



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20030461A A2

HR P20030461A A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **C 07 D 471/04**  
**A 61 K 31/437**  
**A 61 P 35/00**  
**A 61 P 31/12**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 06.06.2003.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US01/46359

Datum podnošenja međunarodne prijave 06.12.2001.

(87) Broj međunarodne objave: WO 02/046188

Datum međunarodne objave 13.06.2002.

(31) Broj prve prijave: 60/254,218

(32) Datum podnošenja prve prijave: 08.12.2000.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

**3M Innovative Properties Company, 3M Center, P.O.Box 33427, Saint Paul, 55133-3427 MN, US**

(72) Izumitelji:

**Stephen L. Crooks, 82 Pine Street, Mahtomedi, 55115-1937 MN, US**  
**George W. Griesgraber, 631 Crimson Leaf Court, Eagan, 55123 MN, US**  
**Philip D. Heppner, 607D Woodduck Drive, Woodbury, 55125 MN, US**  
**Bryon A. Merrill, 8280 1155th Street North, River Falls, 54022 WI, US**

(74) Punomoćnici:

**Dragomir MODRUŠAN, ZAGREB, HR**  
**Silvije HRASTE, Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma:

**AMIDO-ETEROM SUPSTITUIRANI IMIDAZOKINOLINI**

(57) Sažetak: Imidazokinolinski i tetrahidroimidazokinolinski spojevi koji sadrže etersku i amidnu funkcionalnu skupinu u položaju 1 su korisni za modifikaciju imunog odgovora. Spojevi i pripravci iz izuma mogu inducirati biosintezu različitih citokina i korisni su u tretmanu raznih stanja uključujući virusne bolesti i neoplastične bolesti.

HR P20030461A A2

## OPIS IZUMA

Područje izuma

- 5 Ovaj izum se odnosi na imidazokinolinske spojeve koji imaju etersku i amidnu funkcionalnu skupinu u položaju 1 i na farmaceutske pripravke koji sadrže takve spojeve. Daljnji aspekt ovog izuma odnosi se na korištenje ovih spojeva kao imunomodulatora, za indukciju biosinteze citokina u životinjama, te za tretman bolesti uključujući virusne i neoplastične bolesti.

10 Dosadašnje spoznaje

- U prvim pouzdanim rezultatima na 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolinskom prstenu, Backman et al. *J. Org. Chem.* 15, 1278-1284 (1950) opisuju sintezu 1-(6-metoksi-8-kinolinil)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolina za moguću upora-bu kao antimalarijsko sredstvo. Iza toga je prikazana sinteza raznih supstituiranih 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolina. Primjerice, Jain et al. *J. Med. Chem.* 11, str. 87-92 (1968), sintetizirali su 1-[2-(4-piperidil)etil]-1*H*-imidazo-[4,5-*c*]kinolin kao mogući antikon-vuskulant i kardiovaskulant. Također su Baranov et al., *J. Heterocyclic Chem.* 18, 1537-1540 (1981) prikazali neke 2-okso-imidazo[4,5-*c*]kinoline.

- 20 Za neke 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amide i njihove 1- i 2- supstituirane derivate je kasnije nađeno da su korisni kao antivirusna sredstva, bronhodilatatori i imunomodulatori. Oni su, *inter alia*, opisani u U. S Patentima br. 4,689,338; 4,698,348; 4,929,624; 5,037,986; 5,268,376; 5,346,905, te 5,389,640, koji su ovdje ugrađeni citatom.

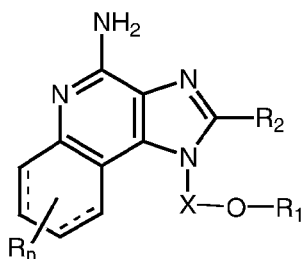
Time se nastavlja interes prema imazokinolinskom sustavu prstena.

- 25 Poznati su neki 1*H*-imidazo[4,5-*c*]naftiridin-4-amini, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amini, te 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amini koji imaju eterski supstituent na položaju 1. Oni su opisani u U.S. Patentima br. 5,268,376; 5,494,916; te WO 99/29693.

- 30 Usprkos pokušajima identifikacije spojeva koji su korisni kao modifikatori imunog odgovora, postoji stalna potreba za spojevima koji mogu modulirati imuni odgovor, a indukcijom biosinteze citokina ili drugim mehanizmima.

Sažetak izuma

- 35 Mi smo našli novu klasu spojeva koji su korisni u indukciji biosinteze citokina u životinjama. Prema tome, ovaj izum prikazuje imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amine i tetrahidroimidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amine koji imaju eterski supstituent na položaju 1. Spojevi su definirani Formulama (I) i (II), koje su definirane detaljnije *infra*. Spojevi dijele opću strukturnu formulu:



- 40 u kojoj X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R jesu kao što je ovdje definirano za sve klase spojeva formule (I) i (II).

- Spojevi Formule (I) i (II) su korisni kao modifikatori imunog odgovora, zahvaljujući sposobnosti da induciraju biosintezu citokina, te da na drugi način moduliraju imuni odgovor, a kada su dani životinjama. Ova sposobnost čini ove spojeve korisnim u tretmanu različitih stanja, primjerice virusnih bolesti i tumora, a na koje djeluju takve promjene imunološkog odgovora.

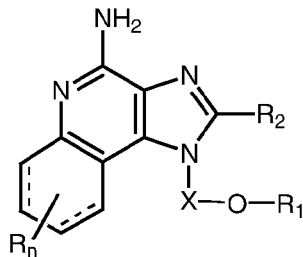
- 45 Izum nadalje prikazuje farmaceutske pripravke koji sadrže spojeve koji modificiraju imuni odgovor, te metode indukcije biosinteze citokina u životinjama, tretman virusnih infekcija u životinjama, i/ili tretman neoplastične bolesti u životinji, a davanjem životinjama spoja Formule (I) i (II).

- 50 Nadalje, prikazane su metode sinteze spojeva iz izuma i novih međuprodukata koji se koriste u tim sintezama.

**Detaljni opis izuma**

Kao što je prije spomenuto, mi smo našli da neki spojevi induciraju biosintezu citokina i modificiraju imuni odgovor u životinjama. Takvi spojevi su predstavljeni Formulama (I) i (II), kao što je dolje prikazano.

Imidazokinolinski spojevi iz izuma koji imaju etersku i amidnu funkcionalnu skupinu na položaju 1 predstavljeni su formulom (I):



(I)

u kojoj

**X** jeste -CHR<sub>5</sub>, -CHR<sub>5</sub>-alkil ili -CHR<sub>5</sub>-alkenil,

**R<sub>1</sub>** je odabran iz skupine koju čine

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkenil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-aril,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heteroaril,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heterociklil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-H,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkil,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkenil,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-aril,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heteroaril,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heterociklil, te

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>8</sub>,

Svaki **Z** je neovisno -NR<sub>5</sub>-, -O- ili -S-,

**R<sub>2</sub>** je odabran iz sljedeće skupine:

-vodik

-alkil,

-alkenil,

-aril,

-heteroaril,

-heterociklil,

-alkil-Y-alkil,

-alkil-Y-alkenil,

-alkil-Y-aril, te

-alkil ili alkenil supstituiran jednim ili s više supstituenata odabranih iz sljedeće skupine:

-OH,

-halogen

-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N<sub>3</sub>,

-aril,

-heteroaril,

-heterociklil,

-CO-aril, te

-CO-heteroaril;

svaki **R<sub>3</sub>** jeste =O ili =S

svaki **R<sub>4</sub>** neovisno jeste alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina.

svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil,

**R<sub>6</sub>** jeste veza, alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina,

**R<sub>7</sub>** jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili R<sub>4</sub> i R<sub>7</sub> se mogu spojiti i tvoriti prsten,

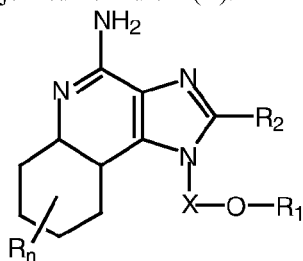
**R<sub>8</sub>** jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili R<sub>4</sub> i R<sub>8</sub> se mogu spojiti i tvoriti prsten,

svaki **Y** neovisno jeste -O- ili -S(O)<sub>0-2</sub>,

**n** jeste 0 do 4; te

svaki prisutan **R** je neovisno odabran iz sljedeće skupine: C<sub>1-10</sub> alkil, C<sub>1-10</sub>alkoksi, halogen i trifluormetil, ili odgovarajuća farmaceutska prihvatljiva sol.

- 5 Izum također prikazuje tetrahidroimidazokinolinske spojeve koji imaju etersku i amidnu skupinu u položaju 1. Takvi tetrahidroimidazokinolinski spojevi predstavljeni su Formulom (II):



(II)

u kojoj

- 10 **X** jeste -CHR<sub>5</sub>, -CHR<sub>5</sub>-alkil ili -CHR<sub>5</sub>-alkenil,

**R<sub>1</sub>** je odabran iz skupine koju čine

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkenil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-aril,

- 15 -R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heteroaril,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heterociklil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-H,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkil,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkenil,

- 20 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-aril,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heteroaril,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heterociklil, te

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>8</sub>,

Svaki **Z** je neovisno -NR<sub>5</sub>-, -O- ili -S-,

- 25 **R<sub>2</sub>** je odabran iz sljedeće skupine:

-vodik

-alkil,

-alkenil,

-aril,

- 30 -heteroaril,

-heterociklil,

-alkil-Y-alkil,

-alkil-Y-alkenil,

-alkil-Y-aril, te

- 35 -alkil ili alkenil supstituiran jednim ili s više supstituenata odabranih iz sljedeće skupine:

-OH,

-halogen

-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

- 40 -CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N<sub>3</sub>,

-aril,

-heteroaril,

- 45 -heterociklil,

-CO-aril, te

-CO-heteroaril;

svaki **R<sub>3</sub>** jeste =O ili =S

svaki **R<sub>4</sub>** neovisno jeste alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina.

- 50 svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil,

**R<sub>6</sub>** jeste veza, alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina,

**R<sub>7</sub>** jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili **R<sub>4</sub>** i **R<sub>7</sub>** se mogu spojiti i tvoriti prsten,

**R<sub>8</sub>** jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili **R<sub>4</sub>** i **R<sub>8</sub>** se mogu spojiti i tvoriti prsten,

svaki **Y** neovisno jeste -O- ili -S(O)<sub>0-2</sub>,

- 55 **n** jeste 0 do 4; te

svaki prisutan **R** je neovisno odabran iz sljedeće skupine: C<sub>1-10</sub> alkil, C<sub>1-10</sub>alkoksi, halogen i trifluormetil, ili odgovarajuća farmaceutska prihvatljiva sol.

### Priprava spojeva

Spojevi iz izuma se mogu pripremiti prema Reakcijskoj shemi I u kojoj **R**, **R**<sub>1</sub>, **R**<sub>2</sub>, **R**<sub>3</sub>, **R**<sub>4</sub>, **X**, **Z** i **n** jesu kao što su gore definirani.

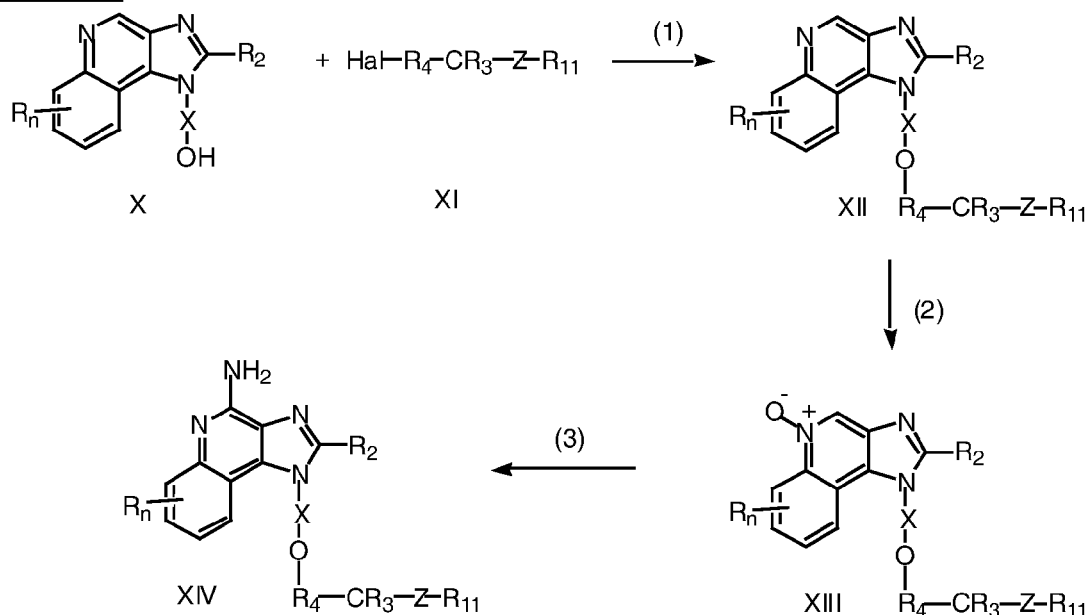
U koraku (1) Reakcijske sheme I, spoj 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-ilni alkohol Formule X je alkiliran halogenidom Formule XI čime nastaje 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il-eter Formule XII. Alkohol Formule X je reagirao s natrijevim hidridom u pogodnom otapalu kao što je N,N-dimetilformamid, čime nastaje alkoksid. Alternativno se alkoksid može dobiti dodavanjem alkohola u dvofaznu smjesu vodenog 50% natrijevog hidroksida u inertnom otapalu kao što je diklormetan u prisutnosti katalizatora koji je fazni prijenosnik kao što je benziltrimetilamonijev klorid. Alkoksid je zatim spojen s halogenidom. Reakcija se može izvesti pri sobnoj temperaturi. Mnogi spojevi formule X su poznati, vidi primjerice Gerstner, U. S. Patent 4,689,338, a ostali se mogu lako pripremiti upotrebom poznatih sintetskih puteva, vidi primjerice Gerstner et al. U. S. Patent No. 5,605,899, te Gerstner, U. S. Patent No. 5,175,296. Mnogi halogenidi Formula XI su komercijalno pristupačni, a ostali se mogu lako pripremiti poznatim sintetskim putevima.

U koraku (2) Reakcije sheme I, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il-eter Formule XII je oksidiran pri čemu nastaje 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-5*N*-oksid Formule XIII upotrebom konvencionalnih sredstava za oksidaciju koji mogu tvoriti N-okside. Preferirano se otopina spoja Formule XII u kloroformu oksidira upotrebom 3-klorperoksibenzojebe kiseline pri sobnoj temperaturi.

U koraku (3) Reakcije sheme I, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-5*N*-oksid Formule XIII je aminiran pri čemu nastaje 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin Formule XIX koji je podgrupa spoja Formule I. Korak (5) obuhvaća (i) reakciju spoja Formule XIII sa sredstvom za aciliranje, a zatim (iii) reakciju tog produkta sa sredstvom za aminiranje. Dio (i) koraka (3) obuhvaća reakciju N-okside Formule XIII sa sredstvom za aciliranje. Pogodna sredstva za aciliranje su alkil ili arilsulfonil-kloridi (npr. benzensulfonil-klorid, metansulfonil-klorid, *p*-toluen-sulfonil-klorid). Preferirani su arilsulfonil-kloridi. *p*-Toluensulfonil-klorid je najpreferiraniji. Dio (ii) koraka (3) obuhvaća reakciju produkta iz dijela (i) sa suviškom sredstva za aminiranje. Pogodna sredstva za aminiranje uključuju amonijak (npr. u obliku amonijevog hidroksida) i amonijeve soli (npr. amonijev karbonat, amonijev bikarbonat, amonijev fosfat). Preferiran je amonijev hidroksid. Reakcija se preferirano izvodi otapanjem N-okside Formule XIII u inertnom otapalu kao što je diklormetan, dodavanjem sredstva za aminiranje u otopinu, a zatim polaganim dodavanjem sredstva za aciliranje. Produkt ili odgovarajuća farmaceutska prihvatljiva sol se može izolirati upotrebom konvencionalnih metoda.

Alternativno se korak (3) može izvesti (i) reakcijom N-okside Formule XIII s izocijanatom, a zatim (ii) hidrolizom nastalog produkta. Dio (i) obuhvaća reakciju N-okside s izocijanatom pri čemu je izocijanato-skupina vezana na karbonilnu skupinu. Izocijanati preferirano uključuju trikloracetil-izocijanat i aroil izocijanate kao što je benzoil-izocijanat. Reakcija izocijanata s N-oksidom se izvodi u bezvodnim uvjetima dodavanjem izocijanata u otopinu N-okside u inertnom otapalu kao što je kloroform ili diklormetan. Dio (iii) obuhvaća hidrolizu produkta iz dijela (i). Hidroliza se može izvesti konvencionalnim metodama kao što je zagrijavanje u prisutnosti vode ili nižeg alkanola, a može u prisutnosti katalizatora kao što je hidroksid alkalijskog metala ili niži alkoksid.

## Reakcijska shema I



Spojevi iz izuma se mogu pripremiti prema Reakcijskoj shemi II, u kojoj R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X, Z i n jesu kao što su gore definirani, a BOC jeste *tert*-butoksikarbonil.

U koraku (1) Reakcijske sheme II amino-skupina aminoalkohola Formule XV je zaštićena *tert*-butoksikarbonilnom skupinom. Otopini aminoalkohola u tetrahidrofuranu je dodan di-*tert*-butil-dikarbonat u prisutnosti baze kao što je natrijev hidroksid. Mnogi aminoalkoholi Formule XV su komercijalno pristupačni, a ostali se mogu pripremiti poznatim sintetskim metodama.

U koraku (2) Reakcijske sheme II zaštićeni aminoalkohol Formule XVI je preveden u jodid formule XVII. Jod je dodan u otopinu trifenilfosfina i imidazola u diklormetanu, a zatim je dodana otopina zaštićenog aminoalkohola Formule XVI u diklormetanu. Reakcija se izvodi pri sobnoj temperaturi.

U koraku (3) Reakcijske sheme II 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-ilni alkohol Formule X je alkiliran s jodidom Formule XVII pri čemu nastaje 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il-eter Formule XVIII. Alkohol Formule X je reagirao s natrijevim hidridom u pogodnom otapalu kao što je N,N-dimetilformamid pri čemu nastaje alkoksid. Jodid je dodan u otopinu alkoksida pri sobnoj temperaturi. Nakon što je dodavanje završeno, reakcija je miješana pri povišenoj temperaturi (~100 °C).

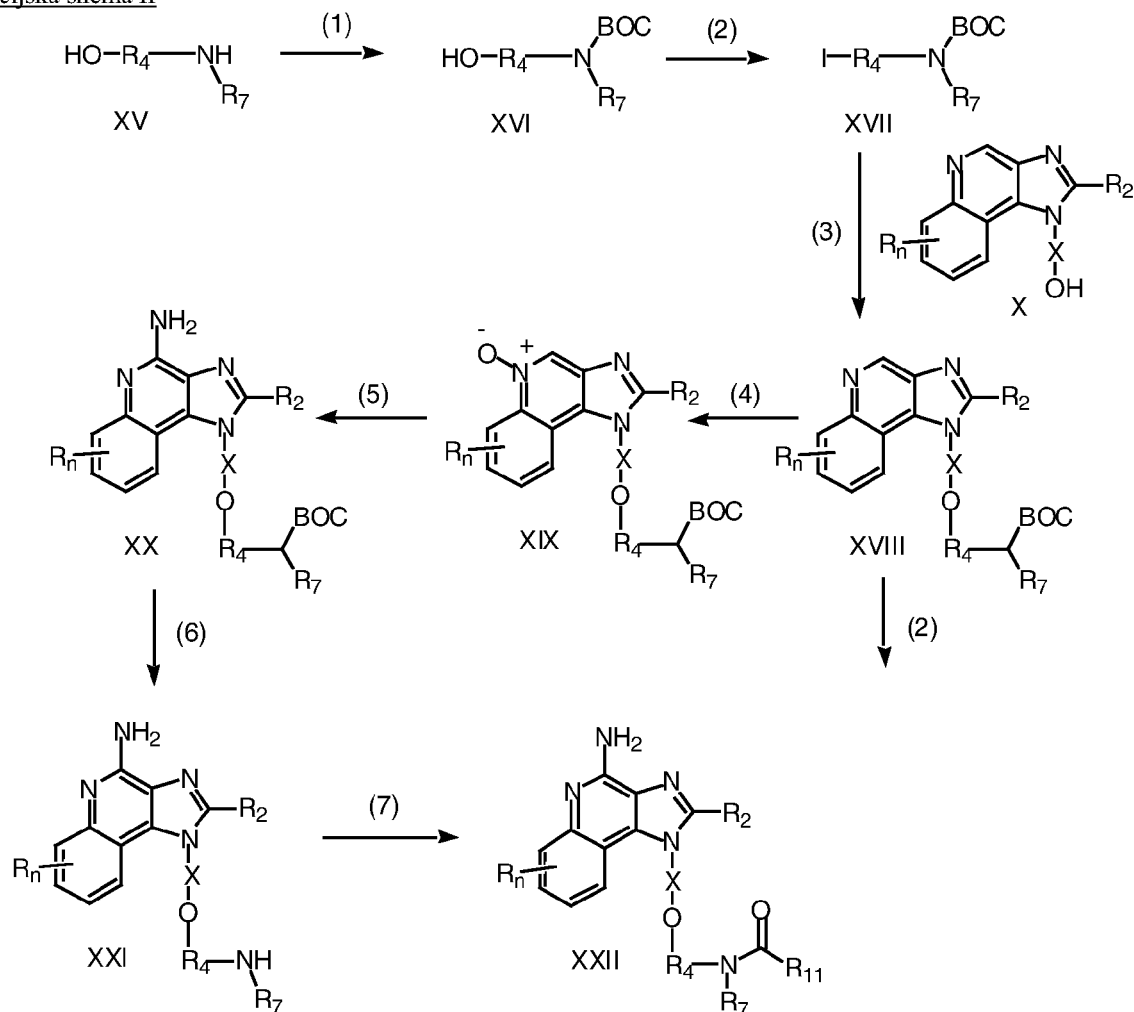
U koraku (4) Reakcijske sheme II je 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il-eter Formule XVIII oksidiran pri čemu nastaje 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oksidi Formule XIX upotrebom konvencionalnog oksidacijskog sredstva koji može tvoriti N-oksidi. Preferirano se otopina spoja Formule XVIII u kloroformu oksidira upotrebom 3-klorperbenzojeve kiseline pri sobnoj temperaturi.

U koraku (5) Reakcijske sheme II 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oksidi Formule XIX aminiran pri čemu nastaje 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin Formule XX. Korak (5) obuhvaća (i) reakciju spoja Formule XIX sa sredstvom za aciliranje, a zatim (iii) reakciju tog produkta sa sredstvom za aminiranje. Dio (i) koraka (5) obuhvaća reakciju N-oksida Formule XIX sa sredstvom za aciliranje. Pogodna sredstva za aciliranje su alkil ili arilsulfonyl-kloridi (npr. benzensulfonyl-klorid, metansulfonyl-klorid, *p*-toluen-sulfonyl-klorid). Preferirani su arilsulfonyl-kloridi. *p*-Toluensulfonyl-klorid je najpreferiraniji. Dio (ii) koraka (3) obuhvaća reakciju produkta iz dijela (i) sa suviškom sredstva za aminiranje. Pogodna sredstva za aminiranje uključuju amonijak (npr. u obliku amonijevog hidroksida) i amonijeve soli (npr. amonijev karbonat, amonijev bikarbonat, amonijev fosfat). Preferiran je amonijev hidroksid. Reakcija se preferirano izvodi otapanjem N-oksida Formule XIX u inertnom otapalu kao što je 1,2-dikloretan, uz zagrijavanje ako je neophodno, te dodavanje u otopinu sredstva za aminiranje, te polagano dodavanje sredstva za aciliranje. Reakcija se može izvesti u zatvorenim posudama pri povišenom tlaku i povišenoj temperaturi (85-100 °C).

U koraku (6) Reakcijske sheme II zaštitna skupina je uklonjena hidrolizom u kiselim uvjetima, pri čemu nastaje 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin Formule XXI. Preferirano se na spoj Formule XX djeluje s klorovodičnom kiselinom u etanolu pri sobnoj temperaturi ili uz blago zagrijavanje.

U koraku (7) Reakcijske sheme II 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin Formule XXI je preveden u amin Formule XXII koji je podgrupa Formule I, a upotrebom konvencionalnih sintetskih metoda. Primjerice, na spoj formule XXI se može reagirati s kiselinskim kloridom Formule  $R_{11}C(O)Cl$ . Reakcija se može izvesti dodavanjem otopine kiselinskog klorida u pogodnom otapalu kao što je diklormetan ili 1-metil-2-pirolidon u otopinu spoja Formule XXI pri sobnoj temperaturi. Alternativno spoj Formule XXI može reagirati s kiselinom Formule  $R_{11}COOH$ . Reakcija se može izvesti pri sobnoj temperaturi u otapalu kao što je diklormetan ili piridin korištenjem standardnog reagensa za kondenzaciju kao što je 1,3-dicikloheksilkarbodiimid ili 1[3-(dimetilamino)propil]-3-etilkarbodiimid. Produkt ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol je izoliran upotrebom konvencionalnih metoda.

#### Reakcijska shema II



Spojevi iz izuma se mogu pripremiti prema Reakcijskoj shemi III, u kojoj  $R$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_{11}$ ,  $X$ , i  $n$  jesu kao što su gore definirani, a BOC jeste *tert*-butoksikarbonil.

U koraku (1) Reakcijske Sheme III amino-skupina aminoalkohola Formule XXIII je zaštićena *tert*-butoksikarbonilnom skupinom. Otopini aminoalkohola u tetrahidrofuranu je dodan di-*tert*-butil-dikarbonat u prisutnosti baze kao što je natrijev hidroksid. Mnogi aminoalkoholi Formule XXIII su komercijalno pristupačni, a ostali se mogu pripremiti poznatim sintetskim metodama.

U koraku (2) Reakcijske sheme III zaštićeni aminoalkohol Formule XXIV je preveden u metansulfonat Formule XXVI. Otopini spoja Formule XXIV je u pogodnom otapalu, kao što je diklormetan, dodan metansulfonil-klorid u prisutnosti baze kao što je trietilamin. Reakcija se može izvesti pri nižoj temperaturi ( $0^\circ C$ ).

U koraku (3a) Reakcijske sheme III je metansulfonat Formule XXV je preveden u azid Formule XXVI. Natrijev azid je dodan u otopinu spoja Formule XXV u pogodnom otapalu kao što je *N,N*-dimetilformamid. Reakcija se može izvesti pri povišenoj temperaturi ( $80-100^\circ C$ ).

U koraku (3b) Reakcijske sheme III je spoj Formule XXVI alkiliran s halogenidom Formule  $Hal-R_7$  pri čemu nastaje spoj Formule XXVII. U spoju u kojemu  $R_7$  jeste vodik je ovaj korak ispušten. Spoj Formule XXVI je reagirao s

natrijevim hidridom u pogodnom otapalu kao što je N,N-dimetilformamid pri čemu nastaje anion, te je spojen s halogenidom. Reakcija se može izvesti pri sobnoj temperaturi.

5 U koraku (4) Reakcijske sheme III je azid Formule XXVI ili XXVII reducirao pri čemu nastaje amin Formule XXVIII. Redukcija se preferirano izvodi upotrebom konvencionalnog heterogenog katalizatora za hidriranje kao što je paladij na ugljenu. Reakcija se konvencionalno može izvesti u Parrovoj aparaturi u pogodnom otapalu kao što je metanol ili izopropanol.

10 U koraku (5) Reakcijske sheme III 4-klor-3-nitrokinolin Formule XXIX reagira s aminom Formule XXVIII pri čemu nastaje 3-nitrokinolin Formule XXX. Reakcija se može izvesti dodavanjem amina Formule XXVIII u otopinu spoja Formule XXIX u pogodnom otapalu kao što je diklormetan u prisutnosti baze kao što je trietilamin. Mnogi kinolini Formule XXIX su poznati spojevi ili se mogu pripremiti poznatim sintetskim metodama, vidi primjerice U. S. Patent 4,689,338 i tamo navedene reference.

15 U koraku (6) Reakcijske sheme III 3-nitrokinolin Formule XXX je reducirao pri čemu nastaje 3-aminokinolin Formule XXXI. Redukcija se preferirano izvodi upotrebom konvencionalnih heterogenih katalizatora kao što je paladij na ugljenu. Reakcija se može uobičajeno izvesti u Parrovoj aparaturi u pogodnom otapalu kao što je toluen.

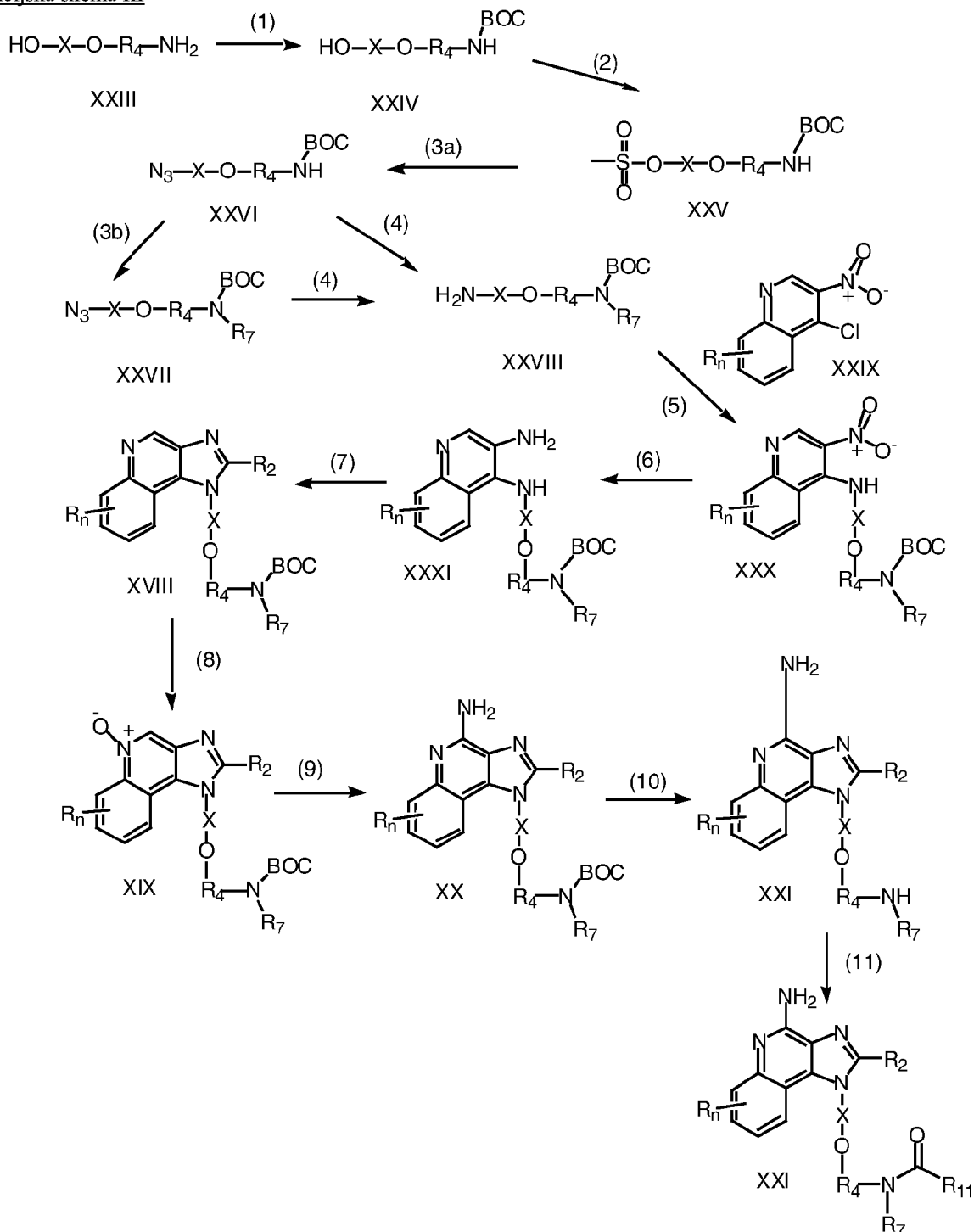
20 U koraku (7) Reakcijske sheme III je spoj Formule XXXI reagirao s karboksilnom kiselinom ili njenim ekvivalentom pri čemu nastaje 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin Formule XVIII. Pogodni ekvivalenti karboksilne kiseline uključuju ortoestere i 1,1-dialkoksialkil-alkanoate. Karboksilna kiselina ili njen ekvivalent su odabrani tako da će uvesti željeni supstituent R<sub>2</sub> u spoj Formule XVIII. Primjerice, trietil-ortoformijat će dati spoj u kojem R<sub>2</sub> jeste vodik, a trietil-ortovalerat će dati spoj u kojem R<sub>2</sub> jeste butil. Reakcija se može provesti u odsutnosti otapala ili u inernom otapalu kao što je toluen. Reakcija se provodi uz dovoljno grijanje da se ukloni bilo koja količina alkohola ili vode nastalih kao  
25 nusprodukti reakcije. Mogu biti uključeni katalizatori kao što je piridin-hidroklorid.

Alternativno se korak (7) može izvesti (i) reakcijom spoja Formule XXXI s kiselinskim halogenidom Formule R<sub>2</sub>C(O)Cl ili R<sub>2</sub>C(O)Br i zatim (ii) ciklizacijom. U dijelu (i) kiselinski halogenid je dodan u otopinu spoja Formule XXXI u inernom otapalu kao što je acetonitril ili diklormetan. Reakcija se može izvesti pri sobnoj temperaturi ili pri  
30 sniženoj temperaturi. U dijelu (ii) produkt iz dijela (i) je zagrijavan u alkoholnom otapalu u prisutnosti baze. Preferirano je produkt iz dijela (i) refluksiran u etanolu u prisutnosti suviška trietilamina ili zagrijavanjem s metanolnim amonijakom.

Koraci (8), (9), (10) i (11) su izvedeni na isti način kao u koracima (4), (5), (6) i (7) Reakcijske sheme II.



## Reakcijska shema III



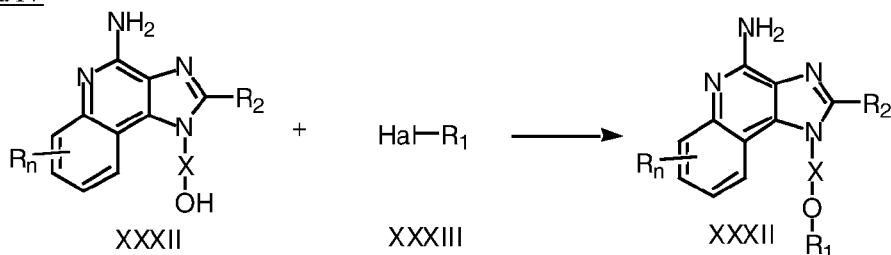
Spojevi iz izuma se mogu pripremiti prema Reakcijskoj shemi IV, u kojoj R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, i n jesu kao što su gore definirani.

U Reakcijskoj shemi 4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-ilni alkohol Formule XXXII je alkiliran halogenidom Formule XXXIII pri čemu nastaje 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin Formule I. Alkohol Formule XXXII je reagirao s natrijevim hidridom u pogodnom otapalu kao što je N,N-dimetilformamid pri čemu nastaje alkoksid. Halogenid je dodan u reakcijsku smjesu. Reakcija se po potrebi može izvesti pri sobnoj temperaturi ili uz blago zagrijavanje (~50°C). Produkt ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol se može izolirati upotrebom uobičajenih metoda.

Mnogi spojevi Formule XXXII su poznati, vidi Gerstner, U. S. Patent 5,605,899, koji prikaz je ovdje ugrađen citatom, ostali se lako pripremaju upotrebom poznatih sintetskih puteva, vidi primjerice Andre et al., U. S. Patent br. 5,578,727, Gerstner U. S. Patent br. 5,175,296, Nikolaides et al., U.S. Patent br. 5,395,937, te Gerstner et al., U. S. Patent br. 5,

741,908, prikazi koji su ovdje ugrađeni citatom. Mnogi halogenidi Formula XXXIII su komercijalno pristupačni, a ostali se mogu lako pripremiti poznatim sintetskim putevima.

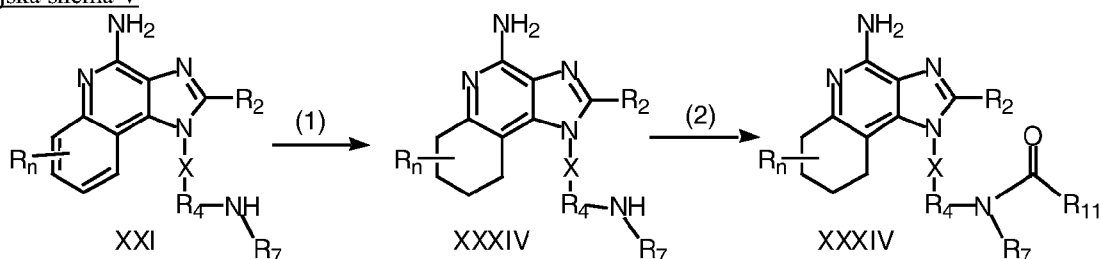
#### Reakcijska shema IV



Spojevi iz izuma se također mogu pripremiti prema Reakcijskoj shemi V, u kojoj R, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>11</sub>, X i n jesu kao što su gore definirani.

- 10 U koraku (1) Reakcijske sheme V 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin Formule XXI je reduciran, pri čemu nastaje 6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin Formule XXXIV. Redukcija se preferirano izvodi suspendiranjem ili otapanjem spoja Formule XXI u trifluorooctenoj kiselini, dodavanjem katalitičke količine platina(IV) oksida, te hidriranjem. Reakcija se može izvesti u Parrovoj aparaturi.
- 15 Korak (2) je izveden na isti način kao korak (7) Reakcijske sheme II pri čemu nastaje 6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin Formule XXXV koji je podgrupa spoja Formule II. Produkt ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol se može izolirati uobičajenim metodama.

#### Reakcijska shema V

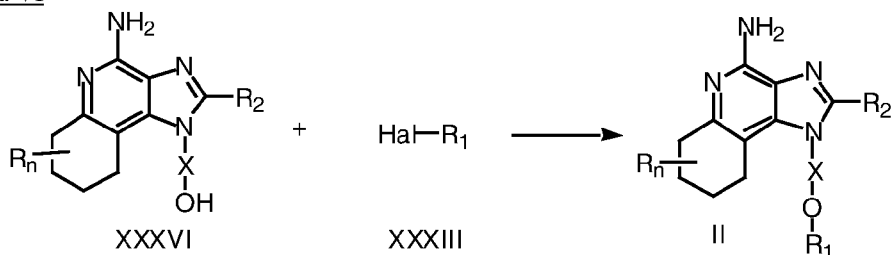


Spojevi iz izuma se mogu pripremiti prema Reakcijskoj shemi VI, u kojoj R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, i n jesu kao što su gore definirani.

U Reakcijskoj shemi 4-amino-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-ilni alkohol Formule XXXVI je alkiliran s halogenidom Formule XXXIII pri čemu nastaje 6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin Formule II. Alkohol Formule XXXVI je reagirao s natrijevim hidridom u pogodnom otapalu kao što je N,N-dimetilformamid pri čemu nastaje alkoksid. Halogenid je zatim dodan u reakcijsku smjesu. Reakcija se po potrebi može izvesti pri sobnoj temperaturi ili uz blago zagrijavanje (~50°C). Produkt ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol se može izolirati upotrebom uobičajenih metoda.

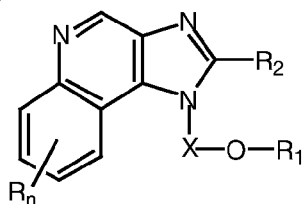
Mnogi 6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolini Formule XXXVI su poznati, vidi primjerice Nikolaides et al., U. S. Patent br. 5,352,784, ostali se lako pripravljaju upotrebom poznatih sintetskih metoda, vidi primjerice Lindstrom, U. S. Patent br. 5,693,811, prikazi koji su ovdje ugrađeni citatom.

#### Reakcijska shema VI



Izum također prikazuje nove spojeve koji su korisni međuprodukti u sintezi spojeva Formula (I) i (II). Ti međuprodukti imaju strukturne Formule (III)-(V). Ti međuprodukti koji imaju Formule (III)-(V) su detaljnije opisani dolje.

Jedna klasa međuprodukata ima Formulu (III):



(III)

u kojoj

**X** jeste -CHR<sub>5</sub>, -CHR<sub>5</sub>-alkil ili -CHR<sub>5</sub>-alkenil,

**R<sub>1</sub>** je odabran iz skupine koju čine

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkenil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-aril,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heteroaril,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heterociklil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-H,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkil,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkenil,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-aril,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heteroaril,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heterociklil, te

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>8</sub>,

svaki **Z** je neovisno -NR<sub>5</sub>-, -O- ili -S-,

**R<sub>2</sub>** je odabran iz sljedeće skupine:

-vodik

-alkil,

-alkenil,

-aril,

-heteroaril,

-heterociklil,

-alkil-Y-alkil,

-alkil-Y-alkenil,

-alkil-Y-aril, te

-alkil ili alkenil supstituiran jednim ili s više supstituenata odabranih iz sljedeće skupine:

-OH,

-halogen

-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N<sub>3</sub>,

-aril,

-heteroaril,

-heterociklil,

-CO-aril, te

-CO-heteroaril;

svaki **R<sub>3</sub>** jeste =O ili =S

svaki **R<sub>4</sub>** neovisno jeste alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina.

svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil,

**R<sub>6</sub>** jeste veza, alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina,

**R<sub>7</sub>** jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili R<sub>4</sub> i R<sub>7</sub> se mogu spojiti i tvoriti prsten,

**R<sub>8</sub>** jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili R<sub>4</sub> i R<sub>8</sub> se mogu spojiti i tvoriti prsten,

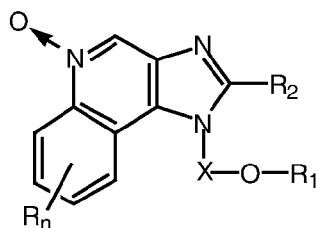
svaki **Y** neovisno jeste -O- ili -S(O)<sub>0-2</sub>,

**n** jeste 0 do 4; te

svaki prisutan **R** je neovisno odabran iz sljedeće skupine: C<sub>1-10</sub> alkil,

C<sub>1-10</sub>alkoksi, halogen i trifluormetil, ili odgovarajuća farmaceutska prihvatljiva sol.

Sljedeća opisana klasa međuprodukata ima Formulu (IV):



(IV)

u kojoj

**X** jeste -CHR<sub>5</sub>, -CHR<sub>5</sub>-alkil ili -CHR<sub>5</sub>-alkenil,

**R<sub>1</sub>** je odabran iz skupine koju čine

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkenil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-aril,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heteroaril,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heterociklil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-H,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkil,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkenil,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-aril,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heteroaril,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heterociklil, te

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>8</sub>,

svaki **Q** neovisno jeste -NR<sub>5</sub>- ili -O-,

svaki **R<sub>3</sub>** jeste =O ili =S

svaki **R<sub>4</sub>** neovisno jeste alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina.

svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil,

**R<sub>6</sub>** jeste veza, alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina,

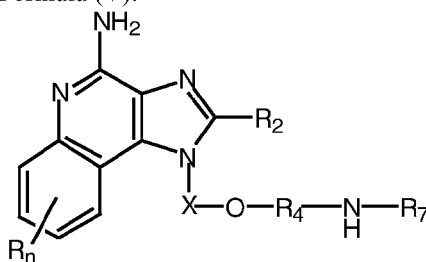
**R<sub>7</sub>** jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili R<sub>4</sub> i R<sub>7</sub> se mogu spojiti i tvoriti prsten,

**R<sub>8</sub>** jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili R<sub>4</sub> i R<sub>8</sub> se mogu spojiti i tvoriti prsten,

**n** jeste 0 do 4; te

svaki prisutan **R** je neovisno odabran iz sljedeće skupine: C<sub>1-10</sub> alkil, C<sub>1-10</sub>alkoksi, halogen i trifluorometil, ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol.

Dodatna klasa međuprodukata ima Formulu (V):



(V)

u kojoj

**X** jeste -CHR<sub>5</sub>, -CHR<sub>5</sub>-alkil ili -CHR<sub>5</sub>-alkenil,

**R<sub>2</sub>** je odabran iz sljedeće skupine:

-vodik

-alkil,

-alkenil,

-aril,

-heteroaril,

-heterociklil,

-alkil-Y-alkil,

-alkil-Y-alkenil,

-alkil-Y-aril, te

-alkil ili alkenil supstituiran jednim ili s više supstituenata odabranih iz sljedeće skupine:

-OH,

-halogen

-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N<sub>3</sub>,  
 -aril,  
 -heteroaril,  
 -heterociklil,  
 -CO-aril, te  
 -CO-heteroaril;

svaki **R<sub>4</sub>** neovisno jeste alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina.

**R<sub>7</sub>** jeste H, C<sub>1-16</sub>alkil ili arilalkil, ili **R<sub>4</sub>** i **R<sub>7</sub>** se mogu spojiti i tvoriti prsten,

**R<sub>8</sub>** jeste H, C<sub>1-16</sub>alkil ili arilalkil, ili **R<sub>4</sub>** i **R<sub>8</sub>** se mogu spojiti i tvoriti prsten,

svaki **Y** neovisno jeste -O- ili -S(O)<sub>0-2</sub>,

**n** jeste 0 do 4; te

svaki prisutan **R** je neovisno odabran iz sljedeće skupine: C<sub>1-10</sub> alkil,

C<sub>1-10</sub>alkoksi, halogen i trifluormetil, ili odgovarajuća farmaceutska prihvatljiva sol.

Ovdje korišten termini "alkil", "alkenil", te prefiks "alk" uključuju ravne ili razgranate lančane grupe i cikličke skupine, tj. cikloalkilne i cikloalkenilne. Ako nije drugačije naznačeno, te skupine sadrže od 1 do 20 atoma ugljika, s alkenilnim i alkinilnim skupinama od 2 do 20 atoma ugljika. Preferirano skupine imaju ukupno do 10 atoma ugljika. Cikličke skupine mogu biti monocikličke ili policikličke, te preferirano imaju od 3 do 10 atoma u prstenu. Primjeri cikličkih skupina uključuju ciklopropil, ciklopentil, cikloheksil i adamantil.

Uz to, alkinilni i alkenilni dio -X skupina može biti nesupstituirana ili supstituirana s jednim ili više supstituenata, a ti supstituenti su odabrani iz skupina koje čine: alkil, alkenil, aril, heteroaril, heterociklil, arilalkil, heteroarilalkil i heterocikloalkil.

Termin "haloalkil" uključuje skupine koje su supstituirane s jednim ili više atoma halogena, perfluorinirane skupine. To se također odnosi na skupine koje uključuju prefiks "halo-". Primjeri pogodnih haloalkilnih skupina uključuju klometil, trifluormetil i slično.

Termin "aril" koji se ovdje koristi uključuje karboksilne aromatske prstenove ili sustave prstenova. Primjeri arilnih grupa uključuju fenil, naftil, bifenil, fluorenil i indolil. Termin "heteroaril" uključuje aromatske prstenove ili sustave prstenova koji sadrže najmanje jedan prsten s heteroatomom (npr. O, S, N). Pogodne heteroarilne grupa uključuju furil, tienil, piridil, kinolinil, tetrazolil, indolil, izoindolil, triazolil, piroil, tetrazolil, imidazolil, pirazolil, oksazolil, tiazolil, benzofuranil, benzotiofenil, kabrazolil, benzoksazolil, pirimidinil, benzimidazolil, kinoksalinil, benzotiazolil, naftidrinil, izoksazolil, izotiazolil, purinil, kinazolinil itd.

"Heterociklil" uključuje nearomatične prstenove ili sustav prstenova koji sadrže najmanje jedan prsten s heteroatomom (npr. O, S, N). Primjeri heteroarilnih skupina jesu potpuno zasićeni i djelomično nezasićeni derivati gore spomenutih heteroarilnih skupina. Primjeri heterocikličkih skupina uključuju piroolidinil, tetrahidrofuril, morfolinil, tiomorfolinil, piperidinil, piperazinil, tiazolidinil, imidazolidinil, izotiazolidinil i slično.

Aril, heteroaril i heterociklilne skupine mogu biti nesupstituirane ili supstituirane s jednim ili više supstituenata koji su neovisno odabrani iz sljedeće skupine: alkil, alkoksi, alkiltio, halogen, haloalkil, haloalkoksi, haloalkiltio, halogen, nitro, hidroksi, merkaptio, cijano, karboksi, formil, aril, ariloksi, ariltio, arilalkoksi, arilalkiltio, heteroaril, heteroariloksi, heteroariltio, heteroarilalkoksi, heteroarilalkiltio, amino, alkilamino, dialkilamino, heterociklil, heterocikloalkil, alkilkarbonil, alkenilkarbonil, alkoksikarbonil, haloalkilkarbonil, haloalkoksi-karbonil, alkiltiokarbonil, arilkarbonil, heteroarilkarbonil, ariloksikarbonil, heteroariloksi-karbonil, ariltiokarbonil, heteroariltiokarbonil, alkanoiloksi, alkanoiltilio, alkanoilamino, aroiloksi, aroiltio, aroilamino, alkilaminosulfonil, alkilsulfonil, arilsulfonil, heteroarilsulfonil, arildiazinil, alkilsulfonilamino, arilsulfonilamino, arilalkilsulfonilamino, alkilkarbonilamino, alkenilkarbonilamino, arilkarbonilamino, arilalkilkarbonilamino, heteroarilkarbonilamino, heteroarilalkilkarbonilamino, alkilsulfonilamino, alkenilsulfonilamino, arilsulfonilamino, arilalkilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilalkilsulfonilamino, alkilamino-karbonilamino, alkenilaminokarbonilamino, arilaminokarbonilamino, arilalkilaminokarbonilamino, heteroarilalkilaminokarbonilamino i u slučaju heterociklila, oksa. Ako je bilo koja skupina ovdje navedena kao "supstituirana" ili "može biti supstituirana", te skupine također mogu biti supstituirane s jednim ili više gore navedenih supstituenata.

Neki supstituenti su općenito preferirani. Primjerice, preferirane **R<sub>1</sub>** skupine uključuju -**R<sub>4</sub>**-**CR<sub>3</sub>**-**Z**-**R<sub>6</sub>**-alkil i -**R<sub>4</sub>**-**CR<sub>3</sub>**-**Z**-**R<sub>6</sub>**-aril, pri čemu alkinilna i arilna skupina može biti nesupstituirana ili supstituirana, **R<sub>3</sub>** preferirano jeste =O, **R<sub>4</sub>** preferirano etilen ili n-butilen, te **Z** preferirano jeste -NR<sub>5</sub>-. Preferirano nisu prisutni **R** supstituenti (*i.e.* n je 0). Preferirane **R<sub>2</sub>** skupine uključuju alkinilne skupine koje imaju 1 do 4 atoma ugljika (tj. metil, etil, propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izobutil, te cikloheptilmetil), metoksietil i etoksietil. Za supstituirane skupine kao što su supstituirane alkile ili supstituirane arilne skupine, preferirani supstituenti uključuju halogen, nitril, metoksi, trifluormetil i

trifluormetoksi. Jedan ili više preferiranih supstitucata, ako su prisutni, mogu u spojevima iz izuma biti u bilo kojoj kombinaciji.

- 5 Izum uključuje ovdje opisane spojeve u bilo kojem farmaceutski prihvatljivom obliku, uključujući izomere (npr. diastereomere i enantiomere), soli, solvate, polimorfe i slično. Ako je spoj optički aktivan, izum također uključuje svaki enantiomer spoja kao i racemične smjese enantiomera.

### **Farmaceutski pripravci i biološka aktivnost**

- 10 Farmaceutski pripravci iz izuma sadrže terapijski učinkovite količine spoja iz izuma kao što je gore opisano u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim nosačem.

- 15 Termin "terapijski učinkovita količina" označuje količinu spoja dovoljnu da inducira terapijski učinak, kao što je indukcija citokina, antitumorna aktivnost i/ili antivirusna aktivnost. Mada će točne količine aktivnog spoja korištene u farmaceutskim pripravcima izuma varirati ovisno o faktorima koji su poznati stručnjacima, kao što su fizikalna i kemijska svojstva spoja kao i priroda nosača i određeni režim doziranja, očekuje se da će pripravak iz izuma sadržavati dovoljno aktivnog sastojka da doza bude od oko 100 ng/kg do oko 50 mg/kg, preferirano od oko 10 µg/kg do oko 5 mg/kg spoja. Može se koristiti bilo koji uobičajeniji oblik doze, kao što su tablete, pastile, parenteralne formulacije, sirupi, kreme, masti, aerosolne formulacije, transdermalni melem, transmukozni melem, itd.

- 20 Spojevi iz izuma se mogu dati kao jedno terapijsko sredstvo u režimu tretmana, ili se spojevi iz izuma mogu davati u kombinaciji s drugim ili drugima aktivnim sredstvima, uključujući druga sredstva za modifikaciju imunog odgovora, antivirusna sredstva, antibiotike itd.

- 25 Spojevi iz izuma su pokazali da induciraju proizvodnju nekih citokina u eksperimentima izvedenim prema testovima prikazanim niže. Ti rezultati pokazuju da su spojevi korisni kao modifikatori imunog odgovora, koji se može modulirati na brojne načine, čineći spojeve korisnim u tretmanu raznih poremećaja.

- 30 Citokini koji su inducirani davanjem spojeva prema ovom izumu općenito uključuju interferon- $\alpha$  (IFN)- $\alpha$  i faktor- $\alpha$  tumorne nekroze (TNF)- $\alpha$ , kao i neke interleukine (IL). Citokini čija se biosinteza može inducirati spojevima iz izuma uključuju IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, 6, 10 i 12, te razne druge citokine. Među ostalim učincima, citokini inhibiraju nastajanje virusa i rast tumorskih stanica čineći spojeve korisnim za tretman virusnih oboljenja i tumora. Prema tome, izum prikazuje metodu indukcije biosinteze citokina kod životinja, a koja se sastoji od davanja životinji učinkovite količine spoj ili pripravka iz izuma.

- 35 Nadeno je da neki spojevi iz izuma uglavnom induciraju ekspresiju IFN- $\alpha$  u populaciji hematopoietičnih stanica kao što su PBMC (mononuklearne stanice periferne krvi) koje sadrže pDC2 stanice (prekurso dendrične stanice tipa 2) bez istovremene produkcije znatne razine upalnih citokina.

- 40 Uz mogućnost induciranja produkcije citokina, spojevi iz izuma djeluju na druge aspekte imunog odgovora. Primjerice, aktivnost prirodnih stanica ubojica se može stimulirati, a efekt potječe od indukcije citokina. Spojevi također aktiviraju makrofage, koji zbog toga stimuliraju izučivanje dušikovog oksida i produkciju drugih citokina. Nadalje, spojevi mogu uzrokovati proliferaciju i diferencijaciju B-limfocita.

- 45 Spojevi iz izuma također imaju učinak na stečene imune odgovore. Primjerice, mada se ne vjeruje da mogu imati bilo koji izravni efekt na T stanice ili na izravnu indukciju citokina T stanica, produkcija IFN- $\gamma$  citokina T pomoćnih stanica tipa 1 (Th1) je inducirana indirektno, a produkcija citokina IL-4, IL-5 i IL13 T pomoćnih stanica tipa 2 (Th2) je inhibirana je nakon davanja spojeva. Ova aktivnost pokazuje da su spojevi korisni u tretmanu bolesti u kojima je poželjno povećanje Th1 odgovora ili/ili smanjenje Th2 odgovora. S aspekta mogućnosti spojeva Formule I da inhibiraju Th2 imuni odgovor, očekuje se da su spojevi korisni u tretmanu atopičnih bolesti, npr. atopičnog dermatitisa, astme, alergije, alergijskog rinitisa, za sistemski lupus eritematozu, te za dodatak vakcini za održavanje imuniteta stanica, i moguće za tretman ponovljenih gljivičnih bolesti i klamidija.

- 55 Efekt modificiranja imunih odgovora čini spojeve korisnim u tretmanu velikog broja stanja. Zbog njihove mogućnosti da induciraju produkciju citokina kao što je IFN- $\alpha$  i/ili TNF- $\alpha$ , spojevi su posebno korisni u tretmanu virusnih bolesti i tumora. Ta imunomodulirajuća aktivnost ukazuje da su spojevi iz izuma korisni za tretman bolesti kao što su, ali bez ograničenje, virusne bolesti uključujući, genitalnu veruku, običnu veruku, biljnu veruku, hepatitis B, hepatitis C, virus herpes simpleks tipa I i tipa II, muscum contagiosum, velike boginje, HIV, CMV, VZV, rinovirus, adenovirus, influencu te para-influenca, intraepitelne neoplazije kao što je intraepitalna neoplazija grlića maternice, humani papilomavirus (HPV) i s tim povezane neoplazije, gljivične bolesti npr. kandida, aspergilus, kriptokokalni meningitis, neoplazije npr. karcinom bazalnih stanica, karcinom vlaknastih stanica, Kaposhi sarkoma, karcinom bubrežnih stanica, karcinom supžvastih stanica, mijelogeni leukemija, multipli mijelom, melanom, non-Hodgkin limfom, limfom kožnih T stanica, te ostali tumori, bolesti od parazita, npr. pneumocystis carinii, kriptosporidioza, histoplazmoza, toksoplazmoza,

infekcija s tripanosomom, leishmanioza, bakterijske infekcije npr. tuberkuloza, *Mycobacterium avium*. Daljnje bolesti ili stanja koja se mogu tretirati korištenjem spojeva iz izuma uključuju ekcem, eozinofiliju, trombocitemiju, lepru, multiple sklerozu, Ommenov sindrom, diskoidni lupus, Bowenovu bolest, Bowenoidnu papulozu, alopeciju areara, inhibiciju tvorbe Keloida nakon operacije i drugih postoperativnih ožiljaka. Uz ovo, spojevi mogu ubrzati ili stimulirati zacjeljenje rana, uključujući kronične rane. Spojevi mogu biti korisni za tretman oportunističkih infekcija i tumora koji se pojavljuju nakon supresije stanicama posredovani imunitet u, primjerice, pacijentima nakon transplantacije, pacijentima s karcinomom i pacijentima s HIV.

Količina učinkovita da inducira biosintezu citokina je količina dovoljna da uzrokuje da jedan ili više tipova stanica, kao što su monociti, makrofagi, dendritične stanice i B-stanice, proizvode količinu jednog ili više citokina kao što su primjerice IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, 6, 10 i 12 koji su se time povećali preko bazalne razine tih citokina. Točne količine će se mijenjati prema faktorima poznatim u struci, ali se očekuje da doza bude od oko 100 ng/kg do oko 50 mg/kg, preferirano od oko 10  $\mu$ g/kg do oko 5 mg/kg. Izum nadalje prikazuje metodu tretmana virusnih infekcija u životinjama koja sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja Formule I. Količina učinkovita u tretmanu ili inhibiciji virusnih infekcija u životinji, te metodu tretmana neoplastične bolesti u životinjama koja sadrži davanje životinji učinkovite količine spoja ili pripravka iz izuma. Količina koja je učinkovita za tretman ili inhibiciju virusne infekcije uzrokuje smanjivanje jedne ili više manifestacija virusnih infekcija, kao što je virusna lezija, količina unosa virusa, brzina produkcije virusa i smrtnost, a u usporedbi s kontrolnim životinjama. Točna količina će se mijenjati prema faktorima poznatim u struci, ali se očekuje da doza bude od oko 100 ng/kg do oko 50 mg/kg, preferirano od oko 10  $\mu$ g/kg do oko 5 mg/kg. Količina spoja učinkovita u tretmanu neoplastičnih stanja je količina koja uzrokuje smanjivanje veličine tumora ili broja tumorskih središta. Ponovo, točna količina će se mijenjati prema faktorima poznatim u struci, ali se očekuje da doza bude od oko 100 ng/kg do oko 50 mg/kg, preferirano od oko 10  $\mu$ g/kg do oko 5 mg/kg.

Izum nadalje opisuje sljedeće primjere, koji su prikazani da za ilustraciju a nije bila namjera da ograniče izum na bilo koji način.

U donjim primjerima neki spojevi su čišćeni upotrebom semipreparativne HPLC. Korištene su dvije različite metode opisane dolje.

#### Metoda A

Ova metoda koristi A-100 Gilson-6 opremljen s 900 Series Intelligent Interface. Polupreparativne HPLC frakcije su analizirane pomoću LC-APCI/MS i odgovarajuće frakcije su spojene i liofilizirane pri čemu nastaje trifluoracetatna sol željenog spoja.

Kolona: kolona Microsorb C18, 21,4 x 250 mm, veličina čestica od 8 mikrona, pore 60 Å, brzina protoka 10 mL/min, gradijent eluiranja od 2-95% B kroz 25 minuta, držano pri 95% B 5 minuta, pri čemu A=0.1% trifluoroctena kisleina/voda i B=0.1% trifluoroctena kisleina/acetonitril, detekcija signala pri 254 nm čime započinje sakupljanje frakcija.

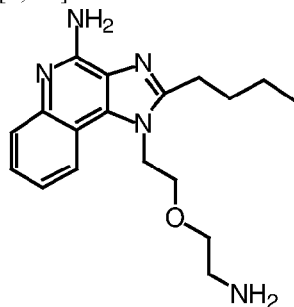
#### Metoda B

Ova metoda koristi Waters Fraction Lynx automatizirani sustav za pročišćavanje. Semipreparativne HPLC frakcije su analizirane upotrebom Micromass LC-TOFMS i odgovarajuće frakcije su sakupljene i uparene uz centrifugiranjem pri čemu je dobivena trifluoracetatna sol željenog spoja. Struktura je potvrđena <sup>1</sup>H NMR spektroskopijom.

Kolona: kolona Phenomenex Luna C18(2), 10 x 50 mm, veličina čestica od 5 mikrona, pore 100 Å, brzina protoka 25 mL/min, gradijent eluiranja od 5-65% B kroz 4 minuta, zatim 65 do 95% B u 0.1 min, a zatim je zadržano 95% B kroz 0.4 minuta, pri čemu A=0.05% trifluoroctena kisleina/voda i B=0.05% trifluoroctena kisleina/acetonitril, detekcija signala pri 254 nm čime započinje sakupljanje frakcija.

#### **Primjer 1**

1-[2-(2-aminoetoksi)etil]-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin



#### **Dio A**

Otopina 2-(2-aminoetoksi)etanol (29.0 g, 0.276 mol) u 180 mL tetrahidrofurana (THF) u atmosferi N<sub>2</sub> je ohlađena na 0 °C i dodano je 140 mL 2M otopine NaOH. Zatim je u periodu od 1 h u otopinu koja je brzo miješana dokapana

otopina di-*tert*-dikarbonata (60.2 g, 0.276 mol) u 180 mL THF. Reakcijska smjesa je zatim ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu i miješana je dodatnih 18 h. THF je uklonjen pod sniženim tlakom i zaostala vodena smjesa je dovedena na pH 3 dodatkom 150 mL 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ovo je ekstrahirano etil-acetatom (300 mL, 100 mL), te su spojeni organski slojevi prani H<sub>2</sub>O (2x) i otopinom soli. Organski dio je sušen iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i uparen pri čemu je dobiven *tert*-butil-2-(2-hidroksietoksi)-etilkarbamata u obliku bezbojnog ulja (47.1 g).

#### Dio B

Otopina *tert*-butil-2-(2-hidroksietoksi)etilkarbamata (47.1 g, 0.230 mol) u 1 L bezvodnog CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> je uz brzo miješanje ohlađena na 0 °C u atmosferi N<sub>2</sub> i dodan je trietilamin (48.0 mL, 0.345 mol). Dokapan je metansulfonil-klorid (19.6 mL, 0.253 mol) kroz 30 minuta. Reakcijska smjesa je zatim ostavljena da se ugrije do sobne temperature i miješana je još 22 h. Reakcija je prekinuta dodatkom 500 mL zasićene otopine NaHCO<sub>3</sub> i organski sloj je odijeljen. Organska faza je zatim prana vodom (3 x 500 mL) i otopinom soli. Organski dio je sušen iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i uparen pri čemu je dobiven 2-{2-[(*tert*-butoksikarbonil)amino]etoksi}etil-metansulfonat u obliku smeđeg ulja (63.5 g).

#### Dio C

Otopini 2-{2-[(*tert*-butoksikarbonil)amino]etoksi}etil-metansulfonata (63.5 g, 0.224 mol) u 400 mL N,N-dimetilformamida (DMF) je dodan NaN<sub>3</sub> (16.1 g, 0.247 mol) i reakcijska smjesa je zagrijavana pri 90 °C pod dušikom. Nakon 5 h je otopina ohlađena do sobne temperature i dodano je 500 mL hladne vode. Reakcijska smjesa je zatim ekstrahirana eterom (3x300 mL). Spojeni eterski ekstrakti su prani vodom (4x100 mL) i otopinom soli (2x100 mL). Organski dio je sušen iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i uparen, pri čemu je dobiven *tert*-butil-2-(2-azidoetoksi)etilkarbamata u obliku svjetlosmeđeg ulja.

#### Dio D

Otopini *tert*-butil-2-(2-azidoetoksi)etilkarbamata (47.0 g, 0.204 mol) u MeOH je dodano 4 g 10% Pd na ugljenu i potresano je u atmosferi vodika (3 kg/cm<sup>2</sup>) kroz 24 h. Otopina je zatim filtrirana preko umetka od Celita i koncentrirana, pri čemu je dobiveno 35.3 g sirovog *tert*-butil-2-(2-aminoetoksi)etilkarbamata u obliku bezbojne tekućine koja je korištena bez daljnjeg čišćenja.

#### Dio E

U otopinu 4-klor-3-nitrokinolina (31.4 g, 0.151 mol) u 500 mL bezvodnog CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> u atmosferi dušika su uz miješanje dodani trietilamin (43 mL, 0.308 mol) i *tert*-butil-2-(2-aminoetoksi)etilkarbamata (0.151 mol). Nakon miješanja preko noći, reakcijska smjesa je prana vodom (2 x 300 mL) i otopinom soli (300 mL). Organski dio je sušen iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i upareno je pri čemu je dobivena sjajna žuta krutina. Prekristalizacijom iz etil-acetat/heksana dobiveno je 43.6 g *tert*-butil-2-{2-[(3-nitrokinolin-4-il)amino]etoksi}etilkarbamata u obliku sjajnih žutih kristala.

#### Dio F

Otopini *tert*-butil-2-{2-[(3-nitrokinolin-4-il)amino]etoksi}etilkarbamata (7.52 g, 20.0 mmol) u toluenu je dodano 1.5 g 5% Pt na ugljenu i potresano je u atmosferi vodika (3 kg/cm<sup>2</sup>) kroz 24 h. Otopina je zatim filtrirana preko umetka od Celita i koncentrirana, pri čemu je dobiveno 6.92 g sirovog *tert*-butil-2-{2-[(3-aminokinolin-4-il)amino]etoksi}etilkarbamata u obliku žutog sirupa.

#### Dio G

Otopini *tert*-butil-2-{2-[(3-aminokinolin-4-il)amino]etoksi}etilkarbamata (3.46 g, 10.0 mmol) u 50 mL toluena je dodan trietil-ortoalerat (2.5 mL, 14.5 mmol) i reakcijska smjesa je zagrijavana do refluksa. Zatim je dodan obrok od 25 mg pridinijevog hidroklorida i refluksiranje je nastavljeno 4 h. Reakcija je zatim uparena do suha pod sniženim tlakom. Ostatak je otopljen u 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i pran zasićenom otopinom NaHCO<sub>3</sub>, vodom i otopinom soli. Organski dio je sušen iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i uparen je, pri čemu je dobiveno zeleno ulje. Zeleno ulje je otopljeno u 50 mL vrućeg MeOH i dodan je aktivni ugljen. Vruća otopina je filtrirana i uparena pri čemu je dobiveno 4.12 g *tert*-butil-2-[2-(2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]etilkarbamata u obliku žutog ulja.

#### Dio H

Otopini *tert*-butil-2-[2-(2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]etilkarbamata (4.12 g, 10.0 mmol) u 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> je dodana 3-klorperoksibenzojeva kiselina (MCPBA, 77%, 2.5 g, 11.2 mmol). Nakon miješanja kroz 5 h reakcijskoj smjesi je dodana zasićena otopina NaHCO<sub>3</sub> i slojevi su odijeljeni. Organski dio je pran vodom i otopinom soli, te je sušen iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i uparen je, pri čemu je dobiveno 3.68 g *tert*-butil-2-[2-(2-butil-5-oksido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]etilkarbamata u obliku svjetosmeđe pjene.

#### Dio I

Otopina *tert*-butil-2-[2-(2-butil-5-oksido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]etilkarbamata (3.68 g, 8.60 mmol) u 100 mL 1,2-diklorešana je zagrijavana pri 80°C i dodano je 10 mL koncentrirane otopine NH<sub>4</sub>OH. U otopinu je uz brzo miješanje dodan čvrsti p-toluensulfonil-klorid (1.87, 9.81 mmol) u periodu od 10 minuta. Reakcijska smjesa je zataljena u posudu koja podnosi povišeni tlak, te je grijanje nastavljeno 2 h. Reakcijska smjesa je zatim ohlađena i dodano je 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reakcijska smjesa je prana vodom, 1% otopinom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3x) i otopinom soli. Organski dio je sušen iznad



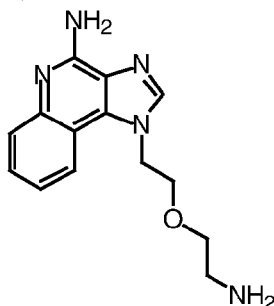
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> te je uparen, pri čemu je dobiveno 3.68 g *tert*-butil-2-[2-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]etilkarbamata u obliku svjetlosmede pjene.

#### Dio I

- 5 *tert*-Butil-2-[2-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]etilkarbamata (3.68 g, 8.60 mmol) je suspendiran u 20 mL 2M HCl i EtOH i smjesa je zagrijavana uz refluksiranje i miješanje. Nakon 3 h, reakcijska smjesa je uparena pri čemu nastaje krutina. Krutina je razmuljena s vrućim etanolom (50 mL), filtrirana i dobiveno je 2.90 g produkta u obliku hidroklorida. Slobodna baza je dobivena otapanjem hidroklorida u 50 mL vode i dodatkom 5 mL koncentriranog NH<sub>4</sub>OH. Vodena suspenzija je ekstrahirana s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 mL). Spojeni orgnaski slojevi su sušeni iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i upareni pri čemu je dobiven 1-[2-(2-aminoetoksi)etil]-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin u obliku obojenog praška (MS 328 (M+H)<sup>+</sup>)
- 10 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.69 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.93 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.39 (t, *J*=5.1 Hz, 2H), 2.97 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 2.76 (t, *J*=5.1 Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.26 (širok s, 2H), 1.01 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

#### Primjer 2

1-[2-(2-Aminoetoksi)etil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin



#### Dio A

- 20 Otopini *tert*-butil-2-[2-[(3-aminokinolin-4-il)amino]etoksi]etilkarbamata (6.92 g, 20.0 mmol) u 100 mL toluena je dodan trietil-ortoformijat (4.65 mL, 28.0 mmol) i reakcijska smjesa je zagrijavana do refluksa. Zatim je dodan obrok od 100 mg pridinijevog hidroklorida i refluksiranje je nastavljeno 2 h. Reakcija je zatim uparena do suha pod sniženim tlakom. Ostatak je otopljen u 200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i pran zasićenom otopinom NaHCO<sub>3</sub>, vodom i otopinom soli. Organski dio je sušen iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i uparen, pri čemu je dobiveno zeleno ulje. Zeleno ulje je otopljeno u 200 mL vrućeg MeOH
- 25 i dodan je aktivni ugljen. Vruća otopina je filtrirana i uparena pri čemu je dobiveno 5.25 g *tert*-butil-2-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]etilkarbamata u obliku svjetložutog ulja.

#### Dio B

- 30 Otopini *tert*-butil-2-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]etilkarbamata (5.25 g, 14.7 mmol) u 200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> je dodan MCPBA (77%, 3.63 g, 16.3 mmol). Nakon miješanja preko noći, smjesi je dodana zasićena otopina NaHCO<sub>3</sub> i slojevi su odijeljeni. Organski dio je pran vodom i otopinom soli, sušen je iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i uparen, pri čemu je dobiveno 4.60 g *tert*-butil-2-[2-(5-oksido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]etilkarbamata u obliku svjetlosmede pjene.

#### Dio C

- 35 Otopina *tert*-butil-2-[2-(5-oksido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]etilkarbamata (4.60 g, 12.4 mmol) u 150 mL 1,2-dikloretana je zagrijavana pri 80°C i dodano je 10 mL koncentrirane otopine NH<sub>4</sub>OH. U otopinu je uz brzo miješanje dodan čvrsti *p*-toluensulfonil-klorid (2.71 g, 14.2 mmol) u periodu od 10 minuta. Reakcijskoj smjesi je zatim dodano još 2 mL koncentrirane otopine NH<sub>4</sub>OH, te je zataljena u posudi koja podnosi povišeni tlak, te je grijanje nastavljeno 3 h. Reakcijska smjesa je zatim ohlađena i dodano je 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reakcijska smjesa je prana vodom,
- 40 1% otopinom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3x) i otopinom soli. Orgnaski dio je sušen iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i uparen, pri čemu je dobiveno 4.56 g *tert*-butil-2-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]etilkarbamata u obliku svjetlosmede pjene.

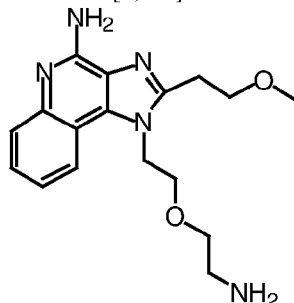
#### Dio D

- 45 *tert*-Butil-2-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]etilkarbamata (4.56 g, 12.3 mmol) je otopljen u 100 mL EtOH i dodano je 30 mL 2M HCl u EtOH i smjesa je zagrijavana uz refluksiranje i miješanje. Nakon 3 h reakcijska smjesa je koncentrirana, pri čemu nastaje krutina. Krutina je razmuljena s vrućim etanolom (100 mL) i filtrirana je i dobiven je produkt u obliku hidroklorida. Slobodna baza je dobivena otapanjem hidroklorida u 50 mL vode i dodano je 5 mL koncentriranog NH<sub>4</sub>OH. Vodena suspenzija je ekstrahirana s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x50 mL). Spojeni organski slojevi su sušeni iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i upareni pri čemu je dobiven 1-[2-(2-aminoetoksi)etil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin u obliku obojenog praška
- 50 MS 272 (M+H)<sup>+</sup>,

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.74 (t,  $J=5.2$  Hz, 2H), 3.79 (t,  $J=5.2$  Hz, 2H), 3.41 (t,  $J=5.1$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J=5.1$  Hz, 2H), 1.1 (širok s, 2H).

### 5 Primjer 3

1-[2-(2-Aminoetoksi)etil]-2-(2-metoksietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin



#### Dio A

Otopina *tert*-butil-2-{2-[(3-aminokinolin-4-il)amino]etoksi}etilkarbamata (10.2 g, 29.5 mmol) u 250 mL bezvodnog  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  je ohlađena na 0 °C i dodan je trietilamin (4.18 mL, 30.0 mmol). Zatim je dokapan metoksiipropionil-klorid (3.30 mL, 30.3 mmol) u periodu od 5 minuta. Reakcija je zatim ugrijana do sobne temperature i miješanje je nastavljeno 1 h. Reakcijska smjesa je zatim uparena pod sniženim tlakom pri čemu nastaje narančasta krutina. Ona je otopljena u 250 mL u EtOH i dodano je 12.5 mL trietilamina. Smjesa je zagrijavana uz refluksiranje u atmosferi dušika preko noći. Reakcija je zatim koncentrirana do suha pod sniženom tlakom i dodano je 300 mL etera. Smjesa je zatim filtrirana i filtrat je uparen pod sniženim tlakom pri čemu nastaje smeđa krutina. Krutina je otopljena u 200 mL MeOH i dodan je aktivni ugljen. Vruća otopina je filtrirana i uparena, pri čemu je dobiveno 11.1 g *tert*-butil-2-{2-[2-(2-metoksietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]etoksi}etilkarbamata u obliku žutog sirupa.

#### Dio B

Otopini *tert*-butil-2-{2-[2-(2-metoksietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]etoksi}etil-karbamata (10.22 g, 24.7 mmol) u 250 mL  $\text{CHCl}_3$  je dodan MCPBA (77%, 9.12 g, 40.8 mmol). Nakon miješanja 30 minuta, reakcijska smjesa je prana 1% otopinom  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2x75 mL) i otopinom soli. Organski sloj je zatim sušen iznad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i uparen, pri čemu je dobiveno 10.6 g *tert*-butil-2-{2-[2-(2-metoksietil)-5-oksido-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]etoksi}etilkarbamata u obliku pjene koja se može koristiti bez daljnjeg čišćenja.

#### Dio C

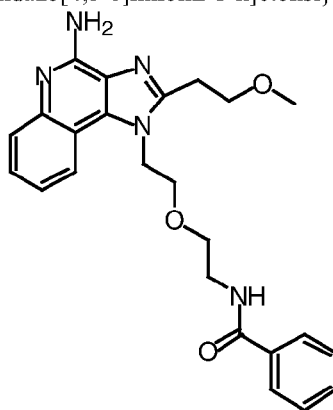
Otopina *tert*-butil-2-{2-[2-(2-metoksietil)-5-oksido-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]etoksi}etilkarbamata (10.6 g, 24.6 mmol) u 100 mL 1,2-dikloretana je zagrijavana pri 60 °C i dodano je 10 mL koncentrirane otopine  $\text{NH}_4\text{OH}$ . U otopinu je uz brzo miješanje dodan čvrsti p-toluensulfonil-klorid (7.05 g, 37.0 mmol) u periodu od 10 minuta. Reakcijskoj smjesi je zatim dodan još 1 mL koncentrirane otopine  $\text{NH}_4\text{OH}$ , te je zataljena u posudi koja podnosi povišeni tlak, te je grijanje nastavljeno 2 h. Reakcijska smjesa je zatim ohlađena i dodano je 100 mL  $\text{CHCl}_3$ . Reakcijska smjesa je zatim prana vodom, 1% otopinom  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2x) i otopinom soli. Organski dio je sušen iznad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i uparen, pri čemu je dobiveno 4.56 g *tert*-butil-2-{2-[4-amino-2-(2-metoksietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]etoksi}etilkarbamata u obliku svjetlosmeđe pjene.

#### Dio D

*tert*-Butil-2-{2-[4-amino-2-(2-metoksietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]etoksi}-etilkarbamatu (10.6 g, 24.6 mmol) je dodano 75 mL 2M HCl u EtOH i smjesa je zagrijavana uz refluksiranje i miješanje. Nakon 1.5 h reakcijska smjesa je ohlađena i filtrirana, pri čemu nastaje gumasta krutina. Krutina je prana etanolom ili eterom i sušena u vakuumu pri čemu je dobiven hidroklorid u obliku svjetlosmeđe krutine. Slobodna baza je dobivena otapanjem hidroklorida u 50 mL vode i dodano je 5 mL koncentriranog  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Vodena suspenzija je uparena do suha i ostatku je dodan  $\text{CHCl}_3$ . Nastala sol je uklonjena filtracijom i filtratu je dodan  $\text{CHCl}_3$ . Nastala sol je uklonjena filtracijom i filtrat je uparen pri čemu nastaje 3.82 g 1-[2-(2-aminoetoksi)etil]-2-(2-metoksietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amina u obliku obojenog praška

MS 330 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ),

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.88 (širok s, 2H), 4.78 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 3.89 (t,  $J=4.8$  Hz, 2H), 3.84 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.54 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.23 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.88 (t,  $J=5.3$  Hz, 2H).

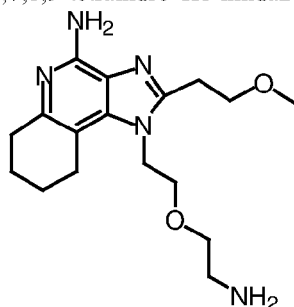
**Primjer 4**N-(2-{2-[4-Amino-2-(2-metoksietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il]etoksi}etil)-benzamid

1-[2-(2-Aminoetoksi)etil]-2-(2-metoksietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (750 mg, 2.28 mmol) je otopljen u 35 mL bezvodnog CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i ohlađen je na 0 °C u atmosferi dušika. Uz miješanje je dodan trietilamin (0.35 mL, 2.5 mmol) i benzoil-klorid (260 µL, 2.28 mmol) i reakcija je ostavljena da se ugrije do sobne temperature kroz 2.5 h. Reakcija je prekinuta dodatkom zasićene otopine NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). Organski sloj je odijeljen i pran vodom i otopinom soli, sušen iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i uparen pod sniženim tlakom, pri čemu nastaje obojena pjena. Analiza spektra masa je, uz željeni produkt, pokazala prisutnost nekih bis-amida. Obojenoj pjenu je dodana 1 M vodena otopina HCl (50 mL) pri 100 °C kroz 5 h. HPLC analiza je pokazala da je sav bis-amid preveden u željeni produkt. Reakcija je ohlađena do sobne temperature i dodana je 10% NaOH do pH~11. Smjesa je ekstrahirana s CHCl<sub>3</sub> (3x30 mL). Spojeni organski ekstrakti su prani vodom i otopinom soli, sušeni iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i upareni pod sniženim tlakom, pri čemu nastaje žuta krutina. Čišćenjem kolonskom kromatografijom (SiO<sub>2</sub> 5-10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) dobiveno je 100 mg N-(2-{2-[4-Amino-2-(2-metoksietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il]etoksi}etil)-benzamida u obliku bijelog praška, talište 184-187 °C.

MS 434 (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.40 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.60 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.54-7.37 (m, 4H), 6.88 (širok s, 2H), 4.78 (t, *J*=5.4 Hz, 2H), 3.89 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 7.19 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.48 (2, 2H), 4.79/4.72 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.78 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.48 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20 (t, *J*=6.3 Hz, 2H),

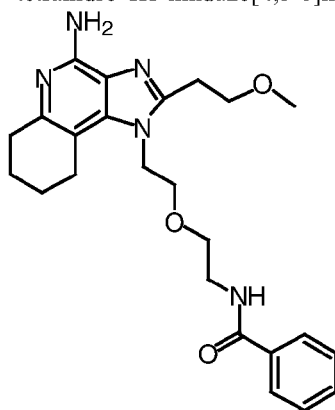
<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 166.7, 152.0, 151.9, 145.2, 134.8, 132.7, 131.4, 128.6, 127.4, 126.7, 121.4, 120.5, 115.1, 70.4, 69.4, 69.2, 58.4, 45.5, 27.6.

**Primjer 5**1-[2-(2-Aminoetoksi)etil]-2-(2-metoksietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin

1-[2-(2-Aminoetoksi)etil]-2-(2-metoksietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (10.0g, 27.3 mmol) je otopljen u 50 mL trifluorooctene kiseline i dodan je PtO<sub>2</sub> (1.0 g). Reakcijsa smjesa je potresana pod vodikom (3 kg/cm<sup>2</sup>). Nakon 4 dana dodano je još 0.5 g PtO<sub>2</sub> i hidriranje je nastavljeno još dodatna 3 dana. Reakcija je zatim filtrirana preko Celita i uprena pod sniženim tlakom, pri čemu je dobiveno smeđe ulje. Ulje je otopljeno u 200 mL vode te je zalučeno (pH~11) dodatkom 10% NaOH. To je ekstrahirano kloroformom (5x75 mL), a spojeni organski slojevi su sušeni iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i upareni pri čemu je dobiveno 5.17 g 35.3 g 1-[2-(2-aminoetoksi)etil]-2-(2-metoksietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amina u obliku obojene krutine.

MS 334 (M + H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.19 (s, 2H); 4.49 (t, *J*=5.4Hz, 2H); 3.84 (t, *J* 6.6 Hz, 2H); 3.71 (t, *J*=5.4Hz, 2H), 3.36 (t, *J*=5.2 Hz, 2H); 3.51 (s, 3 H); 3.15 (t, *J*=6.6 Hz, 2H); 2.95 (m, 2H); 2.82 (m, 2H); 2.76 (t, *J*=5.1 Hz, 2H); 1.84 (m, 4H), 1.47 (širok s, 2H).

**Primjer 6**N-(2-{2-[4-Amino-2-(2-metoksietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il]etoksi}etil)-benzamid

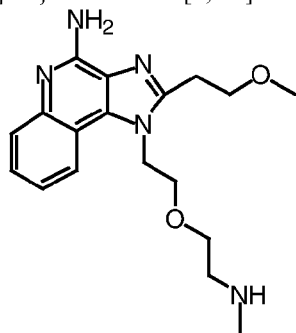
1-[2-(2-aminoetoksi)etil]-2-(2-metoksietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]-kinolin-4-amin (1.0 g, 3.0 mmol) je otopljen u 30 mL bezvodnog CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i ohlađen je na 0 °C u atmosferi dušika. Uz miješanje je dodan trietilamin (0.84 mL, 6.00 mmol) i benzoil-klorid (348 µL, 3.00 mmol) i reakcija je ostavljena da se ugrije do sobne temperature preko noći. Reakcija je prekinuta dodatkom zasićene otopine NaHCO<sub>3</sub> (30 mL). Organski sloj je odijeljen i pran vodom i otopinom soli, sušen iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i uparen pod sniženim tlakom pri čemu nastaje žuto ulje. Ulje je otopljeno u minimalnoj količini vrućeg MeOH i zatim je dodan eter (50 mL), što uzrokuje tvorbu bijelog taloga. Krutina je izolirana filtracijom i sušena u vakuumu pri čemu je dobiveno 476 mg N-(2-{2-[4-Amino-2-(2-metoksietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il]etoksi}etil)-benzamida u obliku bijelog praška, talište 141-143 °C.

MS 438 (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.36 (t, *J*=5.4 Hz, 1H); 7.78-7.76 (m, 2H); 7.54-7.42 (m, 3H); 5.68 (s, 2H); 4.43 (t, *J*=5.4 Hz, 2H); 3.75-3.69 (m, 4H); 3.48 (t, *J*=6.0 Hz, 2H); 3.37 (t, *J*=5.5 Hz, 2H); 3.24 (s, 3 H); 3.07 (t, *J*=6.9 Hz, 2H); 2.91 (m, 2H); 2.63 (m, 2H); 1.70 (m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 60 °C) δ 166.7, 151.3, 149.3, 146.2, 138.5, 134.8, 131.4, 128.6, 127.5, 124.9, 105.6, 70.5, 70.5, 69.3, 58.4, 44.6, 32.7, 27.6, 23.8, 23.0, 23.0.

Anal. izračunato za C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: %C, 65.88; %H, 7.14; %N, 16.01. Nađeno: %C, 65.55; %H, 7.15; %N, 15.87.

**Primjer 7**2-(2-metoksietil)-1-{2-[2-(metilamino)etoksi]etil}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin**Dio A**

Natrijev hidrid (60% disperzija u ulju, 9.1 g, 228 mmol) je smješten u okruglu tikvicu i pran je heksanom (3x) pod dušikom. Osušenom natrijevom hidridu je dodano 800 mL bezvodnog THF. Zatim je u otopini natrijevog hidrida uz miješanje kroz 40 minuta dodana otopina *tert*-butil-2-(2-azidoetoksi)etilkarbamata (41.9 g, 182 mmol) u 200 mL THF. Nakon završetka dodavanja reakcija je miješana još 20 minuta, te je dodan metil-jodid (13.6 mL, 218 mmol). Nakon miješanja preko noći, reakcija je prekinuta s 300 mL zasićene otopina NaHCO<sub>3</sub>. Reakcijskoj smjesi je zatim dodano 200 mL vode i 1 L etera. Organska faza je odijeljena i prana vodom i otopinom soli. Organski dio je zatim sušen iznad MgSO<sub>4</sub> u uparen pri sniženom tlaku, pri čemu je dobiveno 41.9 g *tert*-butil-2-(2-azidoetoksi)etil(metil)karbamata u obliku žute tekućine.

**Dio B**

Otopini *tert*-butil-2-(2-azidoetoksi)etil(metil)karbamata (41.9 g, 170 mmol) u 600 mL MeOH je dodano 2.5 g 10% Pd na ugljenu i potresano je pod vodikom (3 kg/cm<sup>2</sup>) kroz 24 h. Otopina je zatim filtrirana preko umetka od Celita i uparena pri sniženom tlaku, pri čemu je dobiveno 37.2 g sirovog *tert*-butil-2-(2-aminoetoksi)etil(metil)karbamata u obliku svjetložute tekućine.

## Dio C

U otopinu 4-klor-3-nitrokinolina (32.3 g, 155 mmol) u 400 mL bezvodnog  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  u atmosferi dušika uz miješanje je dodan trietilamin (43.1 mL, 310 mmol) i *tert*-butil-2-(2-aminoetoksi)etil(metil)karbamata (37.2 g, 171 mmol). Nakon miješanja preko noći, reakcijska smjesa je prana vodom (2 x 300 mL) i otopinom soli (300 mL). Organski dio je sušen iznad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i uparen pri čemu je dobiveno smeđe ulje. Kolonskom kromatografijom ( $\text{SiO}_2$ , 33% etil-acetat/heksan - 67% etil-acetat/heksan) je dobiveno 46.7 g *tert*-butil-metil-2-{2-[(3-nitrokinolin-4-il)amino]etoksi}etil)karbamata u obliku žute krutine.

## Dio D

Otopini *tert*-butil-metil-2-{2-[(3-nitrokinolin-4-il)amino]etoksi}etil)karbamata (6.56 g, 16.8 mmol) u 75 mL toluena je dodano 0.5 g 5% Pt na ugljenu i potresano je u atmosferi vodika ( $3 \text{ kg/cm}^2$ ) kroz 24 h. Otopina je zatim filtrirana preko umetka od Celita i koncentrirana je pri čemu je dobiveno 6.8 g sirovog *tert*-butil-2-{2-[(3-aminokinolin-4-il)amino]etoksi}etil(metil)karbamata u obliku narančastog sirupa koji je korišten bez daljnjeg čišćenja.

## Dio E

Otopina *tert*-butil-2-{2-[(3-aminokinolin-4-il)amino]etoksi}etil(metil)karbamata (6.05 g, 16.8 mmol) u 200 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  je ohlađena na  $0^\circ\text{C}$  i dodan je trietilamin (2.40 mL, 17.2 mmol). Zatim je dokapan metoksiipropionil-klorid (1.72 mL, 17.2 mmol) u kroz 5 minuta. Reakcijska smjesa je ugrijava do sobne temperature i miješanje je nastavljeno 3 h. Reakcijska smjesa je uparena pod sniženim tlakom i dobivena je narančasta krutina. To je otopljeno u 200 mL etanola i dodano je 7.2 mL trietilamina. Smjesa je zagrijava pri refluksu i uz miješanje pod dušikom. Reakcija je zatim uparena do suha pod sniženim tlakom i dodano je 100 mL etera. Smjesa je filtrirana i filtrat je uparen pod sniženim tlakom pri čemu je dobivena smeđa krutina. Ona je otopljena u 300 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , prana vodom i otopinom soli. Organski dio je sušen iznad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i uparen je pod sniženim tlakom, pri čemu je dobiveno smeđe ulje. Ulje je otopljeno u 100 mL vrućeg metanola i dodan je aktivni ugljen. Vruća otopina je filtrirana i uparena i dobiveno je 7.20 g *tert*-butil-2-{2-[2-(2-metoksietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il]etoksi}etil(metil)karbamata u obliku žutog sirupa.

## Dio F

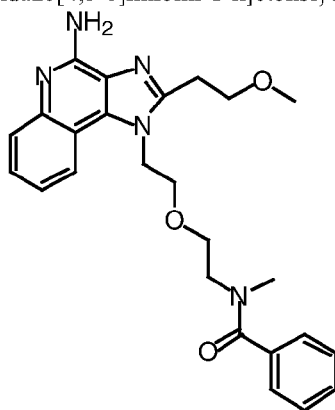
Otopini *tert*-butil-2-{2-[2-(2-metoksietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il]etoksi}etil(metil)karbamata (7.20 g, 16.8 mmol) u 200 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  je dodana MCPBA (77%, 4.32 g, 19.3 mmol). Nakon miješanja kroz 6 h reakcijskoj smjesi je dodana zasićena otopina  $\text{NaHCO}_3$  i slojevi su odijeljeni. Organski dio je pran vodom i otopinom soli, te je sušen iznad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i uparen pri čemu je dobiveno 7.05 g *tert*-butil-2-{2-[2-(2-metoksietil)-5-oksido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il]etoksi}etil(metil)karbamata u obliku svjetosmeđe pjene.

## Dio G

Otopina *tert*-butil-2-{2-[2-(2-metoksietil)-5-oksido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il]etoksi}etil(metil)karbamata (7.05 g, 15.9 mmol) u 100 mL 1,2-dikloretana je zagrijava pri  $80^\circ\text{C}$  i dodano je 5 mL koncentrirane otopine  $\text{NH}_4\text{OH}$ . U otopinu je uz brzo miješanje dodan čvrsti *p*-toluensulfonil-klorid (3.33 g, 17.5 mmol) u periodu od 10 minuta. Reakcijskoj smjesi je dodano još 5 mL koncentriranog  $\text{NH}_4\text{OH}$ , te je smjesa zataljena u posudu koja podnosi povišeni tlak, a je grijanje nastavljeno 4 h. Reakcijska smjesa je zatim ohlađena i dodano je 100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Reakcijska smjesa je prana vodom, 1% otopinom  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3x) i otopinom soli. Organski dio je sušen iznad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i uparen, pri čemu je dobiveno 6.50 g *tert*-butil-2-{2-[4-amino-2-(2-metoksietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il]etoksi}etil(metil)karbamata u obliku smeđeg ulja.

## Dio H

*tert*-Butil-2-{2-[4-amino-2-(2-metoksietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il]etoksi}-etil(metil)karbamata (6.5 g, 14.7 mmol) je otopljen u 100 mL etanola te je dodano 20 mL 2M HCl i EtOH i smjesa je zagrijava uz refluksiranje i miješanje. Nakon 6 h, reakcijska smjesa je ohlađena i filtrirana pri čemu nastaje čvrsta guma. Krutina je prana etanolom i eterom, te je sušena u vakuumu i dobivena je hidrokloridna sol u obliku smeđeg praška. Slobodna baza je dobivena otapanjem hidroklorida u 50 mL vode i dodatkom 5 mL koncentriranog  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Vodena suspenzija je ekstrahirana s  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x50 mL). Spojeni organski slojevi su sušeni iznad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i upareni, pri čemu je dobiven 2-(2-metoksietil)-1-{2-[2-(metilamino)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin u obliku obojenog praška (MS 328 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>)  
 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_3$ )  $\delta$  5.8.07 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H); 7.62 (dd,  $J=1.0, 8.3$  Hz, 1H); 7.42 (ddd,  $J=1.0, 7.1, 8.2$  Hz, 1H); 7.22 (ddd,  $J=1.1, 7.1, 8.2$  Hz, 1H); 6.49 (s, 2H) - 4.7 5  $J=5.1$  Hz, 2H); 3.8 3 (t,  $J=6.8$  Hz, 4H); 3.3 5 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H); 3.3 0 (s, 3 H); 3.21  $J=6.9$  Hz, 2H); 2.45 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H); 2.12 (s, 3 H).

**Primjer 8**N-(2-[4-(4-Amino-2-(2-metoksietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il]etoksi}etil)-N-metilbenzoat

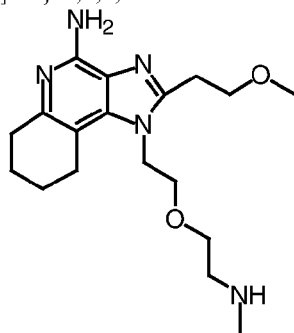
2-(2-Metoksietil)-1-{2-[2-(metilamino)etoksi]etil}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (1.00 g, 2.92 mmol) otopljen u 30 mL bezvodnog CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i ohlađen je na 0 °C u atmosferi dušika. Uz miješanje su dodani trietilamin (0.81 mL, 5.81 mmol) i benzoil-klorid (340 µL, 2.92 mmol) i reakcija je ostavljena da se ugrije do sobne temperature preko noći. Reakcija je prekinuta dodatkom zasićene otopine NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). Organski sloj je odijeljen i pran vodom i otopinom soli, sušen iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i uparen pod sniženim tlakom. Čišćenje kolonskom kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH/CHCl<sub>3</sub> zasićeno vodenim NH<sub>4</sub>OH) daje produkt u obliku bezbojen pjene. Kristalizacijom iz PrOAc i heksana je dobiveno 540 mg N-(2-[2-[4-amino-2-(2-metoksietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il]etoksi}etil)-N-metilbenzamida u obliku bijelog praška, talište 93.5-97.0 °C.

MS 448 (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 60 °C) δ 5.804 (d, *J*=7.7 Hz, 1H); 7.63 (dd, *J*=0.9, 8.2 Hz, 1H); 7.42-7.33 (m, 4H); 7.23-7.19 (m, 3 H); 6.24 (s, 2H); 4.74 (m, 2H); 3.86 (m, 2H); 3.82 (t, *J*=6.8 Hz, 2H); 3.51 (m, 2H); 3.40 (m, 2H); 3.29 (s, 3 H); 3.18 (t, *J*=6.7 Hz, 2H); 2.75 (širok s, 3 H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 60 °C) δ 152.0, 151.9, 145.3, 137.1, 132.8, 131.3, 129.4, 128.5, 127.0, 126.9, 126.8, 126.6, 121.4, 120.4, 115.3, 70.5, 69.5, 68.8, 58.4, 45.5, 27.8.

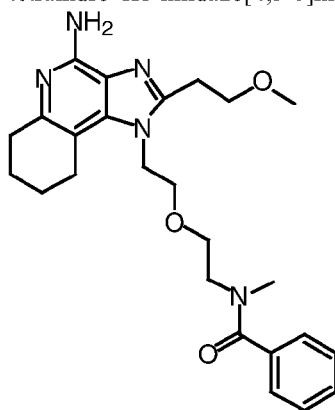
Anal. izračunato za C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: %C, 67.09; %H, 6.53; %N, 15.65. nađeno: %C, 67.08; %H, 6.56; %N, 15-58

**Primjer 9**2-(2-Metoksietil)-1-{2-[2-(metilamino)etoksi]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin

2-(2-Metoksietil)-1-{2-[2-(metilamino)etoksi]etil}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (4.22 g, 12.3 mmol) je otopljen u 25 mL trifluorooctene kiseline i dodan je PtO<sub>2</sub> (0.5 g) Reakcijska smjesa je potresana u atmosferi vodika (3 kg/cm<sup>2</sup>). Nakon 4 dana dodano je još 0.5 g PtO<sub>2</sub> i hidriranje je nastavljeno još dodatna 3 dana. Reakcija je zatim filtrirana preko Celita i uprena pod sniženim tlakom, pri čemu je dobiveno žuto ulje. Ćuto ulje je otopljeno u 50 mL vode te je ekstrahirano s 50 mL kloroforma. Organski dio je uklonjen i bačen. Vodeni dio je zatim zalužen (pH~12) dodatkom 10% otopine NaOH. To je ekstrahirano kloroformom (6x50 mL), spojeni organski slojevi su sušeni iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i upareni do smeđeg ulja. Smeđe ulje je otopljeno u 100 mL vrućeg metanola i dodano je 1 g aktivnog ugljena. Vruća otopina je filtrirana preko umetka od Celita i uparena je do suha. Nastala gumasta krutina je koncentrirana nekoliko puta iz etera, pri čemu je dobiveno 3.19 g 2-(2-metoksietil)-1-{2-[2-(metilamino)etoksi]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin u obliku bjelkastog praška.

MS 348 (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.84 (s, 2H); 4.48 (t, *J*=5.7 Hz, 2H); 3.84 *J* 6.7 Hz, 2H); 3.70 (t, *J*=5.7 Hz, 2H); 3.46 (t, *J*=5.1 Hz, 2H); 3.36 (s, 3 H); 3.14 *J* 6.7 Hz, 2H); 2.96 (m, 2H); 2.83 (m, 2H); 2.65 (t, *J*=5.1 Hz, 2H); 2.36 (s, 3 H); 1.85 (m, 4H).

**Primjer 10**N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoksietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il]etoksi}etil)-N-metilbenzamid

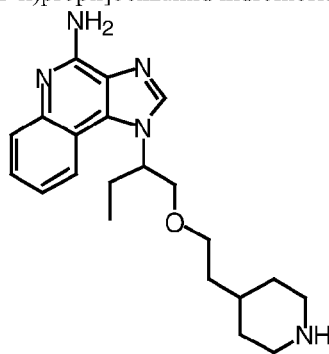
2-(2-Metoksietil)-1-{2-[2-(metilamino)etoksi]etil}-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo-[4,5-*c*]kinolin-4-amin (750 mg, 2.16 mmol) je otopljen u 20 mL bezvodnog CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i ohlađena je na 0 °C u atmosferi dušika. Uz miješanje je dodan trietilamin (0.60 mL, 4.32 mmol) i benzoil-klorid (250 µL, 2.16 mmol) i reakcija je ostavljena da se ugrije do sobne temperature preko noći. Reakcija je prekinuta dodatkom zasićene otopine NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). Organski sloj je odijeljen i pran vodom (3x) i otopinom soli, sušen iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i uparen pod sniženim tlakom. »išćenje kolonskom kromatografijom (SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH/CHCl<sub>3</sub> zasićeno vodenim NH<sub>4</sub>OH) daje produkt u obliku bezbojne pjene. Pjena je koncentrirana iz izopropilnog alkohola, pri čemu je dobiven sirup koji očvrstne stajanjem. Krutina je sušena u vakuumu i dobiveno je 408 mg N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoksietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il]etoksi}etil)-N-metilbenzamida u obliku bjelkastog praška.

MS 452 (M + H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 60 °C) δ 7.37 (m, 3 H); 7.23 (m, 2H); 5.46 (s, 2H); 4.43(m, 2H); 3.76 (t, *J*=6.8 Hz, 2H); 3.68 (m, 2H); 3.50 (m, 2H); 3.42 (m, 2H); 3.27 (s, 3 H); 3.05 (t, *J*=6.4Hz, 2H); 2.92 (m, 2H); 2.80 (s, 3 H); 2.65 (m, 2H); 1.74 (m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 60 °C) δ 150.5, 148.5, 145.8, 137.9, 136.4, 128.7, 127.8, 126.3, 124.5, 105.1, 70.1, 69.8, 68.0, 57.7, 44.0, 32.1, 27.1, 23.2, 22.4, 22.4.

Anal. izračunato za C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> • 0.30 C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O: %C, 66.24; %H, 7.60; %N, 14.91. nađeno: %C, 65.86; %H, 7.81; %N, 15.10.

**Primjer 11**N<sup>1</sup>-[3-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)propil]benzamid hidroklorid**Dio A**

Korištenjem opće metode A iz Primjera 1, 4-piperidinetanol (10.0 g, 77.4 mmol) je reagirao s di-*tert*-butil-dikarbonatom (17.7 g, 81.3 mmol) i dobiveno je 13.1 g *tert*-butil-4-(2-hidroksietil)piperidin-1-karboksilata u obliku bistrog ulja.

**Dio B**

Jod (7.97 g) je dodan u tri obroka u otopinu imidazola (3.89 g, 57.1 mmol) i trifenilfosfina (14.98 g, 57.1 mmol) u diklormetanu (350 mL). Nakon 5 minuta dodana je otopina materijala u diklormetanu iz Dijela A (70 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi preko noći. Dodano je još joda (7.97 g) i reakcija je miješana pri sobnoj temperaturi 1 h. Reakcijska smjesa je prana zasićenom otopinom natrijevog tiosulfata (2x) i otopinom soli, sušena je iznad natrijevog sulfata, filtrirana te je uparena pod sniženom tlakom pri čemu zaostaje ulje. Ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (silikagel, eluirani s 20% etil-acetatom u heksanu) i dobiveno je 15.52 g *tert*-butil-4-(2-jodetil)piperidin-1-karboksilata u obliku bijedozutog ulja.

