bereitzustellen.

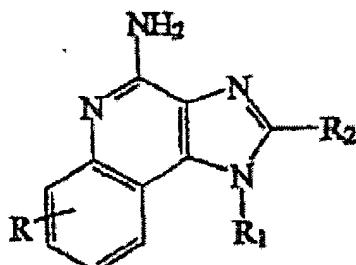
15. Verfahren gemäß Anspruch 14, weiterhin umfassend den Schritt:

- (iv) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (iii) mit Triphenylphosphin, um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-N-Triphenylphosphinyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen.

16. Verfahren gemäß Anspruch 15, weiterhin umfassend die Schritte:

- (v) Hydrolysieren der Verbindung aus Schritt (iv), um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen; und
- (vi) Isolieren des (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon.

17. Verfahren zur Herstellung eines (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-imidazo[4,5c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon der nachstehenden allgemeinen Formel:



wobei

R ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; Halogen; und Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen;

n gleich 1 oder 2 ist, mit der Maßgabe, dass, falls n gleich 2 ist, die Reste R zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten;

R₁ ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkyl mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen; substituiertem Alkyl mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen und substituiertem geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein

bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; Hydroxyalkyl mit ein bis sechs Kohlenstoffatomen; Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis sechs Kohlenstoffatome enthält; Acyloxyalkyl, wobei die Acyloxyeinheit ein Alkanoyloxyrest mit zwei bis vier Kohlenstoffatomen oder Benzyloxy ist und die Alkyleinheit ein bis sechs Kohlenstoffatome enthält; Benzyl; (Phenyl)ethyl; Phenyl; wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring durch ein oder zwei Einheiten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass, falls der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, diese Einheiten zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; Acylaminoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; disubstituiertem Aminoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; Morpholinoalkyl, wobei die Alkyleinheit zwei bis vier Kohlenstoffatome enthält; geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen; substituiertem geradkettigem oder verzweigtem Alkenyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, wobei der Substituent ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen; Cycloalkyl mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, welches durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen substituiert ist; und -CHR_xR_y, wobei R_y Wasserstoff oder eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung ist, mit der Maßgabe, dass, wenn R_y Wasserstoff ist, R_x Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, 1-Alkinyl mit zwei bis zehn Kohlenstoffatomen, Tetrahydropyranyl, Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, 2-, 3- oder 4-Pyridyl ist, und mit der weiteren Maßgabe, dass, falls R_y eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung ist, R_y und R_x zusammen eine Triterahydrofuranylgruppe bilden, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hydroxy und Hydroxyalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; R₂ ausgewählt ist aus Wasserstoff; Alkyl mit ein bis acht Kohlenstoffatomen; Benzyl; (Phenyl)ethyl; Phenyl; wobei der Benzyl-, (Phenyl)ethyl- oder Phenylsubstituent gegebenenfalls am Benzolring mit ein oder zwei Einheiten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen, substituiert ist, mit der Maßgabe, dass, falls der Benzolring mit zwei dieser Einheiten substituiert ist, die Einheiten zusammen nicht mehr als sechs Kohlenstoffatome enthalten; und -CXR_sR_t, wobei R_s und R_t unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Phenyl und substituiertem Phenyl, wobei der Substituent ausgewählt ist aus Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und Halogen; und X ausgewählt ist aus Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl, wobei die Alkoxyeinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält und die Alkyleinheit ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, Halogenalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkylamido, wobei der Alkylrest ein bis vier Kohlenstoffatome enthält, Amino, substituiertem Amino, wobei der Substituent Alkyl oder Hydroxyalkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen ist, Azido und Alkylthio mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, umfassend die Schritte:

- (i) Bereitstellen eines (5-substituierten)-(6-substituierten)-6H-Imidazo[4,5-c]tetrazolo[1,5-a]chinolins; und
- (ii) Umsetzen der Verbindung aus Schritt (i), mit Triphenylphosphin, um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-N-Triphenylphosphinyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen.

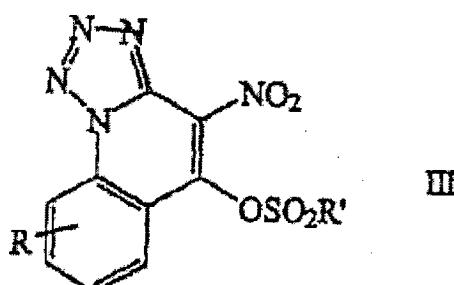
18. Verfahren gemäß Anspruch 17, weiterhin umfassend die Schritte:

- (iii) Hydrolysieren der Verbindung aus Schritt (ii), um ein (1-substituiertes)-(2-substituiertes)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin bereitzustellen; und
- (iv) Isolieren des (1-substituierten)-(2-substituierten)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amins oder eines pharmazeutisch verträglichen Additionssalzes davon.

19. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7, 12, 16 oder 18, wobei das (1-substituierte)-(2-substituierte)-1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin 1-(2-Methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin ist.

20. Verbindung, nämlich 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-ol.

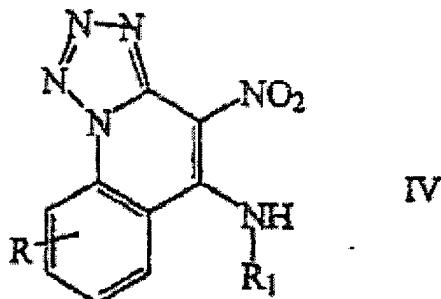
21. Verbindung der Formel III



wobei R' ausgewählt ist aus Alkyl, Halogenalkyl und Aryl; und R wie in Anspruch 1 definiert ist.

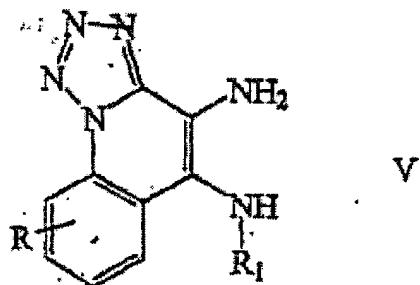
22. Verbindung gemäß Anspruch 21, wobei R' Trifluormethyl ist.

23. Verbindung gemäß Formel IV



wobei R₁ und R wie in Anspruch 1 definiert sind.

24. Verbindung der Formel V

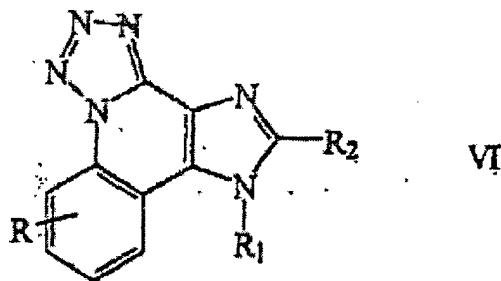


wobei R₁ und R wie in Anspruch 1 definiert sind.

25. Verbindung gemäß Anspruch 23 oder 24, wobei R₁ ausgewählt ist aus 2-Methylpropyl, 2-Hydroxy-2-methylpropyl, Benzyl und Phenylethyl.

26. Verbindung gemäß Anspruch 25, wobei R₁ 2-Methylpropyl ist.

27. Verbindung der Formel VI

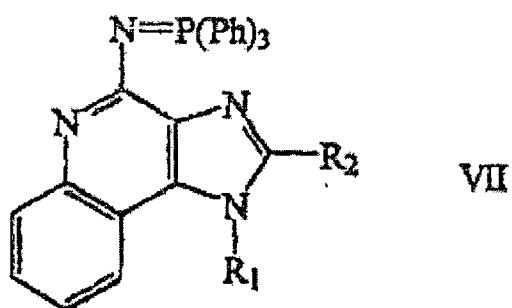


wobei R₁, R₂ und R wie in Anspruch 1 definiert sind.

28. Verbindung gemäß Anspruch 27, wobei R₁ ausgewählt ist aus Wasserstoff, 2-Methylpropyl, 2-Hydroxy-2-methylpropyl, Benzyl und Phenylethyl.

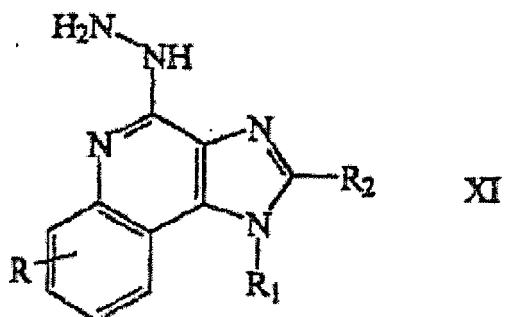
29. Verbindung gemäß Anspruch 27, wobei R₂ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Methyl, Ethoxymethyl und Benzyl.

30. Verbindung gemäß Anspruch 27, wobei R₁ Wasserstoff ist und R₂ Wasserstoff ist. 31. Verbindung der Formel VII



wobei R₁ und R₂ wie in Anspruch 1 definiert sind.

31. Verbindung der Formel XI



wobei R₁, R₂ und R wie in Anspruch 1 definiert sind.

32. Verbindung gemäß Anspruch 31 oder 32, wobei R₁ ausgewählt ist aus Wasserstoff, 2-Methylpropyl, 2-Hydroxy-2-methylpropyl, Benzyl und Phenylethyl, und R₂ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Methyl, Ethoxymethyl und Benzyl.

33. Verbindung gemäß Anspruch 27 oder 33, wobei R₁ 2-Methylpropyl ist und R₂ Wasserstoff ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen