



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1361/91

(51) Int.Cl.5

C 07 D 215/42

(22) Indleveringsdag: 16 jul 1991

(24) Løbedag: 15 nov 1984

(41) Alm. tilgængelig: 16 jul 1991

(44) Fremlagt: 29 jun 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 5426/84

(30) Prioritet: 18 nov 1983 US 553157 18 nov 1983 US 553158

(71) Ansøger: *Riker Laboratories, Inc.; 3M Center; Saint Paul; Minnesota 55144, US

(72) Opfinder: John F. *Gerster; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

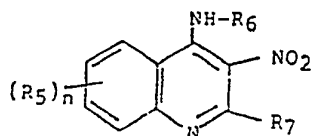
(54) 3-nitroquinolinderivat

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1361-91

1H-imidazo[4,5-c]quinolinderivat med formlen



hvor R_5 uafhængigt er alkyl, alkoxy eller halogen, R_6 hydroxyalkyl, dihydroxyalkyl eller cyclohexylmethyl, R_7 er alkyl eller hydrogen, og n er 0 - 2, er velegnede som mellemprodukter til brug ved fremstilling af farmaceutisk aktive forbindelser.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 3-nitroquinoliner. De omhandlede forbindelser er anvendelige som mellemprodukter til brug ved fremstillingen af hidtil ukendte forbindelser som omhandlet i dansk patentansøgning nr. 5426/84.

Den tidligste rapport om et imidazo[4,5-c]-quinolinringssystem var af Backeberg et al., J. Chem. Soc., 972 - 977 (1938). Hans rapport om 4-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin og 2,4-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (kaldt 2-methylquin(3:4:5':4')imidazol og 2:2'-dimethylquin(3:4:5':4')imidazol) er kendt for at være behæftet med fejl, jvf. et senere arbejde af Koenigs og Freund, Chemische Berichte 80, 143 (1947).

En yderligere rapport af Backeberg, J. Chem. Soc., 1083-1089 (1938) om 2,4-dimethyl-3-phenyl-3H-imidazo[4,5-c]quinolin (kaldt 1'-phenyl-2:2'-dimethylquin(3:4:5':4')imidazol) er også kendt for at være behæftet med fejl på baggrund af ovennævnte arbejde af Koenigs og Freund.

Den første rapport om en 1H-imidazo[4,5-c]quinolin, som man kan stole på, er af Bachman et al., J. Org. Chem. 15, 1278-1284 (1950), som syntetiserede 1-(6-methoxy-8-quinoliny)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin som et muligt antimalariamiddel.

Surrey et al., J. Am. Chem. Soc. 73, 2413 (1951) syntetiserede visse 3-nitro- og 3-amino-4-dialkylaminoalkylaminoquinoliner som mulige antimalariamidler og antibakterielle midler.

Jain et al., J. Med. Chem. 11, pp. 87-92, (1968), syntetiserede forbindelsen [2-(4-piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin som et muligt antikonvulsant og cardiovasculart middel.

Baranov et al., Chem. Abs. 85, 94362 (1976), rapporterede adskillige 2-oxoimidazo[4,5-c]quinoliner.

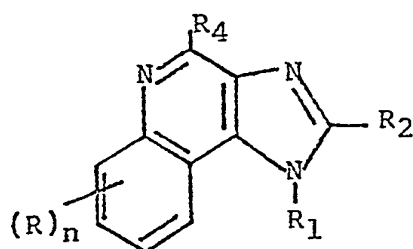
Abbasi et al., Monatsh. Chem. 111 (4), pp 963-969 (1980),
5 rapporterede visse 2H-3-hydroxyimidazo[4,5-c]quinoliner.

Berenyi et al., J. Heterocyclic Chem. 18, 1537-1540 (1981), rapporterede visse 2-oxoimidazo[4,5-c]quinoliner.

10 U.S. patentskrift nr. 3 700 674 (Diehl et al.) beskriver visse 4-alkylamino-3-nitroquinoliner som herbicide forbindelser.

Den foreliggende opfindelse angår mellemprodukter, som er
15 nyttige ved fremstilling af 1H-imidazo[4,5-c]quinoliner, der er værdifulde bronchodilatatorer, og 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-aminer, der er værdifulde antivirale midler.

De hidtil ukendte bronchodilaterende forbindelser er forbindelser med formlen I

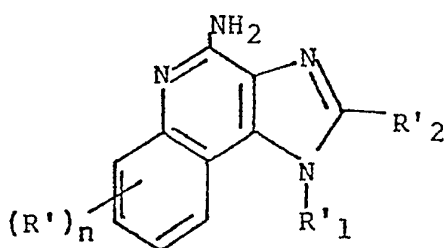


I

25 hvori R_1 er hydrogen, alkyl med 1 til 10 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1 til 6 carbonatomer, benzyl, (phenyl)ethyl og phenyl, hvor benzyl-, (phenyl)ethyl- eller phenyl-gruppen eventuelt er substitueret i benzenringen med en eller to grupper, der uafhængigt er valgt blandt
30 alkyl med 1 til 4 carbonatomer, alkylalkanoat, hvori alkyl delen indeholder 1 til 4 carbonatomer, og alkanoat delen indeholder 2 til 4 carbonatomer, alkoxy med 1 til 4
35 carbonatomer og halogen, med det forbehold, at når

benzenringen er substitueret med to af de nævnte grupper, så indeholder grupperne sammen ikke mere end 6 carbonatomer; R_2 er valgt blandt hydrogen, trifluormethyl, hydroxyalkyl med 1 til 6 carbonatomer, aminoalkyl med 1 til 4 carbonatomer, alkanamidoalkyl, hvori hver alkylgruppe har 1 til 4 carbonatomer, benzylthio, mercapto, alkylthio med 1 til 4 carbonatomer, og alkyl med 1 til 8 carbonatomer; R_4 er valgt blandt hydrogen, alkyl med 1 til 4 carbonatomer, alkoxy med 1 til 4 carbonatomer, hydroxy, alkylamino med 1 til 4 carbonatomer, dialkylamino, hvori hver alkylgruppe indeholder 1 til 4 carbonatomer, phenylthio, alkylthio med 1 til 4 carbonatomer og morpholino, med det forbehold, at når R_2 er mercapto, alkylthio eller benzylthio, er R_4 hydrogen eller alkyl med 1 til 4 carbonatomer; og hver gruppe R er uafhængigt valgt blandt alkoxy med 1 til 4 carbonatomer, alkyl med 1 til 4 carbonatomer og halogen, og n er et helt tal fra 0 til 2, med det forbehold, at når n er 2, indeholder R-substituenterne sammen ikke mere end 6 carbonatomer; og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf. Nogle af forbindelserne med formel I er også nyttige antivirale midler.

De antivirale forbindelser er forbindelser med formlen II



II

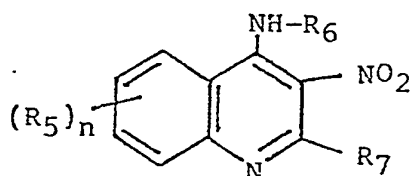
hvori R'_1 er valgt blandt alkyl med 1 til 10 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1 til 6 carbonatomer, acyloxyalkyl, hvori acyloxygruppen er alkanoyloxy med 2 til 4 carbonatomer eller benzoyloxy, og alkylgruppen indeholder 1 til 6 carbonatomer, benzyl, (phenyl)ethyl

eller phenyl, hvor benzyl-, (phenyl)ethyl- eller phenyl-
 substituenten eventuelt er substitueret i benzenringen
 med 1 eller 2 grupper valgt blandt alkyl med 1 til 4 car-
 bonatomer, alkoxy med 1 til 4 carbonatomer og halogen,
 5 med det forbehold, at hvis benzenringen er substitueret
 med to af nævnte grupper, så indeholder disse grupper
 sammen ikke mere end 6 carbonatomer; R'_2 er valgt blandt
 hydrogen og alkyl med 1 til 8 carbonatomer; og hver
 gruppe R' er uafhængigt valgt blandt alkoxy med 1 til 4
 10 carbonatomer, alkyl med 1 til 4 carbonatomer og halogen,
 og n er et helt tal fra 0 til 2, med det forbehold, at
 hvis n er 2, så indeholder nævnte gruppe sammen ikke mere
 end 6 carbonatomer; og farmaceutisk acceptable syre-
 additionssalte deraf.

15

Opfindelsen angår hidtil ukendte forbindelser med form-
 len

20



XX

25

hvori hver gruppe R_5 uafhængigt er valgt blandt alkyl med
 1 til 4 carbonatomer, alkoxy med 1 til 4 carbonatomer og
 halogen, og n er et helt tal fra 0 til 2, med det
 forbehold, at når n er 2, så indeholder R_5 -substitu-
 enterne sammen ikke mere end 6 carbonatomer; R_6 er valgt
 30 blandt hydroxyalkyl med 1 til 6 carbonatomer, dihydroxy-
 alkyl med 1 til 6 carbonatomer og cyclohexylmethyl; og R_7
 er valgt blandt alkyl med 1 til 4 carbonatomer og
 hydrogen.

35

Forbindelserne med formelen XX er nyttige mellemprodukter ved fremstillingen af forbindelser med formelen I og nogle af forbindelserne med formelen II.

5 Nogle af forbindelserne med formelen I er aryl- eller alkylaminer, og sådanne forbindelser kan anvendes i form af syreadditionssalte, såsom hydrochlorider, dihydrogensulfater, trihydrogenphosphater, hydrogennitrat, methansulfonater og salte af andre farmaceutisk acceptab-
10 le syrer. Alle forbindelserne med formelen II kan anvendes i form af sådanne syreadditionssalte. Farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelser med formelen I og II fremstilles almindeligvis ved omsætning af den pågældende forbindelse med en ækvimolær mængde af en forholdsvis stærk syre, fortrinsvis en uorganisk syre, såsom
15 saltsyre, svovlsyre eller phosphorsyre, eller en organisk syre, såsom methansulfonsyre i et polært opløsningsmiddel. Isolering af saltet lettes ved tilsætning af et opløsningsmiddel, hvori saltet er uopløseligt, hvor et
20 eksempel på et sådant opløsningsmiddel er diethylether.

Generelt kan alkylgrupper indeholdt i forbindelserne ifølge opfindelsen være lige eller forgrenede eller cycliske.

25 R_6 (formel XX) substituent, som er alkyl, indeholder fortrinsvis 1 til 8 carbonatomer og indeholder især 4 til 6 carbonatomer.

30 Hydroxyalkylsubstituent, som kan være indeholdt i forbindelserne ifølge opfindelsen, indeholder fortrinsvis 1 til 4 carbonatomer.

35 De resterende substituent, som kan forefindes i forbindelserne ifølge opfindelsen, og som kan indeholde en alkylgruppe, såsom substituenterne alkoxy og alkyl (bortset fra R_6 som alkyl) indeholder fortrinsvis 1 eller 2

carbonatomer i hver alkylgruppe.

Halogensubstituenterne, som kan forefindes i forbindelserne ifølge opfindelsen, er valgt blandt fluor, chlor og
5 brom. Foretrukne halogensubstituent er fluor og chlor.

Det foretrækkes, at n i formel XX er 0 eller 1. Det er særligt foretrukket, at n i formel XX er 0.

10 Det foretrækkes for tiden, at R_1 i formel I og R'_1 i formel II er alkyl, benzyl, (phenyl)ethyl, cyclohexylmethyl eller hydroxyalkyl. Når R_1 i formel I eller R'_1 i formel II er cyclisk alkyl, er der foretrukket tale om cyclohexylmethyl.

15 Når R_1 i formel I og R'_1 i formel II er hydroxyalkyl, kan forbindelserne ifølge opfindelsen indeholde 1 eller 2 hydroxysubstituent.

20 For tiden foretrukne bronchodilaterende forbindelser med formelen I er:

1,8-dimethyl-2-hydroxymethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
1,8-dimethyl-2-trifluormethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
25 1-methyl-4-methoxy-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
1-isobutyl-8-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
1-ethyl-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
1-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
30 1-(4-fluorphenyl)-1H-imidazo-[4,5-c]quinolin og
1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-ol.

For tiden foretrukne antivirale forbindelser med formelen II er:

35 1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin,
1,2,8-trimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin,

1-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin,
1-benzyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin,
1,2-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin,
1-benzyl-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin,
5 1,8-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin,
1-cyclohexylmethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin,
1-(2,3-dihydroxypropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin,
1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin,
1-n-hexyl-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin og
10 1-n-hexyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin.

De for tiden mest foretrukne forbindelser med formlen II er de tre sidstnævnt af de foregående.

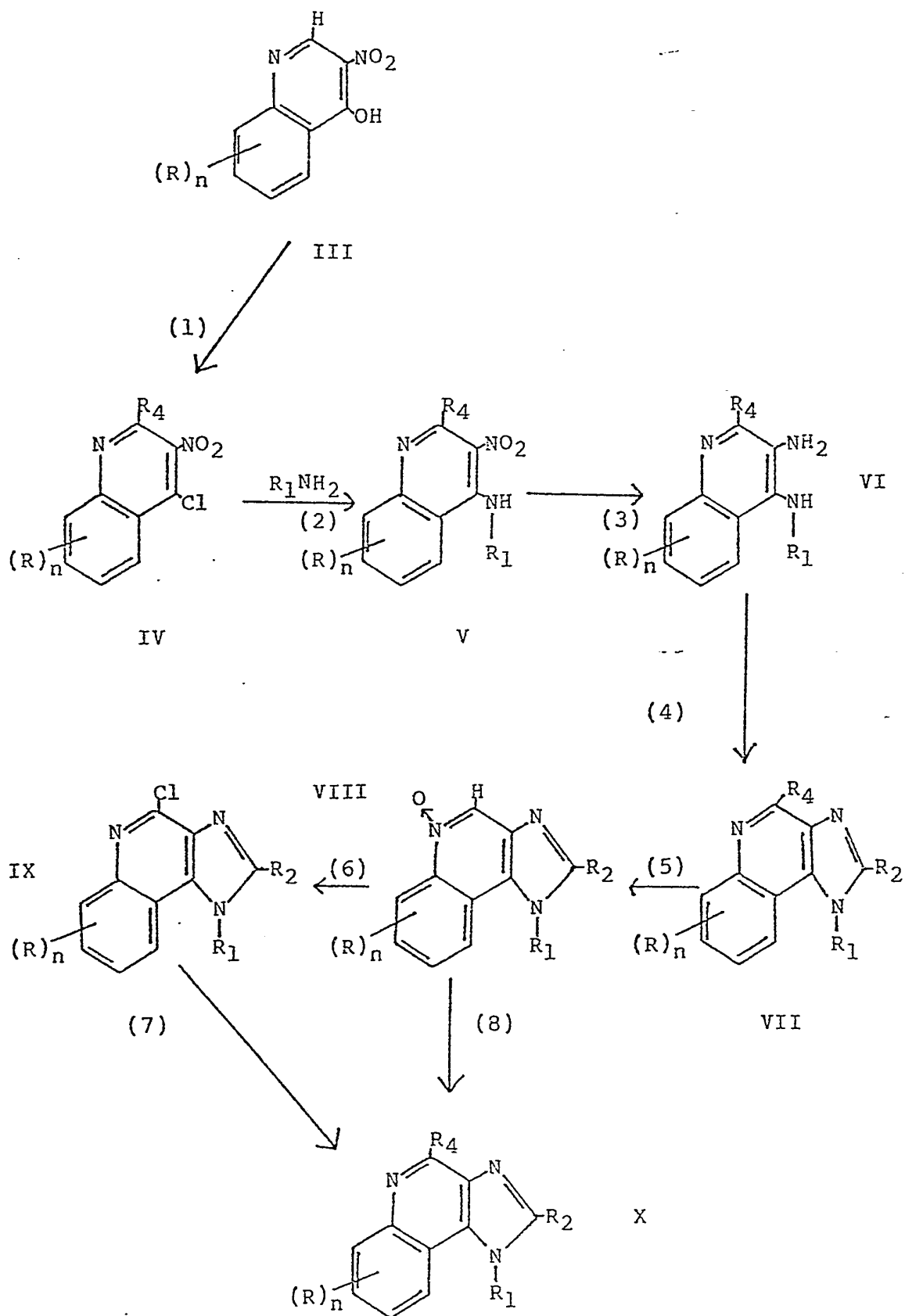
15 Det bemærkes yderligere, at forbindelser med formlen II er foretrukne antivirale midler frem for forbindelser med formlen I, som udviser antiviral aktivitet.

Forbindelser ifølge opfindelsen med formlen I, hvori R_1 ,
20 R_2 , R og n er som defineret i det foregående, og R_4 er hydrogen eller alkyl, fremstilles som beskrevet i de første tre trin af reaktionsskema A i det følgende. Forbindelser ifølge opfindelsen med formlen I, hvori R_1 , R_2 , R og n er som defineret i det foregående, og R_4 er alk-
25 oxy, alkylamino, dialkylamino, phenylthio, alkylthio, morpholino eller hydroxy, fremstilles ved yderligere om-sætning af mellemprodukter med formlen VIII eller IX som vist i de sidste trin i reaktionsskemaet i det følgende.

30

35

REAKTIONSSKEMA A



Mange quinoliner med formlen IV er kendte forbindelser (se f.eks. U.S. patentskrift nr. 3 700 674 og deri anførte litteraturhenvisninger). De forbindelser, som ikke er kendte, kan fremstilles efter kendte metoder, f.eks. ud
5 fra 4-hydroxy-3-quinoliner som vist i trin (1) i reaktionsskemaet. Trin (1) kan udføres ved omsætning af 4-hydroxy-3-nitroquinolinen med formlen III med phosphoroxychlorid. Reaktionen udføres foretrukket i N,N-dimethylformamid og følges af opvarmning. Et stort molært
10 overskud af phosphoroxychlorid undgås foretrukket. Anvendelse af et ca. 1 til 2 molært forhold af phosphoroxychlorid i forhold til 4-hydroxy-3-nitroquinolin har vist sig særligt egnet. Nogle forbindelser med formlen V er kendt som de, hvori R_1 er eventuelt substitueret (phenyl)ethyl, 6-methoxy-8-quinolinyll, dialkylaminoalkyl og
15 phenyl. Forbindelser med formlen V, hvori R_1 er cyclohexylmethyl eller hydroxyalkyl, er imidlertid hidtil ukendte.

20 I trin (2) omsættes en eventuelt substitueret 3-nitro-4-chlorquinolin med formlen IV, hvori R_4 er hydrogen eller alkyl, ved opvarmning med en amin med formlen R_1NH_2 i et egnet opløsningsmiddel, såsom vand eller tetrahydrofuran, til opnåelse af en quinolin med formlen V, hvori R_4 er
25 hydrogen eller alkyl.

Trin (1) og (2) kan kombineres, så at 3-nitro-4-chlorquinolinen ikke behøver isoleres før omsætning med aminen. En sådan reaktion er eksemplificeret i eksempel 168 og
30 eksempel 249 (trin A) i det følgende.

Forbindelser med formlen V reduceres katalytisk i trin (3) under anvendelse af en platinkatalysator, såsom platin-på-kul, til opnåelse af forbindelser VI, hvori R_4 er
35 hydrogen eller alkyl. Reduktionen udføres hensigtsmæssigt i et Parr-apparat i et ikke-reaktivt opløsningsmiddel, såsom toluen eller en lavere alkanol. Forbindelser med

formlen VI, hvori R_1 er cyclohexylmethyl eller hydroxyalkyl, er hidtil ukendte.

I trin (4) omsættes mellemprodukterne med formlen VI med
5 et dialkoxyalkylalkanoat, såsom diethoxymethylacetat, eller en carboxylsyre, som kan indføre den ønskede R_2 -gruppe, eller en trialkylorthoester med formlen $R_2C(Oalkyl)_3$, hvori alkylgruppen indeholder 1-4 carbonatomer, eller kombinationen af en sådan trialkylorthoester og en sådan
10 carboxylsyre til tilvejebringelse af en hidtil ukendt forbindelse med formlen VII, som er en undergruppe af forbindelserne med formlen I, hvori R_4 er hydrogen eller alkyl. Reaktionen ifølge trin (4) udføres ved opvarmning, f.eks. ved ca. 130 °C, i nærværelse af en syre, foretrukket
15 en alkansyre med 1 carbonatom mere end R_2 . Egnede syrer omfatter også halogenalkansyrer, aminoalkansyrer, hydroxyalkansyrer og lignende. Carbondisulfid kan også anvendes i nærværelse af en stærk base til tilvejebringelse af forbindelser, hvori R_2 er -SH. Forbindelserne
20 med formlen VII er aktive som bronchodilatatorer. Desuden er forbindelser med formlen VII, hvori R_4 er hydrogen, særligt nyttige som mellemprodukter til tilvejebringelse af andre forbindelser med formlen I som beskrevet i det følgende.

25 Når R_4 er H, giver trin (5) et hidtil ukendt mellemprodukt med formlen VIII ved oxidation af forbindelsen VII med et typisk oxidationsmiddel, der anvendes til dannelse af N-oxider. Egnede oxidationsmidler omfatter persyre og
30 hydrogenperoxid. Oxidationsreaktionen udføres foretrukket i iseddikesyre. Opvarmning anvendes almindeligvis for at accelerere reaktionshastigheden.

Trin (4) og (5) kan kombineres, så at forbindelsen med
35 formlen VII ikke behøver isoleres før omsætning med oxidationsmidlet. En sådan reaktion er eksemplificeret i eksempel 249 (trin C) i det følgende.

I trin (6) overføres N-oxidet med formlen VIII i 4-chlor-mellemproduktet med formlen IX ved opvarmning i nærværelse af et egnet chloreringsmiddel, såsom phosphoroxychlorid eller thionylchlorid. Phosphoroxychlorid er det foretrukne chloreringsmiddel, og det foretrækkes, at det anvendes i kombination med N,N-dimethylformamid som opløsningsmiddel.

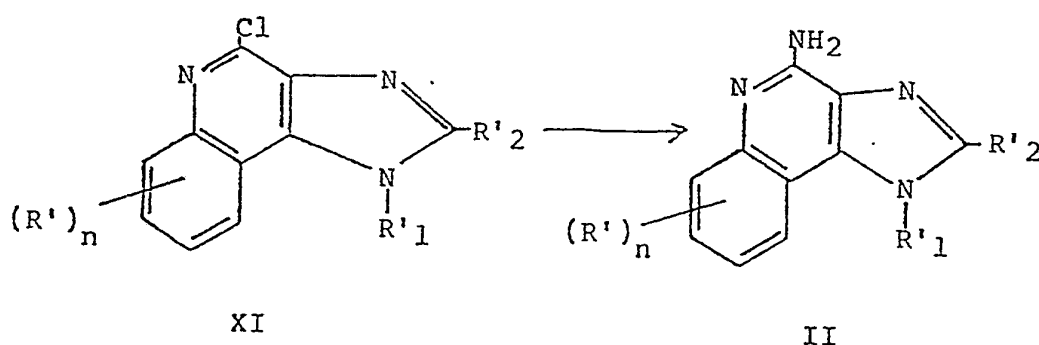
I trin (7) erstattes 4-chlorgruppen i forbindelsen med formlen IX med alkoxy, alkylamino, dialkylamino, phenylthio, alkylthio eller morpholino ved omsætning af forbindelsen med formlen IX med et alkoxid, en alkylamin, en dialkylamin, phenolthiol, en alkanthiol eller morpholin til opnåelse af en forbindelse ifølge opfindelsen med formlen X. Reaktionen udføres ved opvarmning af reaktanterne, almindeligvis ved tilbagesvaling, i et inert opløsningsmiddel. Til fremstilling af forbindelser med formlen X, hvori R_4 er -OH, opvarmes et mellemprodukt med formlen VIII med eddikesyreanhydrid som vist i trin (8).

Forbindelser med formlen I ifølge opfindelsen, hvori R_2 er alkanamidoalkyl, fremstilles ved acylering af forbindelser, hvori R_2 er aminoalkyl. Forbindelser med formlen I ifølge opfindelsen, hvori R_2 er alkylthio eller benzylthio, fremstilles ved alkylering eller benzylering af den tilsvarende mercaptoforbindelse.

For forbindelser, hvori R_1 med formlen I er hydroxyalkyl, er den i reaktionsskema A i det foregående syntese foretrukket modificeret. Specielt er det almindeligvis nødvendigt først at blokere eller beskytte hydroxylgruppen med en acyloxygruppe, såsom alkanoyloxy eller benzoyloxy, for trin (5) og/eller (6) og/eller (7), og derpå at fjerne den blokerende gruppe. Sådanne blokeringsreaktioner er eksemplificeret i eksemplerne 119-122, 124-127 og 134 i det følgende.

Forbindelserne med formlen II ifølge opfindelsen fremstilles som beskrevet i reaktionsskema B i det følgende, hvori R' , R'_1 , R'_2 og n er som defineret i det foregående.

REAKTIONSSKEMA B



I reaktionsskema B erstattes 4-chlorgruppen i en forbindelse med formlen XI med en 4-aminogruppe til opnåelse af en forbindelse med formlen II. Fremstilling af forbindelser med formlen XI er allerede beskrevet i det foregående i forbindelse med trin (6) i reaktionsskema A (hvor forbindelser med formlen VIII omsættes til tilvejebringelse af forbindelser med formlen IX). Reaktionen ifølge reaktionsskema B udføres i nærværelse af ammoniumhydroxid eller, foretrukket, ammoniak. Mellemproduktet med formlen XI opvarmes generelt ved 125-175 °C under tryk i 8-24 timer. Det foretrækkes, at reaktionen udføres i en lukket reaktor i nærværelse af enten ammoniumhydroxid eller en opløsning af ammoniak i en alkanol, såsom 15% ammoniak i methanol.

For forbindelser med formlen II, hvori R'_1 er hydroxyalkyl, kan de blokeringsreaktioner, der er diskuteret i det foregående i forbindelse med reaktionsskema A, anvendes til opnåelse af en forbindelse med formlen XI, hvori R'_1 er en beskyttet hydroxyalkylgruppe. Omsætning med ammoniak som beskrevet i eksempel 191 giver derpå en

forbindelse med formlen II.

Den bronchodilatatoriske aktivitet for forbindelserne med formel I blev vist ved måling af virkninger på isolerede luftrørsspiraler. Det er en velkendt og konventionel prøvemethode. Den bronchodilatatoriske aktivitet in vitro blev bestemt som følger: hunmarsvin blev slået ihjel og hvert luftrør fjernet og skåret i en spiralstrimmel. Denne strimmel blev anbragt i et muskelbad ved konstant temperatur (37 °C) med et volumen på ca. 15 ml. Badmediet var Krebs-Henseleit-opløsning. Bevægelse af luftrørstrimmelen blev målt ved hjælp af en isometrisk transducer forbundet til en elektrisk optegner. Badet blev luftet med en blanding af 95% carbondioxid og 5% oxygen. Kontraktioner blev indført i strimlerne ved tilsætning af en passende mængde histamin, acetylcholin eller bariumchlorid. Den mængde af en given forbindelse med formel I (målt i µg/ml), der krævedes til at give mere end 75%'s inhibering af den af histamin, acetylcholin eller bariumchlorid inducerede kontraktion, betragtes som effektiv koncentration. Til sammenligning kræver en velkendt standardbronchodilatator, aminophyllin, koncentrationer på 50 µg/ml mod histamin, 100 µg/ml mod acetylcholin og 10 µg/ml mod bariumchlorid for at give mere end 75%'s inhibering af den lægemiddelinducerede kontraktion. Forsøgsresultater, der viser den bronchodilatatoriske aktivitet for forbindelser med formel I, er angivet i DK patentansøgning nr. 5426/84.

Forbindelserne med formel I kan administreres til pattedyr til opnåelse af bronchodilatation. Forbindelserne kan administreres oralt, parenteralt eller ved inhalering. Den sædvanlige effektive dosis vil være 0,1-50 mg/kg legemsvægt. De administreres foretrukket oralt.

Forbindelserne med formel I eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf kan kombineres med konventio-

nelle farmaceutisk acceptable fortyndingsmidler og bærere til dannelse af sådanne dosisformer som tabletter, kapsler, suspensioner, opløsninger, suppositorier og lignende til tilvejebringelse af nyttige bronchodilatatoriske præparater.

Den anvendte farmaceutiske bærer kan f.eks. være enten på fast form eller en væske. Eksempler på faste bærere er lactose, terra alba, saccharose, talkum, gelatine, agar, pectin, acacia, magnesiumstearat, stearinsyre og lignende. Væskeformige bærere omfatter sirup, jordnøddedeolie, olivenolie, vand og lignende. Tilsvarende kan bæreren eller fortyndingsmidlet indeholde et tidsforsinkelsesmateriale, der er velkendt i teknikken, såsom glycerylmonostearat eller glyceryldistearat, idet disse stoffer anvendes alene eller f.eks. i kombination med en voks.

Nogle af forbindelserne med formlen I har også antiviral aktivitet, bl.a.:

1,8-dimethyl-8-fluor-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
1-methyl-4-(4-morpholino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
1,8-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
1,8-dimethyl-2-hydroxymethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
1-methyl-4-methoxy-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
2-(3-aminopropyl)-1,8-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
N-(n-butyl)-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin,
1-(2,3-dihydroxypropyl)-N-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin,
1-ethyl-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
2-benzylthio-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
1-isobutyl-2-mercapto-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
1-(2,3-dihydroxypropyl)-4-methoxy-1H-imidazo[4,5-c]quinolin og
4-chlor-1-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,

De foretrukne antivirale forbindelser med formlen I er:

1,2-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
1-benzyl-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin og
5 1,2,8-trimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin.

Den antivirale aktivitet af sådanne forbindelser med
formlen I og forbindelserne med formlen II vises fore-
trukket under anvendelse af den metode, der er beskrevet
10 generelt af Kern et al., Antimicrob. Agents Chemother.
14, 817-823 (1978).

Denne metode gør brug af hunmarsvin med en vægt på 200-
300 g, foretrukket 200-250 g. Den foretrukne stamme er
15 Hartley. Marsvinene bedøves med pentobarbital eller meth-
oxyfluran og inficeres derpå med ca. 10^5 plaquedannende
enheder af type II Herpes simplex virus intravaginalt un-
der anvendelse af en vatpind. Type I herpes simplex virus
kan også anvendes i denne screeningsmetode. Lægemidler
20 fremstilles i saltvand eller i vand under anvendelse af
et overfladeaktivt middel, såsom "Tween 80" (et polyoxy-
ethylensorbitanmonooleat, der er tilgængeligt i handelen
fra Emulsion Engineering, Inc., Elk Grove Village,
Illinois). Alternativt kan forbindelserne med formlen I
25 og II formuleres i "PEG 400" (en polyethylen med en gen-
snitlig molekyelvægt på ca. 400, kommercielt tilgænge-
lig fra Union Carbide Corporation) eller i en poly-
ethylenglycolcreme. Lægemidlerne indgives intravaginalt,
f.eks. to gange daglig i et forudbestemt antal dage,
30 f.eks. 5 dage. Indgift begyndes et forudbestemt tidsrum
efter infektion, såsom 1 time efter infektion. Virus-
replikering kan vises ved bestemmelse af den mængde vi-
rus, der genvindes med udtagne vaginalprøver med vatpin-
de, f.eks. på dag nr. 1, 2, 3, 5 eller 7 efter infektion.
35 Virus elueret fra vatpinden i 1 ml celledyrkningsmedium
("Medium 199", Gibco Laboratories, Grand Island, New
York) og viruslitter bestemmes under anvendelse af celle-

monolag. Ydre læsioner tælles daglig i 10 dage under anvendelse af følgende skala: 0, ingen læsion; 1, rødme eller opsvulmen; 2, nogle få små vesicler; 3, adskillige store vesicler; 4, store sår og necroser; 5, paralyse.

5 Den procentvise inhibering af læsionsudvikling bestemmes ved sammenligning af ubehandlede, men inficerede kontrol-dyr og lægemiddelbehandlede dyr. Sammenligning med kendte lægemidler, såsom phosphoneddikesyre og acyclovir, kan også foretages.

10

I den antivirale metode anvendes aktive forbindelser med formel I og formel II til kontrol af type I eller type II Herpes simplex virus ved påføring til en population deraf af en mængde af en forbindelse tilstrækkelig til at

15 opretholde denne kontrol.

20

25

30

Slutprodukterne anvendes foretrukket in vivo til behandling af infektioner forårsaget af vira, specielt i pattedyr. Ved "aktivt" virus menes et virus uden for hvileperiode. Metoden er almindeligvis effektiv, når en forbindelse ifølge opfindelsen eller et præparat deraf administreres topisk (f.eks. intravaginalt eller på huden), f.eks. mod en genital Herpesinfektion. Med nogle forbindelser med formel I og formel II kan en genital

Herpesinfektion også behandles ved oral administrering. F.eks. kan forbindelserne med formel II som beskrevet i eksemplerne 175, 176 og 189, anvendes til behandling af genital Herpesinfektion ved oral administrering. Forbindelser med formel II er også alment aktive over for

Herpesinfektioner ved intraperitoneal administrering. Den foretrukne administreringsvej for forbindelser med formel I og II er imidlertid topisk.

35

De antivirale forbindelser med formel I og II formuleres til administrering ad forskellige veje i kendte, farmaceutisk acceptable hjælpemidler, såsom vand eller polyethylenglycol, almindeligvis, idet forbindelsen med form-

len I eller II er til stede i en mængde på mindre end ca. 10 vægt-% og foretrukket ca. 0,1-5 vægt-%. Sådanne forbindelser med formlen I og II administreres foretrukket i vand med enten et overfladeaktivt middel, såsom "Tween 80" som nævnt i det foregående eller cellulose. En 5%'s koncentration af det overfladeaktive middel har vist sig alment nyttig i topiske, orale og intraperitoneale præparater. Det for tiden foretrukne antivirale præparat til topisk administrering er en creme indeholdende 1 vægt-% af den foretrukne antivirale forbindelse 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin på findelt form (nemlig med en gennemsnitlig partikelstørrelse på ca. 1-2 micron i diameter); 0,2 vægt-% methylparaben; 0,02% propylenparaben; 5 vægt-% "Avicel CL-611" (en kolloid form for mikrokrySTALLINSK cellulose, som er blevet sambehandlet med natriumcarboxymethylcellulose; tilgængelig fra FMC Corporation, Philadelphia, Pennsylvania); og 93,78 vægt-% vand. Præparatet fremstilles ved tørblanding af den antivirale forbindelse med "Avicel CL-611" efterfulgt af kombineret af blandingen med en opløsning indeholdende methylparaben og propylparaben i vand.

Opfindelsen forklares nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

25

EKSEMPEL 1

Fremstilling af en forbindelse med formlen V

30 Til en opløsning af 50,0 g (0,24 mol) 4-chlor-3-nitroquinolin i 300 ml tetrahydrofuran blev der i små portioner sat 52,7 g (0,72 mol) isobutylamin. Blandingen blev opvarmet ved tilbagesvalingstemperaturen i 1 time og blev derpå indampet i vakuum. Der blev sat vand til resten, 35 og det faste stof blev fraskilt ved filtrering. Det faste stof blev suspenderet i 1 liter vand og opløst ved gradvis tilsætning af koncentreret saltsyre (til pH 3-4)

efterfulgt af filtrering af opløsningen. Filtratet blev gjort basisk (til pH 9-10) ved tilsætning af koncentreret ammoniumhydroxid til opnåelse af lysegult 4-(isobutyl-amino)-3-nitroquinolin, smp. 119-121 °C. Den strukturelle bekræftelse blev understøttet af infrarød spektralanalyse.

EKSEMPEL 2

Alternativ fremstilling af en forbindelse med formelen V

Til en omrørt opløsning af 40%'s vandig methylamin blev der i små portioner sat 30,0 g (0,144 mol) 4-chlor-3-nitroquinolin. Reaktionsblandingen blev derpå opvarmet ved tilbagesvalingstemperaturen i ca. 0,75 timer. Efter afkøling blev blandingen udhældt i 300 ml vand. Det faste stof blev fraskilt ved filtrering og blev derpå suspenderet i 300 ml vand. Syrning med 6 N saltsyre til pH 3-4 gav opløsning af størstedelen af det faste stof. Filtrering blev fulgt af basificering af filtratet med koncentreret ammoniumhydroxid til pH 8-10 til opnåelse af et gult bundfald. Det faste stof blev fraskilt ved filtrering, vasket med vand og omkrystalliseret fra ethanol til opnåelse af gul 4-methylamino-3-nitroquinolin, smp. 168-170 °C.

Analyse for $C_{10}H_9N_3O_2$:

beregnet:	%C 59,1; %H 4,5; %N 20,7;
fundet :	%C 59,0; %H 4,2; %N 20,8.

Under anvendelse af metoderne ifølge eksempel 1 og 2 og startende med de angivne substituerede quinoliner og primære aminer fremstilledes følgende forbindelser med formel V (tabel I).

TABEL I

	Eks. nr.	Quinolinudgangs- materiale med formlen IV	Primær amin (udgangsmate- riale	Mellemprodukt med formlen V (smp. i °C)
5	3	4,6-dichlor-3-nitroquinolin	methylamin	6-chlor-4-methyl- amino-3-nitroquino- lin (ikke bestemt)
10	4	4-chlor-3-nitro- quinolin	ethanolamin	4-(2-hydroxyethyl- amino-3-nitroquino- lin (204-207)
15	5	4-chlor-3-nitro- quinolin	2,3-dihydroxy- propylamin	4-(2,3-dihydroxy- propylamino)-3-ni- troquinolin (209-211)
20	6	4-chlor-3-nitro- quinolin	ethylamin	4-ethylamino-3-nitro- quinolin (145-148)
	7	4-chlor-6-methyl- 3-nitroquinolin	methylamin	6-methyl-4-methyl- amino-3-nitroquinolin (168-171)
25	8	4-chlor-6-methyl- 3-nitroquinolin	isobutylamin	4-isobutylamino-6- methyl-3-nitroquino- lin (108-110)
30	9	4-chlor-6-fluor- 3-nitroquinolin	methylamin	6-fluor-4-methyl- amino-3-nitroquinolin (198-202)
35	10	4,7-dichlor-3- nitroquinolin	isobutylamin	7-chlor-4-isobutyl- amino-3-nitroquinolin (ikke bestemt)

TABEL I (fortsat)

		Quinolinudgangs-	Primær amin	Mellemprodukt med
	Eks.	materiale med	(udgangsmate-	formlen V
5	nr.	formlen IV	riale	(smp. i °C)
	11	4-chlor-3-nitro-quinolin	anilin	3-nitro-4-phenyl-amino-quinolin (129-132)
10	12	4-chlor-3-nitro-quinolin	4-methoxyanilin	4-(4-methoxyphenyl-amino)-3-nitroquinolin (136-138)
15	13	4-chlor-3-nitro-quinolin	4-fluoranilin	4-(4-fluorphenyl-amino)-3-nitroquinolin (147-151)
20	14	4-chlor-3-nitro-quinolin	ammoniak	4-amino-3-nitroquinolin (263-265)
	15	4-chlor-3-nitro-quinolin	n-butylamin	4-(n-butylamino)-3-nitroquinolin (81-83)
25	16	4-chlor-3-nitro-quinolin	3-hydroxypropylamin	4-(3-hydroxypropyl-amino)-3-nitroquinolin (159-162)
30	17	4-chlor-6-fluor-2-methyl-3-nitro-quinolin	2,3-dihydroxypropylamin	4-(2,3-dihydroxypropyl-amino)-6-fluor-2-methyl-3-nitroquinolin (187-189)
35	18	4-chlor-6-fluor-2-methyl-3-nitro-quinolin	ammoniak	4-amino-6-fluor-2-methyl-3-nitroquinolin (143-158)

TABEL I (fortsat)

	Eks. nr.	Quinolinudgangs- materiale med formlen IV	Primær amin (udgangsmate- riale	Mellemprodukt med formlen V (smp. i °C)
5	19	4-chlor-6-fluor-2- methyl-3-nitro- quinolin	methylamin	6-fluor-2-methyl-4- methylamino-3-nitro- quinolin (182-184)
10	20	4-chlor-6-fluor- methyl-3-nitro- quinolin	benzylamin	4-benzylamino-6-2- 2-methyl-3-nitroqui- nolin (171-174)
15	21	4-chlor-3-nitro- quinolin	2-(N,N-di- methylamino)- ethylamin	4-[2-(N,N-dimethyl- amino)ethylamino]-3- nitroquinolin (124-145)
20	22	4-chlor-3-nitro- quinolin	ethyl-4-amino- phenylacetat	ethyl-4(3'-nitro-4'- quinoliny1)-aminophe- nylacetat (104-106)
25	23	4-chlor-3-nitro- quinolin	4-chlorbenzyl- amin	4-(4-chlorbenzyl- amino)-3-nitroquino- lin (ikke bestemt)
30	24	4-chlor-3-nitro- quinolin	2-methoxy- ethylamin	4-(2-methoxyethylami- no)-3-nitroquinolin (115-118)
35	25	4-chlor-6-methyl- 3-nitroquinolin	n-butylamin	4-(n-butylamino)-6- methyl-3-nitroquino- lin (ikke bestemt)

EKSEMPEL 26Fremstilling af en forbindelse med formlen VI

5 Til en opløsning af 57,3 g (0,23 mol) 4-(isobutylamino)-
3-nitroquinolin (fra eksempel 1) i 600 ml ethanol blev
der sat ca. 2 g platin-på-kul, og den resulterende blan-
ding blev hydrogenet på et Parr-apparat i 3 timer. Fil-
trering efterfulgt af inddampning i vakuum gav en rest,
10 som gradvis størkne til et gult fast stof, 3-amino-4-
(isobutylamino)quinolin.

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 26 og star-
tende med de indikerede mellemprodukter med formlen V
15 fremstilledes de mellemprodukter med formlen VI, der er
vist i tabel II. I de tilfælde, hvor hydrochloridet er
opført, blev det opnået ved først at boble hydrogenchlo-
rid gennem en ethanolopløsning af den frie amin og derpå
fraskille det faste produkt ved filtrering.--

20

TABEL II

Eks. nr.	Mellemprodukt med formlen V	Mellemprodukt med formlen VI
	(eksempel nr.)	(smp. i °C)
25		
27	2	3-amino-4-(methylamino)quino- lin-hydrochlorid (294-296)
30	28	3
		3-amino-6-chlor-4-(methylami- no)quinolin (ikke bestemt)
	29	4
		3-amino-4-(2-hydroxyethylami- no)quinolin-dihydrochlorid (282-283)
35		

TABEL II (fortsat)

	Eks. <u>nr.</u>	Mellemprodukt med formlen V (eksempel nr.)	Mellemprodukt med formlen VI (smp. i °C)
5	30	5	3-amino-4-(2,3-dihydroxypropylamino)quinolin-hydrochlorid (201-204)
10	31	6	3-amino-4-(ethylamino)quinolin-hydrochlorid (226-229)
15	32	7	3-amino-6-methyl-4-(methylamino)quinolin-hydrochlorid (>300)
	33	8	3-amino-4-isobutylamino-6-methylquinolin (ikke bestemt)
20	34	9	3-amino-6-fluor-4-(methylamino)quinolin (ikke bestemt)
25	35	10	3-amino-7-chlor-4-(isobutylamino)quinolin (ikke bestemt)
	36	11	3-amino-4-phenylaminoquinolin (ikke bestemt)
30	37	12	3-amino-4-(4-methoxyphenylamino)quinolin (ikke bestemt)
	38	13	3-amino-4-(4-fluorphenylamino)quinolin (ikke bestemt)
35	39	14	3,4-diaminoquinolin (170-174)

TABEL II (fortsat)

	Eks. nr.	Mellemprodukt med formlen V (eksempel nr.)	Mellemprodukt med formlen VI (smp. i °C)
5	40	15	3-amino-4-(n-butylamino)- quinolin (80-83)
10	41	16	3-amino-4-(3-hydroxypropyl- amino)quinolin (ikke bestemt)
	42	17	3-amino-4-(2,3-dihydroxypro- pylamino)-6-fluor-2-methyl- quinolin (brunt fast stof) (ikke bestemt)
15	43	18	3,4-diamino-6-fluor-2-methyl- quinolin (ikke bestemt)
20	44	19	3-amino-6-fluor-2-methyl-4- methyldaminoquinolin (123-131)
	45	20	3-amino-4-benzylamino-6- fluor-2-methylquinolin (ikke bestemt)
25	46	21	3-amino-4-[2-(N,N-dimethyl- amino)ethylamino]quinolin (ikke bestemt)
30	47	22	ethyl-4-(3-amino-4-quinoli- nyl)aminophenylacetat (ikke bestemt)
35	48	23	3-amino-4-(4-chlorbenzyl- amino)quinolin (ikke bestemt)

EKSEMPEL 49Fremstilling af en forbindelse med formlen VII

5 Rå 3-amino-4-(methylamino)quinolin (0,207 mol) opnået ved
 metoden ifølge eksempel 26 blev blandet med 500 ml is-
 eddikesyre og 76 ml triethylorthoacetat, og den resultere-
 10 rende blanding blev opvarmet ved tilbagesvaling i 2 ti-
 mer. Inddampning gav en rest, som blev opløst i 800 ml
 vand. Opløsningen blev gjort basisk med koncentreret am-
 moniumhydroxid. Det faste stof blev fraskilt ved filtre-
 ring og vasket med vand til opnåelse af 1,2-dimethyl-1H-
 imidazo[4,5-c]quinolin. Når en prøve af dette produkt
 15 blev omkrystalliseret med diethylether, havde den et
 smeltepunkt på 194-196 °C.

Analyse for $C_{12}H_{11}N_3$:

20 beregnet: %C 73,1; %H 5,6; %N 21,3;
 fundet : %C 73,4; %H 5,7; %N 21,5.

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 49 startende
 med de anførte mellemprodukter, carboxylsyrer og tri-
 alkylorthoestere fremstilledes de forbindelser med form-
 25 len VII, der er vist i tabel III.

TABEL III

30	Mellemprodukt		Orthoester;	Forbindelse med
	Eks. med formlen VI		carboxyl-	formlen VII
	<u>nr.</u>	<u>(eksempel nr.)</u>	<u>syre</u>	<u>(smp. i °C)</u>
	50	26	triethyl- orthoformiat; 35 myresyre	1-isobutyl-1H-imid- azo[4,5-c]quinolin (92-95)

TABEL III (fortsat)

	Eks. nr.	Mellemprodukt med formlen VI (eksempel nr.)	Orthoester; carboxyl- syre	Forbindelse med formlen VII (smp. i °C)
5	51	28	triethyl- orthoacetat; eddikesyre	8-chlor-1,2-dimethyl- 1H-imidazo[4,5-c]qui- nolin (ikke bestemt)
10	52	29	triethyl- orthoformiat; myresyre	1-(2-hydroxyethyl)- 1H-imidazo[4,5-c]- quinolin (170-172)
15	53	30	triethyl- orthoacetat; eddikesyre	1-(2,3-dihydroxypro- pyl)-2-methyl-1H- imidazo[4,5-c]quinolin (232-234)
20	54	31	triethyl- orthoacetat; eddikesyre	1-ethyl-2-methyl-1H- imidazo[4,5-c]quinolin (126-129)
25	55	32	triethyl- orthoformiat; myresyre	1,8-dimethyl-1H-imid- azo[4,5-c]quinolin-hy- drat (180-184)
30	56	32	triethyl- orthoacetat; eddikesyre	1,2,8-trimethyl-1H- imidazo[4,5-c]quino- lin (220-221)
35	57	31	triethyl- orthoformiat; myresyre	1-ethyl-1H-imidazo- [4,5-c]quinolin (80- 82)

TABEL III (fortsat)

	Eks. nr.	Mellemprodukt med formlen VI (eksempel nr.)	Orthoester; carboxyl- syre	Forbindelse med formlen VII (smp. i °C)
5	58	33	triethyl- orthoformiat; myresyre	1-isobutyl-8-methyl- 1H-imidazo[4,5-c]- quinolin (160-163)
10	59	34	triethyl- orthoformiat; myresyre	8-fluor-1-methyl-1H- imidazo[4,5-c]quinolin- hydrat (201-205)
15	60	35	triethyl- orthoformiat; eddikesyre	7-chlor-1-isobutyl-1H- imidazo[4,5-c]quinolin (ikke bestemt)
20	61	36	triethyl- orthoformiat; myresyre	1-phenyl-1H-imidazo- [4,5-c]quinolin (137-139)
25	62	37	triethyl- orthoformiat; myresyre	1-(4-methoxyphenyl)-1H- imidazo[4,5-c]quinolin (150-152)
30	63	38	triethyl- orthoacetat; eddikesyre	1-(4-fluorphenyl)-2-me- thyl-1H-imidazo[4,5-c]- quinolin (191-193)
35	64	37	triethyl- orthoacetat; eddikesyre	1-(4-methoxyphenyl)-2- methyl-1H-imidazo[4,5- c]-quinolin (174-176)
	65	38	triethyl- orthoformiat; myresyre	1-(4-fluorphenyl)-1H- imidazo[4,5-c]quinolin (159-161)

TABEL III (fortsat)

	Eks. nr.	Mellemprodukt med formlen VI (eksempel nr.)	Orthoester; carboxyl- syre	Forbindelse med formlen VII (smp. i °C)
5	66	39	triethyl- orthoformiat; myresyre	1H-imidazo[4,5-c]qui- nolinhydrat (>250)
10	67	40	triethyl- orthoformiat; myresyre	1-(n-butyl)-1H-imida- zo[4,5-c]quinolin (ikke bestemt)
15	68	41	triethyl- orthoformiat; myresyre	1-(3-hydroxypropyl)- 1H-imidazo[4,5-c]qui- nolin (ikke bestemt)
20	69	27	triethyl- orthoformiat; myresyre	1-methyl-1H-imidazo- [4,5-c]quinolin (143-145)
25	70	30	triethyl- orthoformiat; myresyre	1-(2,3-dihydroxypro- pyl)-1H-imidazo[4,5-c] quinolin (228-230)
30	71	26	triethyl- orthoacetat; eddikesyre	1-isobutyl-2-methyl- [4,5-c]quinolinhy- drat (85-88)
	72	34	triethyl- orthoacetat; eddikesyre	1,2-dimethyl-8-fluor- 1H-imidazo[4,5-c]qui- nolin (234-239)
35	73	47	triethyl- orthoformiat; myresyre	ethyl-4-(1H-imidazo- [4,5-c]quinolinyl)phe- nylacetat (105-109)

EKSEMPEL 74Fremstilling af en forbindelse med formlen VIII

5 Til en opløsning af 9,3 g (0,0413 mol) 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 50) i 150 ml eddikesyre blev der sat 1,5 ækvivalenter (0,062 mol) 30%'s hydrogenperoxid. Blandingen blev opvarmet ved 65-70 °C i 1 dag og blev derpå indampet. Resten blev neutraliseret med mættet natriumbicarbonatopløsning, og den resulterende blanding blev ekstraheret med dichlormethan. Ekstrakterne blev tørret og derpå indampet til opnåelse af en rest, som størknede gradvis til et gult fast stof, 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid. Dette produkt blev omkrystalliseret to gange fra ethylacetat til 15 opnåelse af et grønt fast stof, smp. 211-213 °C.

Analyse for $C_{14}H_{15}N_3O$:

20 beregnet: %C 69,7; %H 6,3; %N 17,4;
fundet : %C 69,7; %H 6,3, %N 17,1.

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 74 og startende med de angivne mellemprodukter VII fremstilledes forbindelserne med formlen VIII som vist i tabel IV.

25

30

35

TABEL IV

	Eks. nr.	Forbindelse med formlen VII (eksempel nr.)	Forbindelse med formlen VIII (smp. i °C)
5	75	51	8-chlor-1,2-dimethyl-1H-imidazo- [4,5-c]quinolin-5-oxid (ikke be- stemt)
10	76	128 (del C)	1-benzyl-1H-imidazo[4,5-c]quino- lin-5-oxid (241-251)
15	77	129 (del C)	1-cyclohexylmethyl-1H-imidazo- [4,5-c]quinolin-5-oxid (224-226, dek.)
	78	54	1-ethyl-2-methyl-1H-imidazo[4,5- c]quinolin-5-oxid (220-222)
20	79	55	1,8-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]qui- nolin-5-oxid (265-268)
25	80	56	1,2,8-trimethyl-1H-imidazo[4,5-c]- quinolin-5-oxid (ikke bestemt)
	81	57	1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin- 5-oxid (ikke bestemt)
30	82	58	1-isobutyl-8-methyl-1H-imidazo- [4,5-c]quinolin-5-oxid (ikke be- stemt)

TABEL IV (fortsat)

	Eks. nr.	Forbindelse med formlen VII (eksempel nr.)	Forbindelse med formlen VIII (smp. i °C)
5	83	59	8-fluor-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (ikke bestemt)
10	84	60	7-chlor-1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (ikke bestemt)
	85	61	1-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (222-225)
15	86	62	1-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (245-247)
20	87	63	1-(4-fluorphenyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid [245-248)
25	88	64	1-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (211-213)
	89	65	1-(4-fluorphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (257-259)
30	90	66	1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (ikke bestemt)
35	91	170	2-methyl-1-[2-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (204-206)

TABEL IV (fortsat)

	Eks. nr.	Forbindelse med formlen VII (eksempel nr.)	Forbindelse med formlen VIII (smp. i °C)
5	92	49	1,2-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]- quinolin-5-oxid (234-237)
10	93	69	1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quino- lin-5-oxid (241-244)
	94	73	ethyl-4-(1-1H-imidazo[4,5-c]qui- nolin-5-oxid)phenylacetat
15	95	71	1-isobutyl-1-methyl-1H-imidazo- [4,5-c]quinolin-5-oxid (214-216)
20	96	72	1,2-dimethyl-8-fluor-1H-imidazo- [4,5-c]quinolin-5-oxid (ikke be- stemt)

EKSEMPEL 97

25 Fremstilling af en forbindelse med formlen IX

En blanding af 9,95 g (0,0412 mol) 1-isobutyl-1H-imidazo-
[4,5-c]quinolin-5-oxid (eksempel 74) og 100 ml phosphor-
oxychlorid blev opvarmet ved tilbagesvalingstemperaturen
30 i 2,5 timer og blev derpå afkølet og udhældt i is under
omrøring. Basificering (til pH 9-10) med 50% vandig
natriumhydroxidopløsning blev efterfulgt af ekstraktion
med dichlormethan. Ekstrakterne blev tørret over natrium-
chlorid og natriumbicarbonat og derpå inddampet til op-
35 nåelse af en fast rest. En prøve af resten blev omkry-
stalliseret fra diethylether til opnåelse af 4-chlor-1-
isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 134-136 °C.

Analyse for $C_{14}H_{17}ClN_3$:

beregnet: %C 64,7; %H 5,4; %N 16,2;

fundet : %C 64,3; %H 5,3; %N 16,3.

5

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 97 og startende med de anførte forbindelser med formlen VIII fremstilledes de i tabel V angivne forbindelser med formel IX.

10

TABEL V

Eks. nr.	Forbindelse med formlen VIII (eksempel nr.)		Forbindelse med formlen IX (smp. i °C)
15	98	92	4-chlor-1,2-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (198-200)
20	99	75	4,8-dichlor-1,2-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (ikke bestemt)
25	100	76	1-benzyl-4-chlor-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (160-167)
	101	77	4-chlor-1-cyclohexylmethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (176-179)
30	102	78	4-chlor-1-ethyl-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (170-172)

35

TABEL V (fortsat)

	Eks. nr.	Forbindelse med formlen VIII (eksempel nr.)	Forbindelse med formlen IX (smp. i °C)
5	103	79	4-chlor-1,8-dimethyl-1H-imid- azo[4,5-c]quinolin (233-237)
10	104	80	4-chlor-1,2,8-trimethyl-1H-imid- azo[4,5-c]quinolin (243-247)
	105	81	4-chlor-1-ethyl-1H-imidazo[4,5- c]quinolin (ikke bestemt)
15	106	82	4-chlor-1-isobutyl-8-methyl-1H- imidazo[4,5-c]quinolin (202-205)
20	107	83	4-chlor-8-fluor-1-methyl-1H-imid- azo[4,5-c]quinolin (ikke bestemt)
	108	84	4,7-dichlor-1-isobutyl-1H-imidazo- [4,5-c]quinolin (ikke bestemt)
25	109	85	4-chlor-1-phenyl-1H-imidazo- [4,5-c]quinolin (ikke bestemt)
	110	86	4-chlor-1-(4-methoxyphenyl)-1H- imidazo[4,5-c]quinolin (210-212)
30	111	87	4-chlor-1-(4-fluorphenyl)-2- methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (295-297)
35	112	88	4-chlor-1-(4-methoxyphenyl)-2- methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (211-213)

TABEL V (fortsat)

	Eks. nr.	Forbindelse med formlen VIII (eksempel nr.)	Forbindelse med formlen IX (smp. i °C)
5	113	89	4-chlor-1-(4-fluorphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (248-250)
10	114	131, del D	4-chlor-1-[2-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (176-188)
	115	93	4-chlor-1-methyl-1H-imidazo-[4,5-c]quinolin (179-181)
15	116	165, del B	1-benzyl-4-chlor-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (216-218)
20	117	95	4-chlor-1-isobutyl-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (152-155)
	118	96	4-chlor-1,2-dimethyl-8-fluor-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (ikke bestemt)

25

EKSEMPEL 119

30 Til en omrørt, kold (5 °C) blanding af 29,1 g (0,136 mol) 1-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 52) og 500 ml pyridin blev der i små portioner sat 23,9 g (0,17 mol) benzoylchlorid. Blandingen fik lov at opvarme langsomt til ca. 20 °C og blev derpå omrørt i 18 timer ved 20 °C. Opløsningen blev indampet og vand sat til resten. Det faste stof blev fraskilt ved filtrering, 35 vasket med vand og omkrystalliseret fra en 50:50 ethylacetat/hexan-blanding. Omkrystallisation fra ethylacetat og igen fra ethanol gav hvide krystaller af 1-(2-benzoyl-

oxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 149-151 °C.

Analyse for $C_{19}H_{15}N_3O_2$:

5 beregnet: %C 71,9; %H 4,8; %N 13,2;
 fundet : %C 71,8; %H 4,6; %N 13,2.

EKSEMPEL 120

10 En blanding af 67,5 g (0,213 mol) 1-(2-benzoyloxyethyl)-
1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 119), 36,3 g
(0,32 mol) 30%'s hydrogenperoxid og 450 ml iseddikesyre
blev opvarmet ved 65 °C i 2 dage under omrøring. Opløs-
ningen blev derpå indampet i vakuum, og resten blev sat
15 til vand. Blandingen blev neutraliseret med vandig
natriumhydroxidopløsning og natriumbicarbonat. Det faste
stof blev fraskilt ved filtrering, vasket med vand og om-
krystalliseret fra methanol til opnåelse af et brunt fast
stof 1-(2-benzoyloxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-
20 oxid.

EKSEMPEL 121

25 En blanding af 50 g (0,15 mol) 1-(2-benzoyloxyethyl)-1H-
imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (fra eksempel 120) og 200
ml phosphoroxychlorid blev opvarmet i 2 timer på et damp-
bad. Blandingen blev derpå delvis indampet i vakuum.
Blandingen blev så udhældt over is og opløsningen neutra-
liseret med natriumhydroxid. Produktet blev fraskilt ved
30 filtrering, opløst i dichlormethan, og opløsningen blev
vasket med vandig natriumbicarbonatopløsning og derpå
tørret. Inddampning gav et fast stof, som blev omkrystal-
liseret fra en 50:50 methanol:dichlormethan-opløsning til
opnåelse af hvidt 1-(2-benzoyloxyethyl)-4-chlor-1H-imid-
35 azo[4,5-c]quinolin, smp. 186-190 °C.

Analyse for $C_{19}H_{14}ClN_3O_2$:

beregnet: %C 64,9; %H 4,0; %N 12,0;

fundet : %C 64,8; %H 3,8; %N 12,1.

5

EKSEMPEL 122

En blanding af 25,3 g (0,072 mol) 1-(2-benzoyloxyethyl)-
4-chlor-1H-imidazo[4,5-]quinolin (fra eksempel 121) og
10 500 ml 10% 's ammoniak i methanol blev omrørt ved ca. 20
°C i 3 dage, filtreret og derpå indampet til et lille
volumen. Opslæmningen blev blandet med diethylether, og
det faste stof blev fraskilt ved filtrering, vasket med
ether og omkrystalliseret fra methanol til opnåelse af
15 hvide krystaller af 4-chlor-1-(2-hydroxyethyl)-1H-imid-
azo[4,5-c]quinolin, smp. 185-187 °C.

Analyse for $C_{12}H_{10}ClN_3O$:

20 beregnet: %C 58,2; %H 4,1; %N 17,0;

fundet : %C 58,0; %H 4,0; %N 17,3.

EKSEMPEL 123

25 Til en opløsning af 3,0 g (0,013 mol) 1-isobutyl-1H-imid-
azo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 50 i 150 ml ethanol blev
der sat gasformigt hydrogenchlorid. Efter omrøring i ca.
1 time blev det faste 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quino-
lin-hydrochlorid-hydrat fraskilt ved filtrering og om-
30 krystalliseret fra ethanol til opnåelse af off-white kry-
staller, smp. 227-229 °C.

Analyse for $C_{14}H_{15}N_3 \cdot HCl \cdot H_2O$:

35 beregnet: %C 60,1; %H 6,5; %N 15,0;

fundet : %C 60,2; %H 6,2; %N 15,4.

EKSEMPEL 124Del A

- 5 Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 119 blev benzoylchlorid omsat med 1-(2,3-dihydroxypropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 70) til opnåelse af 1-(2,3-dibenzoyloxypropyl)-1H-imidazo[4,5c]quinolin.

10 Del B

- Det rå produkt fra del A blev omsat med hydrogenperoxid efter metoden ifølge eksempel 120 til opnåelse af 1-(2,3-dibenzoyloxypropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid som et bleggult fast stof, hvilket råmateriale smeltede ved 73-82 °C.

Del C

- 20 Produktet fra del B blev omsat med phosphoroxychlorid efter metoden ifølge eksempel 121 til opnåelse af 4-chlor-1-(2,3-dibenzoyloxypropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 162-165 °C efter omkrystallisation fra ethanol.

- 25 Analyse for $C_{27}H_{20}ClN_3O_4$:

beregnet: %C 66,7; %H 4,1; %N 8,6;

fundet : %C 66,3; %H 3,9; %N 8,4.

30 Del D

Hydrolyse af produktet fra del C efter metoden ifølge eksempel 122 gav 4-chlor-1-(2,3-dihydroxypropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin.

EKSEMPEL 125Del A

- 5 1-(2,3-Dihydroxypropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 70) blev omsat med overskud af eddikesyre-anhydrid til opnåelse af 1-(2,3-diacetoxypropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin.

10 Del B

- 15 Produktet fra del A blev omsat med hydrogenperoxid efter metoden ifølge eksempel 120 til opnåelse af 1-(2,3-diacetoxypropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid som et brun-gult fast stof, hvor smeltepunktet for det rå materiale var 84-96 °C.

Del C

- 20 Produktet fra trin B blev omsat med phosphoroxychlorid efter metoden ifølge eksempel 121 til opnåelse af 4-chlor-1-(2,3-diacetoxypropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin.

Del D

- 25 Produktet fra del C blev hydrolyseret efter metoden ifølge eksempel 122 til opnåelse af 4-chlor-1(2,3-dihydroxypropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin. Omkrystallisation fra ethanol gav et produkt med smp. 223-225 °C.

- 30 Analyse for $C_{13}H_{12}ClN_3O_2$:

beregnet: %C 56,2; %H 4,4; %N 15,1;

fundet : %C 55,8; %H 4,3; %N 15,1.

EKSEMPEL 126

Til en omrørt opløsning af 4,0 g (0,0117 mol) 1-(2,3-diacetoxypropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (fra eksempel 125, del B) i 50 ml methanol blev der sat ca. 12 dråber 25%'s natriummethoxidopløsning. Efter 1 times forløb blev produktet samlet ved filtrering, vasket med methanol og omkrystalliseret fra ethanol til opnåelse af 1-(2,3-dihydroxypropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid, smp. 240-242 °C.

Analyse for $C_{13}H_{13}N_3O_3$:

beregnet: %C 60,2; %H 5,1; %N 16,2;
fundet : %C 60,0; %H 5,0; %N 15,8.

EKSEMPEL 127

Overskud af eddikesyreanhydrid (100 ml) blev kogt under tilbagesvaling i 0,5 time med 1-(2,3-dihydroxypropyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 53) til opnåelse af 1-(2,3-diacetoxypropyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin. Dette produkt blev omsat med hydrogenperoxid under anvendelse af metoden ifølge eksempel 120 til opnåelse af 1-(2,3-diacetoxypropyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid som et gult fast stof. Dette rå produkt blev omsat med phosphoroxychlorid efter metoden ifølge eksempel 121 til opnåelse af produktet 4-chlor-(2,3-diacetoxypropyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin. Dette produkt blev opløst i methanol mættet med ammoniak, og opløsningen blev omrørt i 3 dage. Det opnåede produkt var 4-chlor-1-(2,3-dihydroxypropyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin.

EKSEMPEL 128Del A

- 5 Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 1 blev benzylamin og 4-chlor-3-nitroquinolin omsat til opnåelse af 4-benzylamino-3-nitroquinolin. Den strukturelle bekræftelse for det rå produkt (smp. 178-196 °C) blev understøttet af infrarød spektralanalyse.

10

Del B

- Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 26 blev 42,2 g (0,15 mol) 4-benzylamino-3-nitroquinolin reduceret til
15 opnåelse af 3-amino-4-(benzylamino)quinolin som et brunt fast stof.

Del C

- 20 Til produktet fra del B blev der sat 48,7 g (0,5 mol) diethoxymethylacetat, og blandingen blev opvarmet på et dampbad i 1 time og blev derpå holdt under tilbagesvaling i 0,5 time. Opløsningen blev sat til et omrørt overskud af koncentreret ammoniumhydroxid. Det faste stof blev
25 fraskilt ved filtrering og vasket i sekvenser med vand, 10:1 diethylether:ethanol og 1:1 hexan:diethylether. Omkrystallisering fra isopropanol gav bleggule nåle af 1-benzyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 179-181 °C.

- 30 Analyse for $C_{17}H_{13}N_3$:

beregnet: %C 78,7; %H 5,1; %N 16,2;

fundet : %C 78,6; %H 4,8; %N 16,3.

35

EKSEMPEL 129Del A

5 En blanding af 26,1 g (0,125 mol) 4-chlor-3-nitroquino-
lin, 16,4 g (0,1275 mol) 95%'s cyclohexylmethylamin og
16,5 g (0,125 mol) 95%'s diisopropylethylamin i 300 ml
tetrahydrofuran blev opvarmet på et dampbad i 0,5 time.
Opløsningen blev indampet, og resten blev opslåmmet i
10 methanol, filtreret og vasket med methanol. Omkrystalli-
sering fra methanol gav gule plader af 4-cyclohexyl-
methylamino-3-nitroquinolin, smp. 140-142 °C.

Analyse for $C_{16}H_{19}N_3O_2$:

15

beregnet: %C 67,3; %H 6,7; %N 14,7;

fundet : %C 67,3; %H 6,6; %N 14,7.

Del B

20

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 26 blev 17 g
(0,60 mol) 4-cyclohexylmethylamino-3-nitroquinolin redu-
ceret til 3-amino-4-cyclohexylmethylaminoquinolin.

25

Del C

Det rå produkt fra del B blev opvarmet ved tilbagesvaling
i 2,5 timer i 250 ml 98%'s myresyre til opnåelse af 1-
cyclohexylmethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin som et bleg-
30 gult fast stof.

EKSEMPEL 130

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 1 blev 4-
35 chlor-3-nitroquinolin omsat med 4-chlorbenzylamin til
opnåelse af et gult fast stof 4-(4-chlorbenzylamino)-3-
nitroquinolin, der på rå form smeltede ved 168-173 °C.

EKSEMPEL 131Del A

5 Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 1 blev 4-chlor-3-nitroquinolin omsat med 2-(phenyl)ethylamin til opnåelse af et gult fast stof 3-nitro-4-[2-(phenyl)ethyl-amino]quinolin, der på rå form smeltede ved 174-180 °C.

10 Del B

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 26 blev 3-nitro-4-[2-(phenyl)ethylamino]quinolin fra del A reduceret til 3-amino-4-[2-(phenyl)ethylamino]quinolin.

15

Del C

20 Under anvendelse af metoden fra eksempel 49 blev 3-amino-4-[2-(phenyl)ethylamino]quinolin omsat med triethylorthoformiat og myresyre til opnåelse af 1-[2-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 105-108 °C.

Del D

25 Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 74 blev 1-[2-(phenyl)ethylamino]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin overført i det gule faste stof 1-[2-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid, der havde et smeltepunkt for det rå produkt på 73-95 °C.

30

EKSEMPEL 132

35 Til en opløsning af 4,0 g (0,0155 mol) 1-isobutyl-2-mercapto-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 165, del B) i 40 ml methanol blev der sat 3,7 g 25%'s natrium-methoxid i methanol efterfulgt af tilsætning af 2,4 g (0,0171 mol) methyliodid. Opløsningen blev opvarmet på et

dampbad i 0,5 time og blev derpå inddampet. Vand blev sat til resten, og blandingen blev ekstraheret med dichlormethan. Ekstrakterne blev vasket med vand, tørret over natriumchlorid og inddampet. Resten blev opløst i diethylether, og blandingen blev mættet med hydrogenchlorid. Bundfaldet blev fraskilt ved filtrering, vasket med ether og omkrystalliseret fra en blanding af ethanol og ether til opnåelse af 1-isobutyl-2-methylthio-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-hydrochlorid, smp. 214-216 °C.

Analyse for $C_{15}H_{17}N_3S \cdot HCl$:

beregnet: %C 58,5; %H 5,9; %N 13,7;

fundet: %C 57,9; %H 5,7; %N 13,7.

EKSEMPEL 133

En prøve af 2-(3-aminopropyl)-1,8-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-dihydrochlorid (fra eksempel 148) blev opløst i vand. Overskud af natriumhydroxid blev tilsat for at neutralisere saltsyre, og derpå blev der tilsat overskud af eddikesyreanhydrid. Bundfaldet blev fraskilt ved filtrering, vasket med vand og omkrystalliseret fra vand til opnåelse af 2-(3-acetamidopropyl)-1,8-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 213-215 °C.

Analyse for $C_{17}H_{20}N_4O$:

beregnet: %C 68,9; %H 6,8; %N 18,9;

fundet: %C 68,8; %H 6,8; %N 19,0.

EKSEMPEL 134

En blanding af 2,7 g (0,0080 mol) 1-(2,3-diacetoxypropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (fra eksempel 125, del B) og 50 ml eddikesyreanhydrid blev opvarmet ved tilbagesvalingstemperaturen i 1 time. Opløsningen blev

inddampet, og resten blev blandet med 65 ml methanol. Blandingen blev gjort basisk (til pH 9-10) med 25%'s natriummethoxid i methanol. Bundfaldet blev fraskilt ved filtrering, vasket med methanol og omkrystalliseret to gange fra methanol. Produktet var 1-(2,3-dihydroxypropyl)-4-hydroxy-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-hydrat, smp. 214-217 °C.

Analyse for $C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot 0.5H_2O$:

beregnet: %C 58,2; %H 5,3; %N 15,7;
fundet: %C 57,7; %H 4,9; %N 15,5.

EKSEMPEL 135

Under anvendelse af metoden fra eksempel 134 blev 1,2-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (fra eksempel 92) omsat med eddikesyreanhydrid til opnåelse af 1,2-dimethyl-4-hydroxy-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. >300 °C.

Analyse for $C_{12}H_{11}N_3O$:

beregnet: %C 67,7; %H 5,2; %N 19,7;
fundet: %C 67,1; %H 5,1; %N 19,5.

EKSEMPEL 136

Under anvendelse af metoden fra eksempel 134 blev 1-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (fra eksempel 86) omsat med eddikesyreanhydrid til opnåelse af 4-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. >300 °C efter omkrystallisering fra N,N-dimethylformamid.

Analyse for $C_{17}H_{13}N_3O_2$:

beregnet: %C 70,1; %H 4,5; %N 14,4;

fundet: %C 70,0; %H 4,4; %N 14,5.

5

EKSEMPEL 137

Under anvendelse af metoden fra eksempel 134 blev 1-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid fremstillet ved hydrolyse af forbindelsen ifølge eksempel 120 om-

10 sat med eddikesyreanhydrid til opnåelse af 4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. $>300^{\circ}\text{C}$ efter omkrystallisering fra N,N-dimethylformamid.

15 Analyse for $C_{12}H_{11}N_3O_2$:

beregnet: %C 62,9; %H 4,8; %N 18,7;

fundet: %C 62,7; %H 4,7; %N 18,3.

20 EKSEMPEL 138

En blanding af 2,2 g (0,0115 mol) 3,4-diamin-6-fluor-2-methylquinolin (fra eksempel 43) og 50 ml 95%'s myresyre blev opvarmet ved tilbagesvalingstemperatur i 2 timer og

25 blev derpå indampet. 100 ml vand blev sat til resten, og blandingen blev gjort basisk med 50%'s vandig natriumhydroxidopløsning til pH 9-10. Det dannede bundfald blev fraskilt ved filtrering og vasket med vand. Omkrystallisering fra ethanol gav et hvidt fast stof 8-fluor-4-

30 methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-hydrat, smp. $>250^{\circ}\text{C}$.

Analyse for $C_{11}H_8FN_3 \cdot H_2O$:

beregnet: %C 60,3; %H 4,6; %N 19,2;

35 fundet: %C 60,1; %H 4,7; %N 18,5.

EKSEMPEL 139

Under anvendelse af metoden fra eksempel 138 blev 3-amino-4-(2,3-dihydroxypropylamino)-6-fluor-2-methylquinolin (fra eksempel 42) omsat med myresyre til opnåelse af 1-(2,3-dihydroxypropyl)-8-fluor-4-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-hydrat, smp. 237-239 °C.

Analyse for $C_{14}H_{14}FN_3O_2 \cdot H_2O$:

10

beregnet: %C 57,3; %H 5,5; %N 14,3;

fundet: %C 57,6; %H 5,4; %N 14,4.

EKSEMPEL 140

15

Under anvendelse af metoden fra eksempel 138 blev 3-amino-4-benzylamino-6-fluor-2-methylquinolin (fra eksempel 45) omsat med myresyre til opnåelse af 1-benzyl-8-fluor-4-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-hydrat, smp. 178-181 °C.

20

Analyse for $C_{18}H_{14}FN_3 \cdot O,25H_2O$:

beregnet: %C 73,1; %H 4,9; %N 14,2;

25

fundet: %C 73,0; %H 4,7; %N 14,3.

EKSEMPEL 141

30

Under anvendelse af metoden fra eksempel 138 blev 3-amino-6-fluor-2-methyl-4-methylaminoquinolin (fra eksempel 44) omsat med myresyre til opnåelse af 1,4-dimethyl-8-fluor-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 184-186 °C.

Analyse for $C_{12}H_{10}FN_3$:

35

beregnet: %C 67,0; %H 4,7; %N 19,5;

fundet: %C 66,6; %H 4,4; %N 19,7.

EKSEMPEL 142

Under anvendelse af metoden fra eksempel 138 blev 3-amino-4-[2-(N,N-dimethylamino)ethylamino]quinolin (fra eksempel 46) omsat med myresyre til opnåelse af 1-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin. Produktet blev opløst i ethanol, og hydrogenchlorid blev boblet ned i opløsningen. Bundfaldet blev fraskilt ved filtrering, vasket med ethanol og omkrystalliseret fra ethanol. Produktet var 1-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-trihydrochlorid-hydrat, smp. >250 °C.

Analyse for $C_{14}H_{16}N_4 \cdot 3HCl \cdot H_2O$:

beregnet: %C 45,8; %H 5,5; %N 15,3;

fundet: %C 46,0; %H 5,2; %N 15,5.

EKSEMPEL 143

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 1 blev 4-chlor-3-nitroquinolin omsat med 4-aminophenyleddikesyre i N,N-dimethylformamid i nærværelse af triethylamin til opnåelse af N-(3-nitro-4-quinolinyl)-4-aminophenyleddikesyre. Denne syre blev reduceret under anvendelse af metoden ifølge eksempel 26 til opnåelse af N-(3-amino-4-quinolinyl)-4-aminophenyleddikesyre. Denne diamin blev derpå omsat med myresyre under anvendelse af metoden ifølge eksempel 136 til opnåelse af 1-(4-carboxymethylphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin. Omkrystallisation fra methanol gav et fast stof med smp. 236-240 °C.

Analyse for $C_{18}H_{13}N_3O_2$:

beregnet: %C 71,3; %H 4,3; %N 13,9;

fundet: %C 70,8; %H 4,3; %N 13,7.