## Dio C

U atmosferi dušika je 2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)butan-1-ol (6.5 g, 26.9 mmol) dodan u tri obroka u suspenziju natrijevog hidrida (1.4 g 60%, 35.0 mmol) u bezvodnom *N,N*-dimetilformomidu. Reakcijska smjesa je ostavljena uz miješanje 45 minuta tijekom kojeg vremena je prestalo razvijanje plina. Dokapan je *tert*-butil-4-(2-hidroksietil)piperidin-1-karboksilat (10.05 g, 29.6 mmol) u periodu od 15 minuta. Reakcijska smjesa je ostavljena uz miješanje pri sobnoj temperaturi kroz 2.5 h, te za zagrijavana pri 100 °C preko noći. HPLC analiza je pokazala da je kompletirano oko 35% reakcije. Dodana je zasićena otopina amonijevog klorida i nastala smjesa je ostavljena uz miješanje 20 minuta, te je ekstrahirana etil-acetatom (2x). Ekstrakti etil-acetata su prani vodom (2x) a zatim otopinom soli, spojeni i sušeni iznad natrijevog sulfata, filtrirani te su upareni pod sniženim tlakom, pri čemu je dobiveno smeđe ulje. Ulje je čišćeno kolonskom kromatografijom (silikagel, eluirani s 30% etil-acetatom u heksanu, 30% etil-acetatom u heksanu i etil-acetatom) i dobiveno je 2,2 g 4-{2-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)butoksi]etil}pipetidin-1-karboksilat.

## Dio D

Korištenjem opće metode iz Primjera 1, Dio H, materijal iz Dijela C je oksidiran i dobiven je 4-{2-[2-(5-oksido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)butoksi]etil}pipetidin-1-karboksilat u obliku ulja.

## Dio E

Otopina amonijevog hidroksida (20 mL) je dodana u otopinu materijala iz Dijela D u diklormetanu (20 mL). Dodana je otopina tosil-klorida (0.99 g, 5.2 mmol) u diklormetanu (10 mL) u periodu od 5 minuta. Nastala dvofazna reakcijska smjesa je ostavljena uz miješanje preko noći. Reakcijska smjesa je razrijeđena kloroformom i zasićenom otopinom natrijevog bikarbonata. Slojevi su odijeljeni. Organski sloj je sušen iznad natrijevog sulfata, filtriran i uparen pod sniženim tlakom pri čemu nastaje smeđa staklasta tvar. Taj materijal je čišćen kolonskom kromatografijom (silikagel, eluirano prvo s 50% etil-acetatom a zatim etil-acetatom) i dobiveno je 1.0 g 4-{2-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)butoksi]etil}piperidin-1-karboksilat u obliku žute staklaste pjene.

## Dio F

U atmosferi dušika su spojeni 4-{2-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)butoksi]etil}pipetidin-1-karboksilat (1.00 g, 2.1 mmol) i 2M etanolna klorovodična kiselina (10 mL, 20 mmol) i otopina je miješana pri sobnoj temperaturi kroz 14 sati. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i nastala obojena krutina je otopljena u vodi. Dodana je zasićena vodena otopina natrijevog karbonata dok nije postignut pH 10. Nakon ekstrakcije diklormetanom (3x), organske frakcije su spojene, prane otopinom soli i sušene (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrirane i glavina otapa je uklonjena u vakuumu. Dodan je heksan pri čemu se stvara talog. Vakuum filtracijom je dobiveno 0.5 g 1-{1-[(2-piperidin-4-iletoksi)metil]propil}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin u obliku obojenih praška.

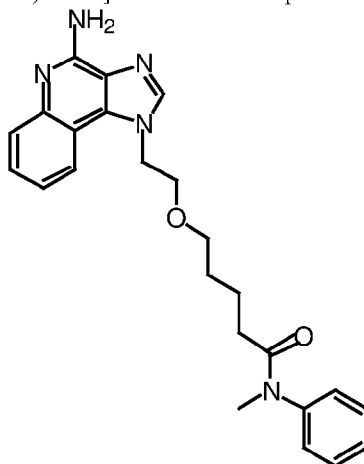
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.34 (širok, 1H), 8.19 (d, *J*=8.49Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=8.31,1.13 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.5-3.3 (m, 2H), 2.8-2.64 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 2H), ~.09-1.99 (m, 2H), 1.8-1.63 (bs, 1H), 1.37-1.0 (m, 5H), 0.95-0.7 (m, 5H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 152.8, 145.8, 140.6, 133.0, 127.8, 127.0, 126.9, 121.3, 121.0, 115.5, 71.8, 68.1, 58.4, 46.1, 36.3, 33.1, 32.7, 24.5, 9.9;

MS (CI) *m/e* 368.2459 (368.2450 izračunato za C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O).

## Primjer 12

5-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]-*N*-metil-*N*-fenilpentanamid



Korištenjem opće metode iz Dijelova C i D Primjera 11, 2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etanol (0.63 g, 2.9 mmol) i 5-brom-*N*-metil-*N*-fenilpentanamid (1.3 g, 4.8 mmol) su spojeni i dobiveno je 0.24 g 5-[2-(5-oksido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]-*N*-metil-*N*-fenilpentanamid u obliku bezbojenog ulja. Nastali *N*-oksid je otopljen u diklormetanu i dokapan je trikloroacetyl-izocijanat (0.11 mL). Reakcija je miješana pri sobnoj temperaturi 2 sata i otapalo je uklonjeno u



vakuumu. Nastalo ulje je otopljeno u metanolu i polako je dodan natrijev metoksid (0.2 mL, 25% maseni udio u metanolu). Reakcija je ostavljena preko noći, te je uparena pod vakuumom. Čišćenjem flash kromatografijom (silikagel, 9:1 etil-acetat/metanol) dobiveno je 24 mg 5-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]-*N*-metil-*N*-fenilpentanamida u obliku bijele krutine.

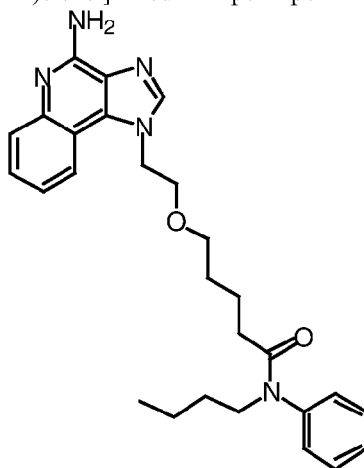
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.52 (dt, *J*=7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 4H), 7.12 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 5.55 (broad s, 2H), 4.65 (t, *J*=5.3 Hz, 2H), 3.85 (t, *J*=5.3 Hz, 2H), 3.31 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.40 (m, 2H);

IR (K-Br) 3429, 3104, 2946, 2877, 1646, 1595, 1584, 1532, 1496, 1482, 1398, 1360, 1254, 1121, 749, 705 cm<sup>-1</sup>;

MS (EI) *m/e* 417.2160 (417.2165 izračunato za C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NSO<sub>2</sub>).

### Primjer 13

5-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]-*N*-butil-*N*-pentilpentanamida



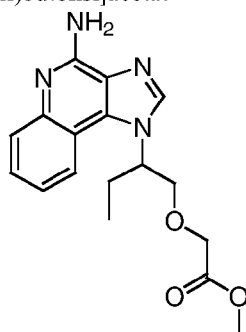
2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etanol i 5-brom-*N*-butil-*N*-fenilpentanamid (1.3 g, 4.8 mmol) su spojeni i reagirali su prema općem postupku opisanom u Primjeru 12. Čišćenjem flash kromatografijom (silikagel, 98:2 etil-acetat/metanol) dobiveno je 5-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)etoksi]-*N*-butil-*N*-fenilpentanamid u obliku bazbojenog ulja.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.54 (dt, *J*=7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 4H), 7.10 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.20 (broad s, 2H), 4.66 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.85 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.66 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.31 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 1.96 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.56-1.25 (m, 8H), 0.88 (t, *J*=7.2 Hz, 3H);

MS (EI) *m/e* 459.2631 (459.2634 izračunato za C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>).

### Primjer 14

Metil-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)butoksi]acetat



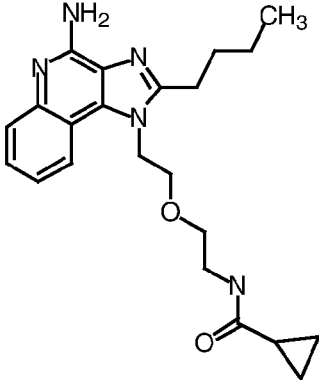
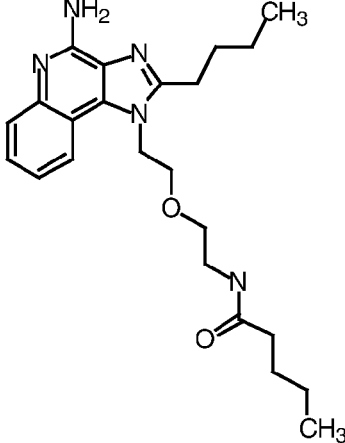
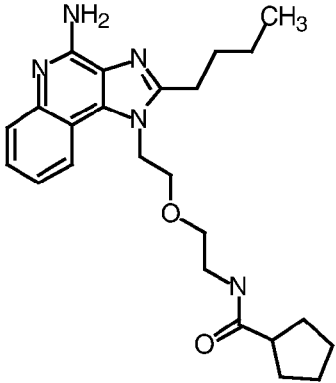
2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il)butan-1-ol (25 mg, 0.0975 mmol) je smješteno u bočicu od 2 drama (7.4 mL). Dodani su natrijev hidrid (5 mg, 60% disperzija u ulju, 0.117 mmol) i *N,N*-dimetilformamid (1 mL). Bočica je smještena u sonifikator kroz 15 minuta pri sobnoj temperaturi i ostavljeno je da se stvori alkoksid. Dodan je metil-bromacetat (11 μL, 0.117 mmol). Reakcija je sonificirana pri sobnoj temperaturi 1.5 h. Reakcijska smjesa je analizirana pomoću LC/MS da bi se potvrdila tvorba željenog produkta. Reakcijska smjesa je čišćena semipreparativnom HPLC upotrebom Metode A. Mjerenje sase (Da): teorijska vrijednost mase=328.1535, mjerena masa=328.1534.

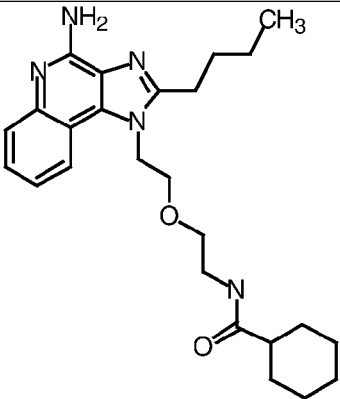
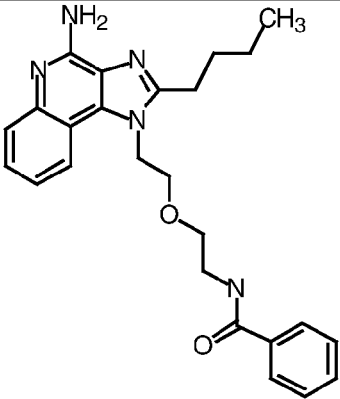
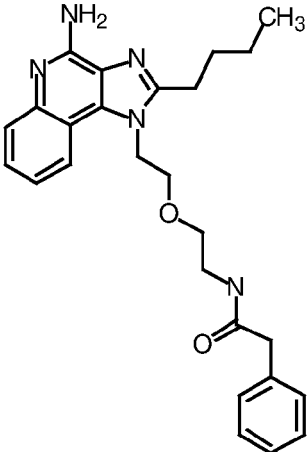
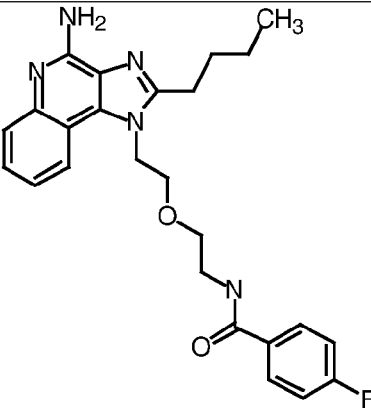
### Primjeri 15-34

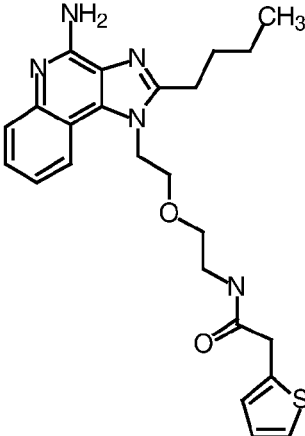
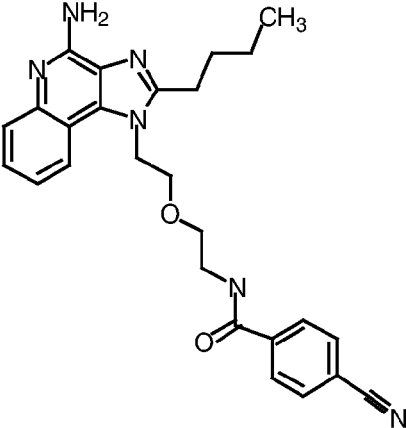
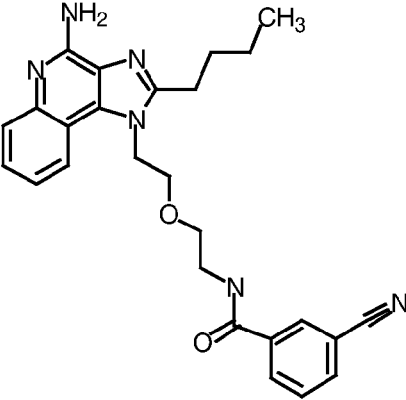
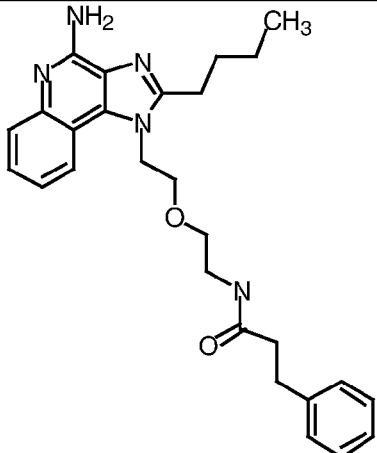
Spojevi iz donje tablice su pripremljeni prema sintetskoj metodi iz koraka (7) Reakcijske sheme II korištenjem sljedeće opće metode.

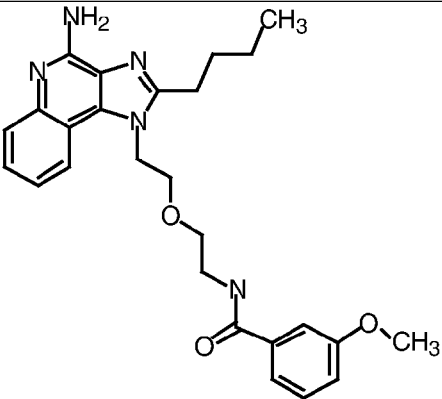
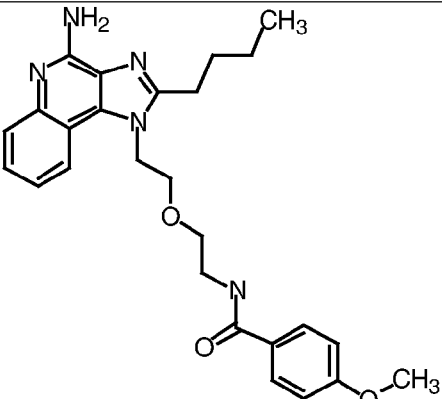
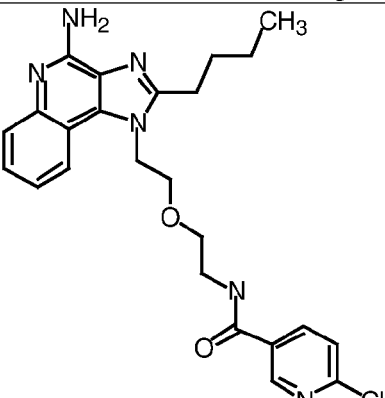
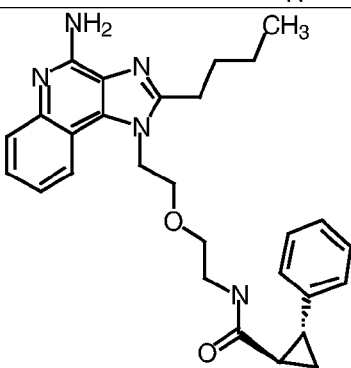
Kislinski klorid (84  $\mu\text{mol}$ ) je dodan u cpruvctu koja sadrži otopinu 1-[2-(2-aminoctoksi)etil]-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*] kinolin-4-amina (25 mg, 77  $\mu\text{mol}$ ) u diklormetanu (5 mL). Epruveta je začepljena i smještena je u napravu za potresanje kroz 20 h pri sobnoj temperaturi. Otapalo je uklonjeno vakuum centrifugiranjem. Ostatak je čišćen semipreparativnom HPLC upotrebom gore opisane Metode B. Donja tablica prikazuje strukturu slobodne baze i opaženu točnu masu (M+H).

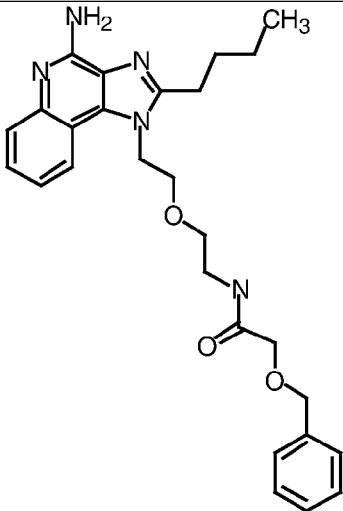
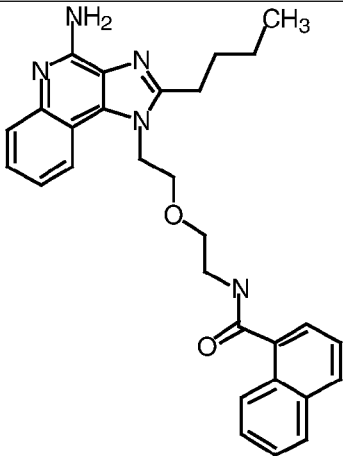
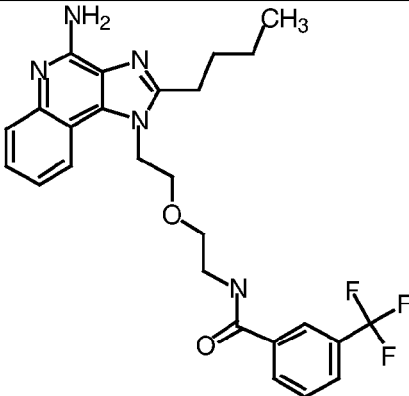
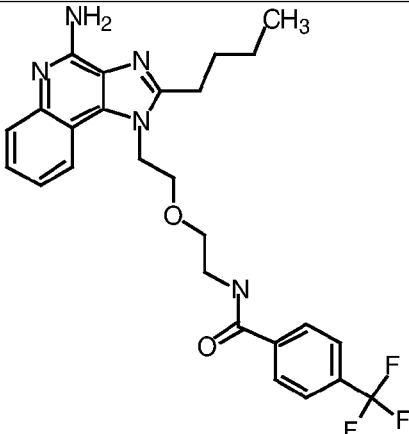
5

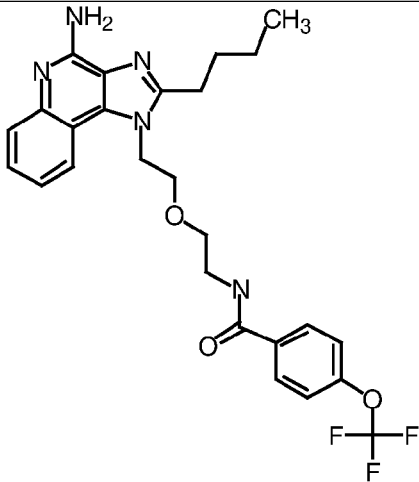
| Primjer br. | Struktura slobodne baze                                                             | Točna masa (opažena) |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 15          |    | 396.1404             |
| 16          |   | 412.2717             |
| Primjer br. | Struktura slobodne baze                                                             | Točna masa (opažena) |
| 17          |  | 424.2717             |

|    |                                                                                     |          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 18 |    | 432.2407 |
| 19 |   | 438.2748 |
| 20 |  | 446.2560 |
| 21 |  | 450.2318 |

|    |                                                                                     |          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 22 |    | 452.2116 |
| 23 |   | 457.2369 |
| 24 |  | 457.2333 |
| 25 |  | 460.2693 |

|    |                                                                                     |          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 26 |   | 462.2529 |
| 27 |  | 462.2502 |
| 28 |  | 467.1952 |
| 29 |  | 472.2708 |

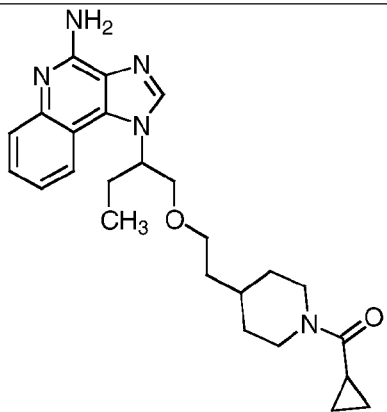
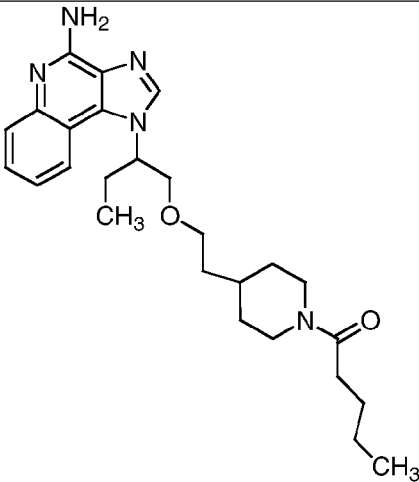
|    |                                                                                     |          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 30 |    | 476.2659 |
| 31 |   | 482.2568 |
| 32 |  | 500.2246 |
| 33 |  | 500.2252 |

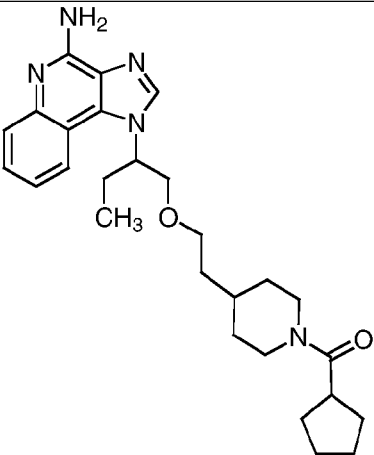
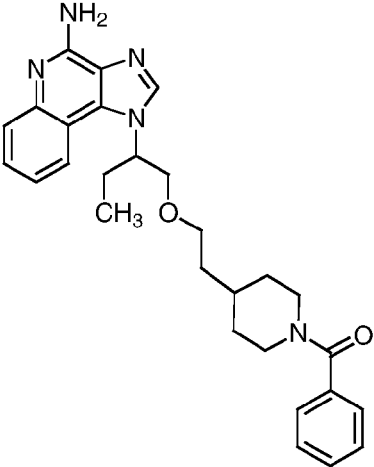
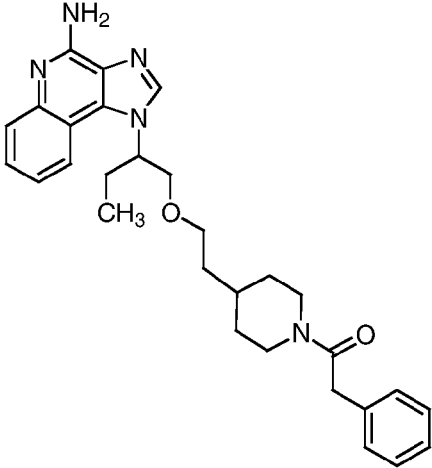
|    |                                                                                   |          |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 34 |  | 516.2217 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------|

**Primjeri 35-51**

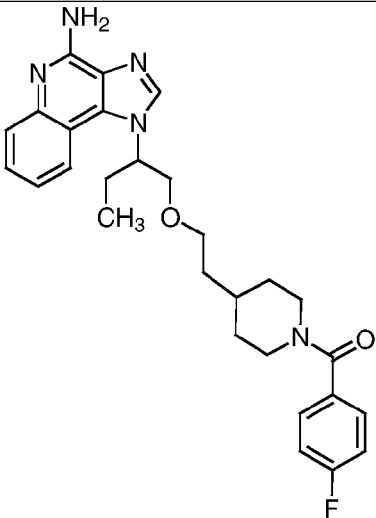
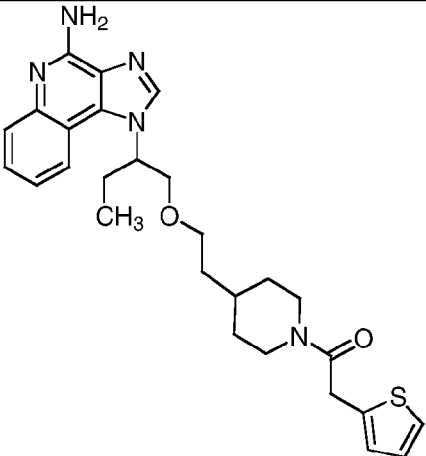
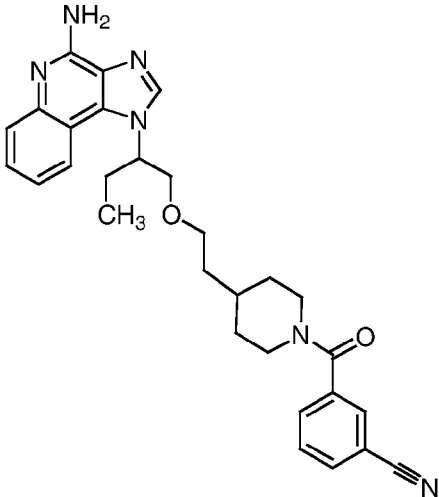
5 Spojevi iz donje tablice su pripremljeni prema sintetskoj metodi iz koraka (7) Reakcijske sheme II korištenjem sljedeće opće metode.

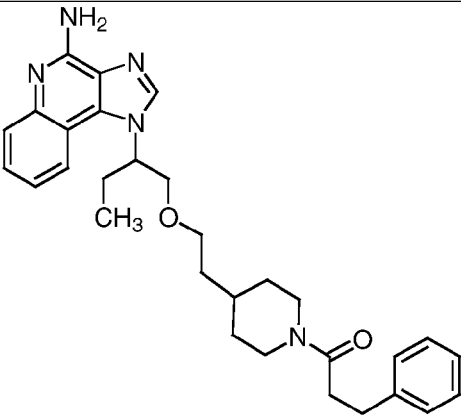
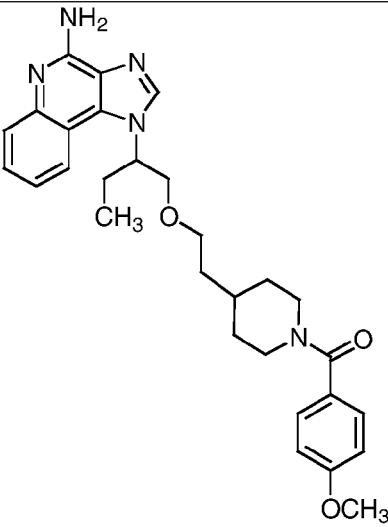
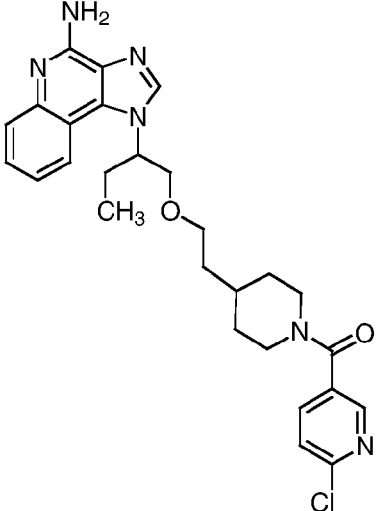
10 Kiselinski klorid (1.1 ekviv.) je dodan u epruvetu koja sadrži otopinu 1-{1-[(2-piperidin-4-iletoksi)metil]propil}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amina (25 mg) u diklormetanu (5 mL). Epruveta je začepljena i smještena je u napravu za potresanje kroz 20 h. Otapalo je uklonjeno vakuum centrifugiranjem. Ostatak je čišćen semipreparativnom HPLC upotrebom gore opisane Metode B. Donja tablica prikazuje strukturu slobodne baze i opaženu točnu masu (M+H).

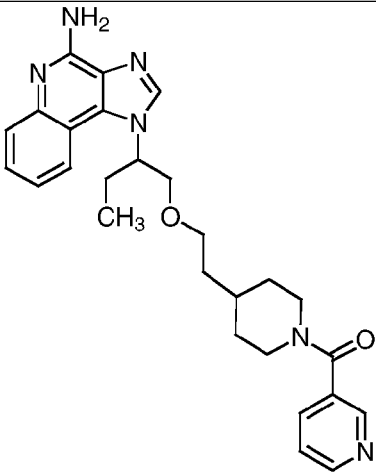
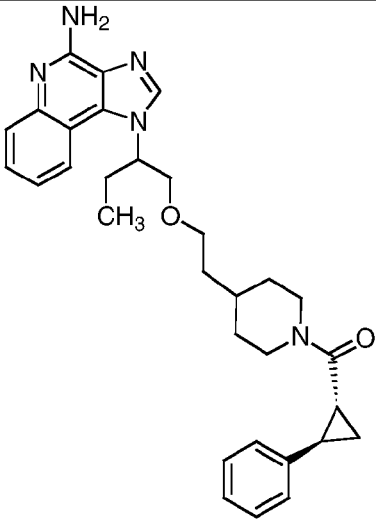
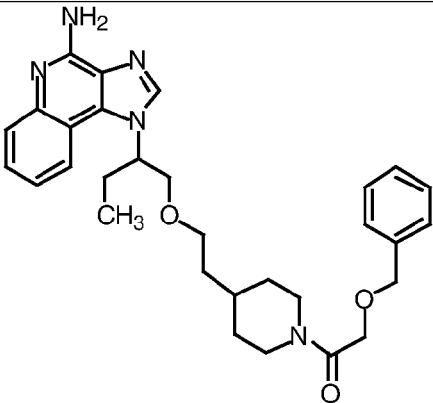
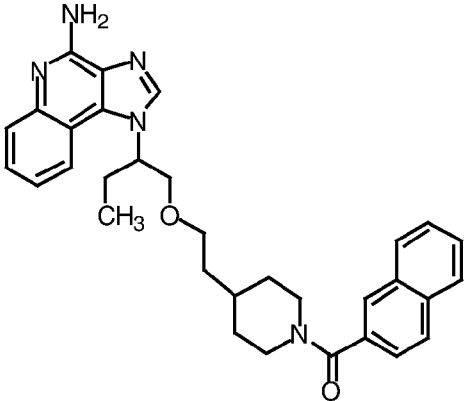
| Primjer br. | Struktura slobodne baze                                                             | Točna masa (opažena) |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 35          |  | 436.2683             |
| 36          |  | 452.3014             |

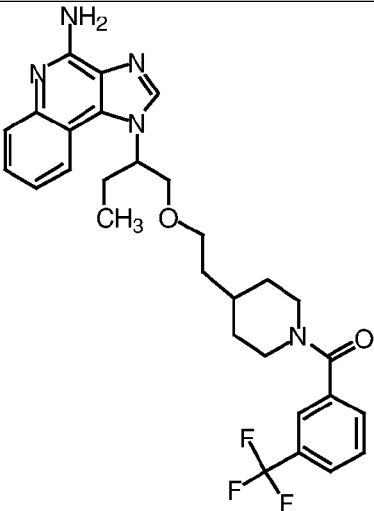
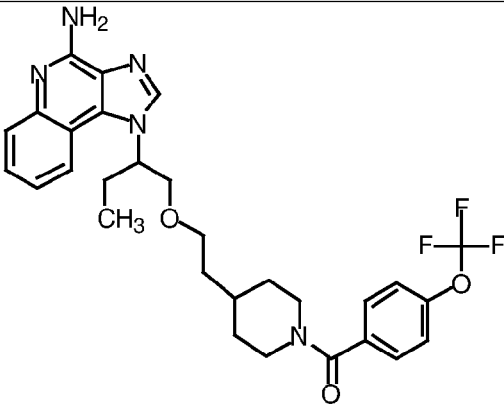
|    |                                                                                     |          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 37 |    | 464.3045 |
| 38 |   | 472.2717 |
| 39 |  | 486.2878 |



|    |                                                                                                                                                     |          |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 40 | <br><chem>CC(C)OCc1ccn(C(=O)c2ccc(F)cc2)c1Cc3ccc(N)nc3</chem>      | 490.2592 |
| 41 | <br><chem>CC(C)OCc1ccn(Cc2ccsc2)c1Cc3ccc(N)nc3</chem>             | 492.2419 |
| 42 | <br><chem>CC(C)OCc1ccn(C(=O)c2ccc(C#N)cc2)c1Cc3ccc(N)nc3</chem> | 497.2692 |

|    |                                                                                                                                                                         |          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 43 | <br><chem>CC(C1=CC=CC=C1)OC(C2=CC=CC=C2)C3CCN(C3)C(=O)C4=CC=CC=C4</chem>              | 500.3022 |
| 44 | <br><chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(CC2)COC(C3=CC=CC=C3)C(C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem> | 502.2824 |
| 45 | <br><chem>Clc1ccncc1C(=O)N2CCN(CC2)COC(C3=CC=CC=C3)C(C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>  | 507.2281 |

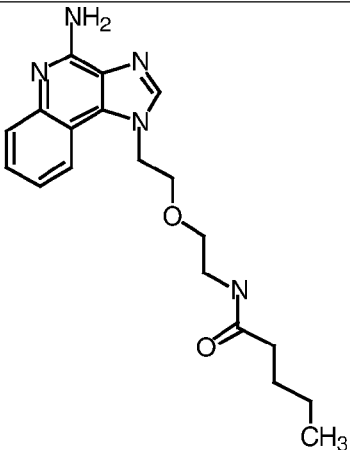
|    |                                                                                      |          |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 46 |     | 473.2686 |
| 47 |    | 512.3038 |
| 48 |   | 516.2965 |
| 49 |  | 522.2836 |

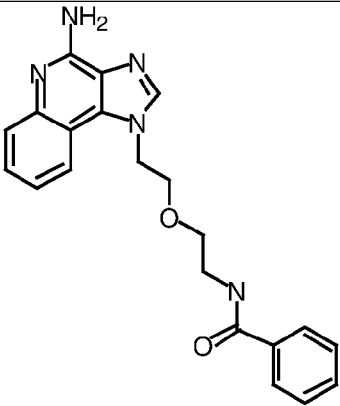
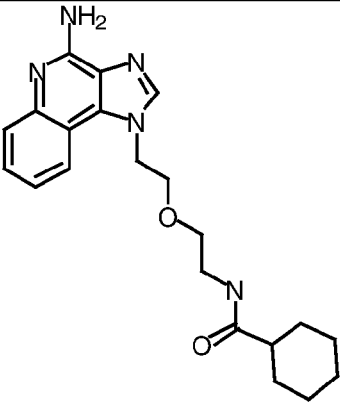
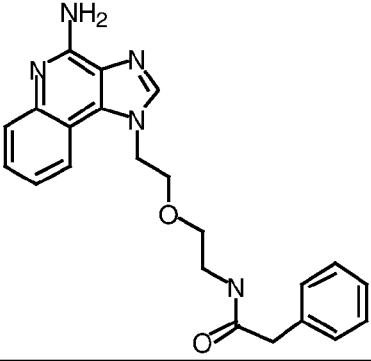
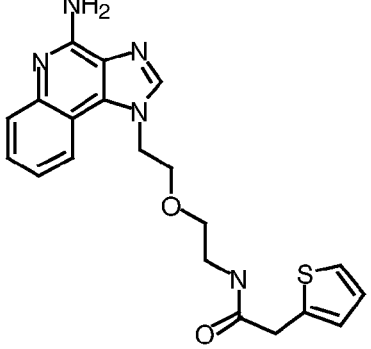
|    |                                                                                     |          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 50 |    | 540.2534 |
| 51 |  | 556.2521 |

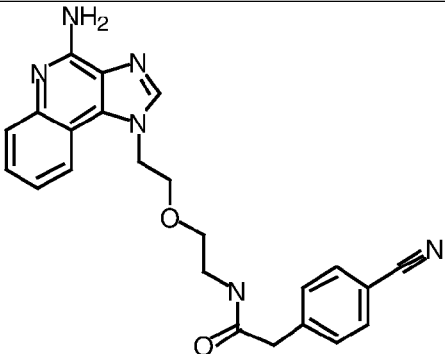
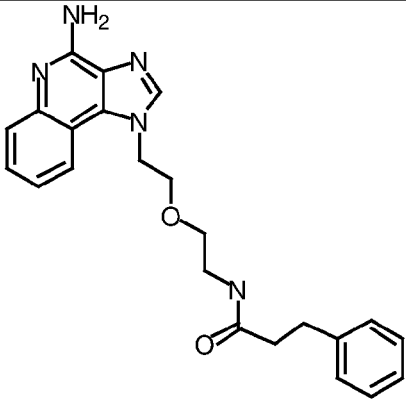
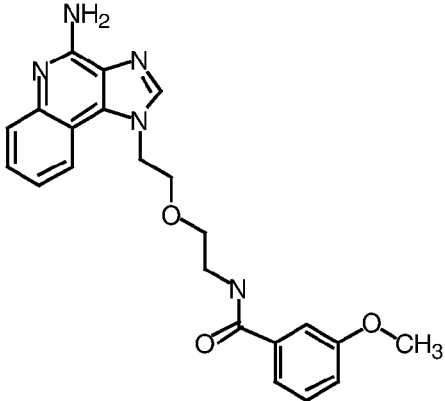
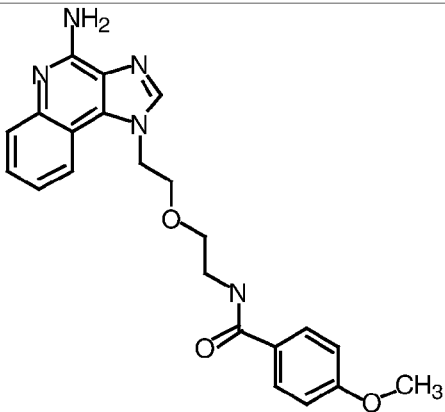
**Primjer 52-66**

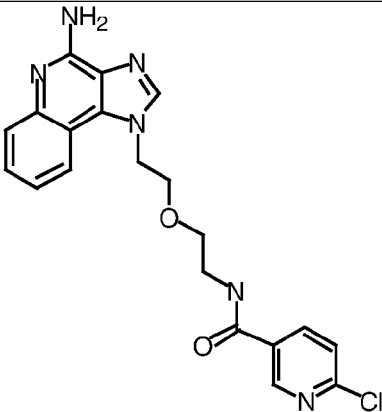
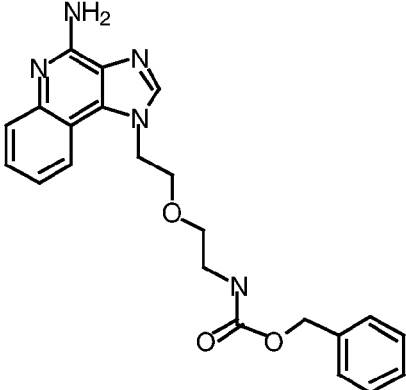
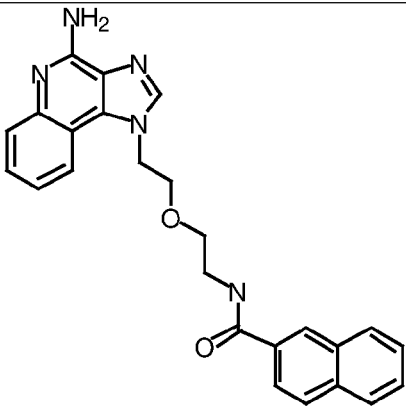
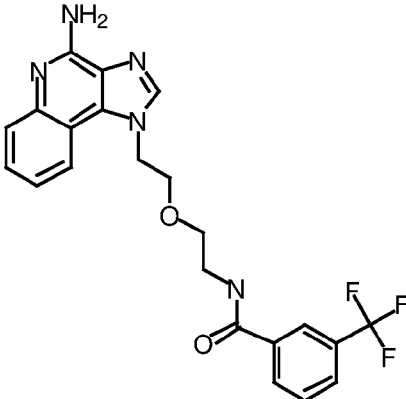
Spojevi iz donje tablice su pripremljeni prema sintetskoj metodi iz koraka (7) Reakcijske sheme II korištenjem sljedeće opće metode.

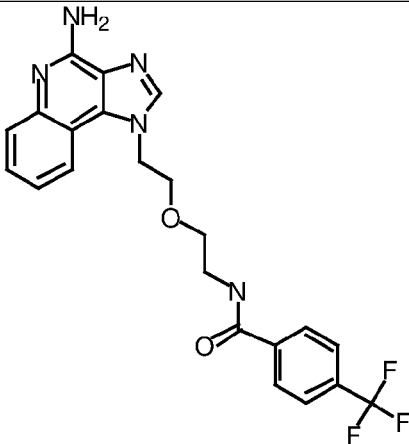
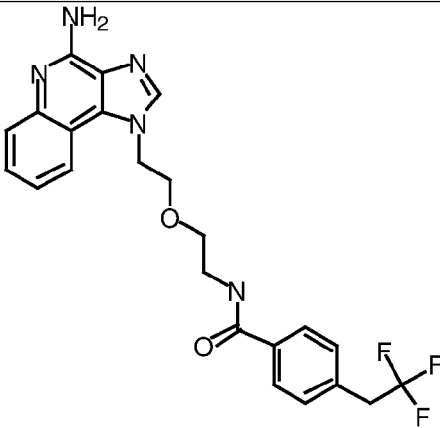
1-[2-(2-aminoetoksi)etil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (20 mg) i 1-metil-2-pirolidinon (5 mL) su dodani u epruvetu i sonificirani su uz zagrijavanje čime se dobiva otopina. Dodan je kiselinski hlogenid (1.1 ekviv.). Epruveta je začepljena i smještena je pri sobnoj temperaturi u napravu za potresanje kroz 20 h. Otapalo je uklonjeno vakuum centrifugiranjem. Ostatak je čišćen semipreparativnom HPLC upotrebom gore opisane Metode B. Donja tablica prikazuje strukturu slobodne baze i opaženu točnu masu (M+H).

| Primjer br. | Struktura slobodne baze                                                             | Točna masa (opažena) |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 52          |  | 356.2093             |

|    |                                                                                                                                            |          |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 53 | <br><chem>Nc1nc2c(ncn2COC(=O)Nc3ccccc3)c4ccccc14</chem>   | 376.1783 |
| 54 | <br><chem>Nc1nc2c(ncn2COC(=O)Nc3ccccc3)c4ccccc14</chem>  | 382.2260 |
| 55 | <br><chem>Nc1nc2c(ncn2COC(=O)Nc3ccccc3)c4ccccc14</chem> | 390.1949 |
| 56 | <br><chem>Nc1nc2c(ncn2COC(=O)Nc3ccccc3)c4ccccc14</chem> | 396.1503 |

|    |                                                                                                                                                 |          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 57 | <br><chem>Nc1nc2c(ncn2COC(=O)Nc3ccc(C#N)cc3)c4ccccc14</chem>  | 401.1707 |
| 58 | <br><chem>Nc1nc2c(ncn2COC(=O)NCCCc3ccccc3)c4ccccc14</chem>     | 404.2105 |
| 59 | <br><chem>Nc1nc2c(ncn2COC(=O)Nc3ccc(OC)cc3)c4ccccc14</chem>  | 406.1855 |
| 60 | <br><chem>Nc1nc2c(ncn2COC(=O)Nc3cccc(OC)c3)c4ccccc14</chem> | 406.1861 |

|    |                                                                                                                                                 |          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 61 | <br><chem>Nc1nc2ccccc2n1CCOCCNC(=O)c3cc(Cl)ncn3</chem>         | 411.1320 |
| 62 | <br><chem>Nc1nc2ccccc2n1CCOCCNC(=O)OCc3ccccc3</chem>          | 420.2047 |
| 63 | <br><chem>Nc1nc2ccccc2n1CCOCCNC(=O)c3cccc4ccccc34</chem>     | 426.1912 |
| 64 | <br><chem>Nc1nc2ccccc2n1CCOCCNC(=O)c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem> | 444.1628 |

|    |                                                                                     |          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 65 |    | 444.1655 |
| 66 |  | 460.1608 |

## INDUKCIJA CITOKINA U HUMANIM STANICAMA

5 Humane krvne stanice su korištene in vitro da se procjeni indukcija citokina spojevima iz izuma. Aktivnost je zasnovana na mjerenju interferona i faktora ( $\alpha$ ) tumorske nekroze (IFN odnosno TFN) izlučenih u medij, kao što je opisano od Testerman et al., u "Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", Journal of Leukocyte Biology, **58**, 365-372 (rujan, 1995).

### Priprava krvnih stanica za kulturu

10 Krv izvađena iz vene zdravih ljudi je smještena u "EDTA epruvete". Mononuklearne stanice periferne krvi (PBM, engl. peripheral blood mononuclear cells) su izdvojene centrifugiranjem gradijenta gustoće korištenjem Histopaque®-1077 (Sigma chemicals, St. Louis, MO). PMBC su suspendirane pri  $3-4 \times 10^6$  stanica/mL u RPMI 1640 mediju koji sadrži 10% fetalni goveđi serum, 2 mM L-glutamin i 1% otopina penicilin/streptomycina (RPMI komplet). Suspenzija PCMB je dodana na sterilnu ploču za kulturu s 48 jažica ravnog dna (Costar, Cambridge, MA ili Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) koji sadrži jednaki volumen RPMI kompletnog medija koji sadrži testirani spoj.

### Priprava spojeva

Spojevi su otopljeni u dimetilsulfoksidu (DMSO). Koncentracija u DMSO ne treba prelaziti konačnu koncentraciju od 1% za dodatak u jažice za kulturu.

### Inkubacija

25 Otopina testiranog spoja je dodana u prvu jažicu koja sadrži RPMI, te su izvedena potuna ili djelomična razrjeđenja u jažicama. Zatim je dodana suspenzija PBMC u jažice u jednakom volumenu, čime se dobivaju koncentracije testiranog spoja u željenom rasponu. Konačna koncentracija PBMC suspenzije je  $1.5-2 \times 10^6$  stanica/mL. Ploče su prekrivene plastičnim poklopcem, blago su pomiješane i inkubirane su 18 do 24 sata pri 37 °C i atmosferi 5% ugljičnog dioksida.

### Odvajanje

30 Nakon inkubacije, ploče su centrifugirane su 5-10 minuta pri 1000 rpm (~200xg) pri 4 °C. Supernatant kulture je uklonjen sterilnom polipropilenskom pipetom i prenešen je u sterilne polipropilenske epruvetice. Uzorci su održavani pri -30 do -70 °C do analize. Uzorci su anaizirani na interferon ( $\alpha$ ) i na faktor tumorske nekroze ( $\alpha$ ) pomoću ELISA.



Analiza pomoću ELISA testa interferona ( $\alpha$ ) i faktora tumorske nekroze ( $\alpha$ )

Koncentracija interferon ( $\alpha$ ) je određena s ELISA korištenjem "Human Muti-Species" kita od PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ. Rezultati su izraženi u pg/mL.

- 5 Koncentracija faktora tumorske nekroze ( $\alpha$ ) (TFN) je određena s ELISA korištenjem kitova koji se mogu pribaviti od Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis, MN; ili Pharmingen, San Diego, CA. Rezultati su izraženi u pg/mL.

- 10 Donja tablica prikazuje najnižu koncentraciju za koju je nađeno da inducira interferon i najnižu koncentraciju za koju je nađeno da inducira faktor tumorske nekroze za svaki spoj. "\*" pokazuje da nije zamjećena indukcija pri bilo kojoj testiranoj koncentraciji, općenito je najviša testirana koncentracija iznosila 10 ili 30  $\mu$ M.

| Indukcija citokina u humanim stanicama |                                             |                         |
|----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------|
| Primjer broj                           | Najniža učinkovita koncentracija ( $\mu$ M) |                         |
|                                        | Interferon                                  | Faktor tumorske nekroze |
| 12                                     | 3.33                                        | *                       |
| 13                                     | 10                                          | *                       |
| 14                                     | 0.37                                        | *                       |
| 15                                     | 0.1                                         | 1                       |
| 16                                     | 0.1                                         | 1                       |

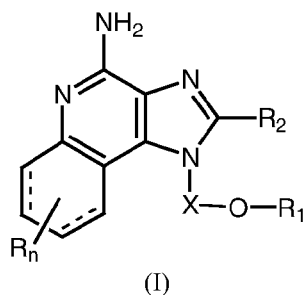
| Indukcija citokina u humanim stanicama |                                             |                         |
|----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------|
| Primjer broj                           | Najniža učinkovita koncentracija ( $\mu$ M) |                         |
|                                        | Interferon                                  | Faktor tumorske nekroze |
| 17                                     | 1                                           | 1                       |
| 18                                     | 1                                           | 10                      |
| 19                                     | 1                                           | 10                      |
| 20                                     | 0.1                                         | 10                      |
| 21                                     | 1                                           | 10                      |
| 22                                     | 0.1                                         | 10                      |
| 23                                     | 1                                           | 10                      |
| 24                                     | 1                                           | 10                      |
| 25                                     | 1                                           | 10                      |
| 26                                     | 1                                           | 10                      |
| 27                                     | 1                                           | 10                      |
| 28                                     | 1                                           | 10                      |
| 29                                     | 1                                           | 10                      |
| 30                                     | 1                                           | 10                      |
| 31                                     | *                                           | 10                      |
| 32                                     | *                                           | 10                      |
| 33                                     | *                                           | 10                      |
| 34                                     | *                                           | 10                      |
| 35                                     | 0.1                                         | 1                       |
| 36                                     | 1                                           | 1                       |
| 37                                     | 1                                           | 1                       |
| 38                                     | 1                                           | 10                      |
| 39                                     | 1                                           | 10                      |
| 40                                     | 1                                           | 1                       |
| 41                                     | 0.1                                         | 1                       |
| 42                                     | 1                                           | 1                       |
| 43                                     | 1                                           | 10                      |
| 44                                     | 1                                           | 1                       |
| 45                                     | 0.1                                         | 1                       |
| 46                                     | 0.1                                         | 1                       |
| 47                                     | 1                                           | *                       |
| 48                                     | 0.1                                         | 10                      |

| Indukcija citokina u humanim stanicama |                                                    |                         |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------|
| Primjer broj                           | Najniža učinkovita koncentracija ( $\mu\text{M}$ ) |                         |
|                                        | Interferon                                         | Faktor tumorske nekroze |
| 49                                     | 1                                                  | 10                      |
| 50                                     | 1                                                  | 1                       |
| 51                                     | 10                                                 | 10                      |
| 52                                     | 10                                                 | 10                      |
| 53                                     | 10                                                 | 10                      |
| 54                                     | 10                                                 | 10                      |
| 55                                     | 1                                                  | 10                      |
| 56                                     | 1                                                  | 10                      |
| 57                                     | 10                                                 | *                       |
| 58                                     | 10                                                 | 10                      |
| 59                                     | 10                                                 | 10                      |
| 60                                     | 10                                                 | 10                      |
| 61                                     | 10                                                 | 10                      |
| 62                                     | 1                                                  | 10                      |
| 63                                     | *                                                  | 10                      |
| 64                                     | 10                                                 | *                       |
| 65                                     | *                                                  | *                       |
| 66                                     | *                                                  | *                       |

## PATENTNI ZAHTEJEVI

5

## 1. Spoj formule (I)



naznačeno time da

10 **X** jeste -CHR<sub>5</sub>-, -CHR<sub>5</sub>-alkil- ili -CHR<sub>5</sub>-alkenil,**R<sub>1</sub>** je odabran iz skupine koju čine-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkil,-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkenil,-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-aril,15 -R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heteroaril,-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heterociklil,-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-H,-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkil,-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkenil,20 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-aril,-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heteroaril,-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heterociklil, te-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>8</sub>,Svaki **Z** je neovisno -NR<sub>5</sub>-, -O- ili -S-,25 **R<sub>2</sub>** je odabran iz sljedeće skupine:

-vodik

-alkil,

-alkenil,

-aril,

30 -heteroaril,

-heterociklil,

-alkil-Y-alkil,

-alkil-Y-alkenil,  
 -alkil-Y-aril, te  
 -alkil ili alkenil supstituiran jednim ili s više supstituenata odabranih iz sljedeće skupine:

-OH,  
 -halogen  
 -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CO-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CO-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N<sub>3</sub>,  
 -aril,  
 -heteroaril,  
 -heterociklil,  
 -CO-aril, te  
 -CO-heteroaril;

svaki R<sub>3</sub> jeste =O ili =S

svaki R<sub>4</sub> neovisno jeste alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina.

svaki R<sub>5</sub> neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil,

R<sub>6</sub> jeste veza, alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina,

R<sub>7</sub> jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili R<sub>4</sub> i R<sub>7</sub> se mogu spojiti i tvoriti prsten,

R<sub>8</sub> jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili R<sub>4</sub> i R<sub>8</sub> se mogu spojiti i tvoriti prsten,

svaki Y neovisno jeste -O- ili -S(O)<sub>0-2</sub>,

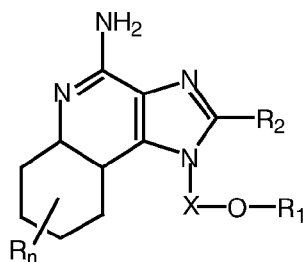
n jeste 0 do 4; te

svaki prisutan R je neovisno odabran iz sljedeće skupine: C<sub>1-10</sub> alkil,

C<sub>1-10</sub>alkoksi, halogen i trifluormetil,

ili odgovarajuća farmaceutska prihvatljiva sol.

2. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da je heteroaril izabran iz skupine koju čine: 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2-tiazolil, te 4-pirazolil.
3. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X jeste -CH(alkil)(alkil)-, pri čemu alkilne skupine mogu biti iste ili različite.
4. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X jeste -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.
5. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X jeste -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(CH<sub>2</sub>)-.
6. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da R<sub>2</sub> jeste H.
7. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da R<sub>2</sub> jeste alkil.
8. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da R<sub>2</sub> jeste -alkil-O-alkil..
9. Spoj formule (II)



(II)

**naznačeno time** da

X jeste -CHR<sub>5</sub>, -CHR<sub>5</sub>-alkil ili -CHR<sub>5</sub>-alkenil,

R<sub>1</sub> je odabran iz skupine koju čine

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkil,  
 -R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkenil,  
 -R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-aril,  
 -R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heteroaril,  
 -R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heterociklil,  
 -R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-H,  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkil,  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkenil,  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-aril,  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heteroaril,  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heterociklil, te  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>8</sub>,

Svaki Z je neovisno -NR<sub>5</sub>-, -O- ili -S-,

$R_2$  je odabran iz sljedeće skupine:

-vodik

-alkil,

-alkenil,

-aril,

-heteroaril,

-heterociklil,

-alkil-Y-alkil,

-alkil-Y-alkenil,

-alkil-Y-aril, te

-alkil ili alkenil supstituiran jednim ili s više supstituenata odabranih iz sljedeće skupine:

-OH,

-halogen

-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N<sub>3</sub>,

-aril,

-heteroaril,

-heterociklil,

-CO-aril, te

-CO-heteroaril;

svaki  $R_3$  jeste =O ili =S

svaki  $R_4$  neovisno jeste alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina.

svaki  $R_5$  neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil,

$R_6$  jeste veza, alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina,

$R_7$  jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili  $R_4$  i  $R_7$  se mogu spojiti i tvoriti prsten,

$R_8$  jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili  $R_4$  i  $R_8$  se mogu spojiti i tvoriti prsten,

svaki Y neovisno jeste -O- ili -S(O)<sub>0-2</sub>,

n jeste 0 do 4; te

svaki prisutan R je neovisno odabran iz sljedeće skupine: C<sub>1-10</sub> alkil,

C<sub>1-10</sub>alkoksi, halogen i trifluormetil,

ili odgovarajuća farmaceutska prihvatljiva sol.

10. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 9, **naznačeno time** da  $R_2$  jeste H ili alkil.

11. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 9, **naznačeno time** da  $R_2$  jeste -alkil-O-alkil.

12. Farmaceutski pripravak, **naznačeno time** da sadrži farmaceutski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim nosačem.

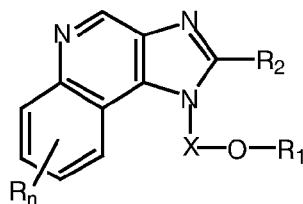
13. Metoda indukcije biosinteze citokina u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 1.

14. Metoda iz patentnog zahtjeva 13, **naznačeno time** da citokin jeste IFN- $\alpha$ .

15. Metoda tretmana virusne infekcije u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 1.

16. Metoda tretmana neoplastične bolesti u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 1.

17. Spoj formule (III)



(III)

**naznačeno time** da

X jeste -CHR<sub>5</sub>, -CHR<sub>5</sub>-alkil ili -CHR<sub>5</sub>-alkenil,

R<sub>1</sub> je odabran iz skupine koju čine

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkenil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-aril,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heteroaril,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heterociklil,

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-H,  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkil,  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkenil,  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-aril,  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heteroaril,  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heterociklil, te  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>8</sub>,

svaki **Z** je neovisno -NR<sub>5</sub>-, -O- ili -S-,

**R<sub>2</sub>** je odabran iz sljedeće skupine:

-vodik  
 -alkil,  
 -alkenil,  
 -aril,  
 -heteroaril,  
 -heterociklil,  
 -alkil-Y-alkil,  
 -alkil-Y-alkenil,  
 -alkil-Y-aril, te  
 -alkil ili alkenil supstituiran jednim ili s više supstituenata odabranih iz sljedeće skupine:

-OH,  
 -halogen  
 -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CO-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CO-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N<sub>3</sub>,  
 -aril,  
 -heteroaril,  
 -heterociklil,  
 -CO-aril, te  
 -CO-heteroaril;

svaki **R<sub>3</sub>** jeste =O ili =S

svaki **R<sub>4</sub>** neovisno jeste alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina.

svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil,

**R<sub>6</sub>** jeste veza, alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina,

**R<sub>7</sub>** jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili R<sub>4</sub> i R<sub>7</sub> se mogu spojiti i tvoriti prsten,

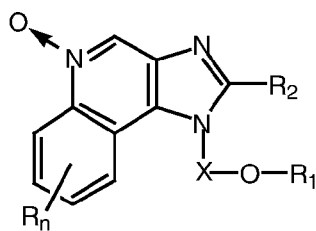
**R<sub>8</sub>** jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili R<sub>4</sub> i R<sub>8</sub> se mogu spojiti i tvoriti prsten,

svaki **Y** neovisno jeste -O- ili -S(O)<sub>0-2</sub>,

**n** jeste 0 do 4; te

svaki prisutan **R** je neovisno odabran iz sljedeće skupine: C<sub>1-10</sub> alkil, C<sub>1-10</sub>alkoksi, halogen i trifluormetil, ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol.

#### 18. Spoj formule (IV)



(IV)

**naznačeno time da**

**X** jeste -CHR<sub>5</sub>-, -CHR<sub>5</sub>-alkil ili -CHR<sub>5</sub>-alkenil,

**R<sub>1</sub>** je odabran iz skupine koju čine

-R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkil,  
 -R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-alkenil,  
 -R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-aril,  
 -R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heteroaril,  
 -R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-R<sub>6</sub>-heterociklil,  
 -R<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-Z-H,  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkil,  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-alkenil,

-R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-aril,  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heteroaril,  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>-heterociklil, te  
 -R<sub>4</sub>-NR<sub>7</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>8</sub>,

svaki **Q** neovisno jeste -NR<sub>5</sub>- ili -O-,

svaki **R<sub>3</sub>** jeste =O ili =S

svaki **R<sub>4</sub>** neovisno jeste alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina.

svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil,

**R<sub>6</sub>** jeste veza, alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina,

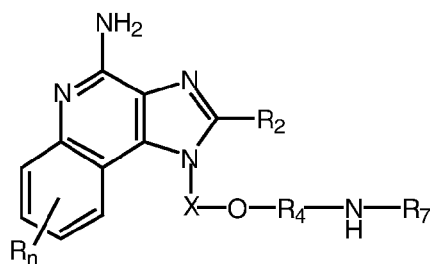
**R<sub>7</sub>** jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili R<sub>4</sub> i R<sub>7</sub> se mogu spojiti i tvoriti prsten,

**R<sub>8</sub>** jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili R<sub>4</sub> i R<sub>8</sub> se mogu spojiti i tvoriti prsten,

**n** jeste 0 do 4; te

svaki prisutan **R** je neovisno odabran iz sljedeće skupine: C<sub>1-10</sub> alkil, C<sub>1-10</sub>alkoksi, halogen i trifluormetil, ili odgovarajuća farmaceutska prihvatljiva sol.

19. Farmaceutski pripravak, **naznačeno time** da sadrži farmaceutski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 9 u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim nosačem.
20. Metoda indukcije biosinteze citokina u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 9.
21. Metoda iz patentnog zahtjeva 20, **naznačeno time** da citokin jeste IFN- $\alpha$ .
22. Metoda tretmana virusne infekcije u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 9.
23. Metoda tretmana neoplastične bolesti u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 9.
24. Spoj formule (V)



(V)

**naznačeno time** da

**X** jeste -CHR<sub>5</sub>-, -CHR<sub>5</sub>-alkil ili -CHR<sub>5</sub>-alkenil,

**R<sub>2</sub>** je odabran iz sljedeće skupine:

-vodik

-alkil,

-alkenil,

-aril,

-heteroaril,

-heterociklil,

-alkil-Y-alkil,

-alkil-Y-alkenil,

-alkil-Y-aril, te

-alkil ili alkenil supstituiran jednim ili s više supstituenata odabranih iz sljedeće skupine:

-OH,

-halogen

-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N<sub>3</sub>,

-aril,

-heteroaril,

-heterociklil,

-CO-aril, te

-CO-heteroaril;

svaki **R<sub>4</sub>** neovisno jeste alkil ili alkenil koji može biti prekinut jednom ili više -O- skupina.

**R<sub>7</sub>** jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili R<sub>4</sub> i R<sub>7</sub> se mogu spojiti i tvoriti prsten,

**R<sub>8</sub>** jeste H, C<sub>1-10</sub>alkil ili arilalkil, ili R<sub>4</sub> i R<sub>8</sub> se mogu spojiti i tvoriti prsten,

svaki **Y** neovisno jeste -O- ili -S(O)<sub>0-2</sub>,

**n** jeste 0 do 4; te  
svaki prisutan **R** je neovisno odabran iz sljedeće skupine: C<sub>1-10</sub> alkil, C<sub>1-10</sub>alkoksi, halogen i trifluormetil,  
ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol.

5

## SAŽETAK

Imidazokinolinski i tetrahydroimidazokinolinski spojevi koji sadrže etersku i amidnu funkcionalnu skupinu u položaju 1  
su korisni za modifikaciju imunog odgovora. Spojevi i pripravci iz izuma mogu inducirati biosintezu različitih citokina i  
10 korisni su u tretmanu raznih stanja uključujući virusne bolesti i neoplastične bolesti.