EKSEMPEL 144

En blanding af 4,5 g (0,020 mol) 3-amino-6-methyl-4-(methy-
thylamino)quinolin-hydrochlorid (fra eksempel 32), 3,8 g
5 (0,050 mol) glycolsyre og 75 ml 4 N saltsyre blev opvar-
met under tilbagesvaling i 2 timer. Opløsningen blev af-
kølet, og 50%'s vandig natriumhydroxid blev derpå tilsat
for at gøre opløsningen let basisk. Bundfaldet blev fra-
skilt ved filtrering og vasket med vand. Det faste stof
10 blev genopløst i fortyndet saltsyre og genudfældet med
ammoniumhydroxid til opnåelse af 1,8-dimethyl-2-hydroxy-
methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-hydrochloridhydrat.

Analyse for $C_{13}H_{13}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$:

15

beregnet: %C 55,4; %H 5,7; %N 14,9;

fundet: %C 55,2; %H 5,6; %N 15,5.

EKSEMPEL 145

20

En blanding af 4,5 g (0,0201 mol) 3-amino-6-methyl-4-
(methylamino)quinolin-hydrochlorid (fra eksempel 32), 9,1
g (0,080 mol) trifluoreddikesyre og 100 ml 4 N saltsyre
blev opvarmet ved tilbagesvalingstemperaturen i 3 timer.
25 Opløsningen blev afkølet og gjort basisk med ammonium-
hydroxid. Bundfaldet blev fraskilt ved filtrering og
vasket med vand. Omkrystallisering fra isopropanol gav
1,8-dimethyl-2-trifluormethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
smp. 220-223 °C.

30

Analyse for $C_{13}H_{10}F_3N_3$:

beregnet: %C 58,9; %H 3,8; %N 15,8;

fundet: %C 58,6; %H 3,7; %N 16,2.

35

EKSEMPEL 146

Under anvendelse af metoden fra eksempel 145 blev 3,4-di-
aminoquinolin (fra eksempel 39) omsat med trifluor-
5 eddikesyre til opnåelse af 2-trifluormethyl-1H-imidazo-
[4,5-c]quinolin, smp. 252-254 °C.

Analyse for $C_{11}H_6F_3N_3$:

10 beregnet: %C 55,7; %H 2,5; %N 17,7;
fundet: %C 55,3; %H 2,3; %N 18,2

EKSEMPEL 147

15 Til en opløsning af 6,6 g (0,041 mol) 3,4-diaminoquinolin
(fra eksempel 39), 2,0 ml iseddikesyre, 35 ml ethanol og
35 ml vand blev der sat 9,3 g (0,045 mol) N-carbomethoxy-
5-methylisothiourinstof, og blandingen blev opvarmet
under tilbagesvaling i 2 timer. Inddampning gav en rest,
20 som blev suspenderet i ethanol, fraskilt ved filtrering
og vasket med vand. Omkrystallisering fra ethanol gav
methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-carbamat-hydrat, smp.
>250 °C.

25 Analyse for $C_{12}H_{10}N_4O_2 \cdot 0,75H_2O$:

beregnet: %C 56,4; %H 4,5; %N 21,9;
fundet: %C 56,1; %H 4,4; %N 22,4.

30 EKSEMPEL 148

En blanding af 5,8 g (0,026 mol) 3-amino-6-methyl-4-
(methylamino)quinolin (hvoraf hydrochloridet blev opnået
i eksempel 32), 4,1 g (0,040 mol) 4-aminosmørsyre og 100
35 ml 4 N saltsyre blev opvarmet ved tilbagesvalingstempe-
raturen i ca. 65 timer. Opløsningen blev afkølet og for-
tyndet til et totalvolumen på 500 ml med isopropanol.

Bundfaldet blev fraskilt ved filtrering og derpå omkrystalliseret fra vandig isopropanol til opnåelse af gule krystaller af 2-(3-aminopropyl)-1,8-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-dihydrochlorid, smp. >300 °C.

5

Analyse for $C_{15}H_{18}N_4 \cdot 2HCl$:

beregnet: %C 55,0; %H 6,2; %N 17,1;

fundet: %C 54,3; %H 6,2; %N 17,1.

10

EKSEMPEL 149

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 148 blev 3,4-diaminoquinolin (fra eksempel 39) omsat med iseddikesyre til opnåelse af 2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin som et hvidt fast stof, smp. for den rå forbindelse 119-123 °C.

15

EKSEMPEL 150

Under anvendelse af metoden fra eksempel 148 blev 3-amino-4-(methylamino)quinolin (hvoraf hydrochloridet blev opnået i eksempel 27) omsat med isosmørsyre til opnåelse af 2-isopropyl-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin. Det rå produkt blev opløst i ethylacetat, og et overskud af koncentreret saltsyre blev tilsat. Bundfaldet blev fraskilt ved filtrering og omkrystallisering fra ethanol til opnåelse af 2-isopropyl-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolinhydrochlorid, smp. 260-263 °C. Dette salt blev suspenderet i vand, og blandingen blev gjort basisk (pH 8-10) med 50%'s vandig natriumhydroxid. Det faste stof blev fraskilt ved filtrering, vasket med vand og omkrystalliseret fra hexan til opnåelse af den frie base som hydratet, smp. 76-81 °C.

25

30

35

Analyse for $C_{14}H_{15}N_3 \cdot O, 25H_2O$:

beregnet: %C 73,2; %H 6,8; %N 18,3;

fundet: %C 73,0; %H 7,0; %N 18,4.

5

EKSEMPEL 151

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 74 blev 1,4-dimethyl-8-fluor-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 141) omsat med hydrogenperoxid til opnåelse af 1,4-dimethyl-8-fluor-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid, smp. 245-248 °C.

15

Analyse for $C_{12}H_{10}FN_3O$:

beregnet: %C 62,3; %H 4,4; %N 18,2;

fundet: %C 62,7; %H 4,3; %N 18,3.

EKSEMPEL 152

20

En blanding af 2,0 g (0,0068 mol) 1-benzyl-4-chlor-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 100) og 25 ml morpholin blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 time. Opløsningen blev indampet, og 30 ml vand blev sat til resten. Det faste stof, som ikke opløstes, blev fraskilt ved filtrering, vasket med vand og omkrystalliseret fra ethanol. Det opnåede produkt var 1-benzyl-4-(4-morpholino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-hydrat, smp. 160-162 °C.

30 Analyse for $C_{21}H_{20}N_4O \cdot O, 25H_2O$:

beregnet: %C 72,3; %H 5,9; %N 16,1;

fundet: %C 72,1; %H 5,8; %N 16,0.

35

Under anvendelse af den almene metode, der er eksemplificeret i eksempel 152 og startende med morpholin og det i det følgende angivne mellemprodukt med formlen IX frem-

stilledes de i tabel VI angivne forbindelser ifølge opfindelsen med formlen X.

TABEL VI

5	Eks. nr.	Mellemprodukt med formlen IX (eksempel nr.)	Produkt med formlen X (smp. i °C)
10	153	115	1-methyl-4-(4-morpholino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (207-209)
15	154	103	1,8-dimethyl-4-(4-morpholino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (250-256)

EKSEMPEL 155

20 En blanding af 40%'s vandig methylamin (25 ml) og 5,0 g (0,023 mol) 4-chlor-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 115) blev anbragt i en trykreaktor af metal og opvarmet ved 112 °C i ca. 16 timer. Efter afkøling blev det faste stof fraskilt ved filtrering, vasket med
25 vand, tørret og omkrystalliseret fra ethanol til opnåelse af N,1-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin, smp. 216-218 °C.

Analyse for $C_{12}H_{12}N_4$:

30

beregnet: %C 67,9; %H 5,7; %N 26,4;
fundet: %C 67,9; %H 5,6; %N 26,4.

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 155 fremstilledes følgende forbindelser:
35

EKSEMPEL 156

N,N-1-trimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin (smp. 162-164 °C).

5

EKSEMPEL 157

1-(2,3-dihydroxypropyl)-N-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin (smp. 201-203 °C).

10

EKSEMPEL 158

En blanding af 3,6 g (0,0116 mol) 4-chlor-1-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 110), 25,1 g (0,116 mol) 25%'s natriummethoxid i methanol og 50 ml methanol blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 time. Inddampning gav en rest, som blev fortyndet med 75 ml vand. Bundfaldet blev fraskilt ved filtrering, vasket med vand og omkrystalliseret fra ethanol til opnåelse af 4-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 180-182 °C.

20

Analyse for $C_{18}H_{15}N_3O_2$:

25

beregnet: %C 70,8; %H 5,0; %N 13,8;

fundet: %C 70,6; %H 5,0; %N 13,9.

EKSEMPEL 159

Under anvendelse af metoden fra eksempel 158 blev 4-chlor-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 115) omsat med natriummethoxid til opnåelse af 4-methoxy-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, der har et smeltepunkt efter omkrystallisering fra ethylacetat på 160-162 °C.

35

Analyse for $C_{12}H_{11}N_3O$:

beregnet: %C 67,6; %H 5,2; %N 19,7;

fundet: %C 67,3; %H 5,0; %N 19,8

5

EKSEMPEL 160

Under anvendelse af metoden fra eksempel 158 blev 4-chlor-1-(2,3-dihydroxypropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin
10 (fra eksempel 125, del D) omsat med natriummethoxid til opnåelse af 1-(2,3-dihydroxypropyl)-4-methoxy-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 214-216 °C efter omkrystallisering fra isopropanol.

15 Analyse for $C_{14}H_{15}N_3O_3$:

beregnet: %C 61,5; %H 5,5; %N 15,4;

fundet: %C 61,3; %H 5,5; %N 15,4.

20

EKSEMPEL 161

Til en blanding af 24,75 g (0,1145 mol) 25%'s natriummethoxid i methanol og 100 ml ethanol blev der sat 8,5 g (0,1374 mol) ethanthiol efterfulgt af tilsætning af 5,0 g
25 (0,0229 mol) 4-chlor-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 115). Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 time og blev derpå inddampet. Vand blev sat til resten, og det opnåede faste stof blev fraskilt ved filtrering og vasket med vand. Omkrystallisering fra
30 ethylacetat gav gule krystaller af 4-ethylthio-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 112-115 °C.

Analyse for $C_{13}H_{13}N_3S$:

35

beregnet: %C 64,2; %H 5,4; %N 17,3;

fundet: %C 64,4; %H 5,3; %N 17,6.

EKSEMPEL 162

Under anvendelse af den almene procedure ifølge eksempel 161 og thiophenol i stedet for ethanthiol blev 4-chlor-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 115) overført i 1-methyl-4-phenylthio-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 213-215 °C efter omkrystallisering fra ethylacetat.

Analyse for $C_{17}H_{13}N_3S$:

10

beregnet: %C 70,1; %H 4,5; %N 14,4;

fundet: %C 69,8; %H 4,3; %N 14,7.

EKSEMPEL 163

15

Til en opløsning af 4,4 g (0,071 mol) 1-isobutyl-2-mercapto-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 165, del B i det følgende) i 45 ml methanol blev der sat 4,1 g (0,0188 mol) 25%'s natriummethoxid i methanol, efterfulgt af 2,4 g (0,0188 mol) benzylchlorid. Opløsningen blev kogt under tilbagesvaling i 0,5 time og derpå indampet. Der blev sat vand til resten, og blandingen blev ekstraheret med dichlormethan. Ekstrakterne blev tørret over natriumchlorid og derpå indampet. Resten blev opløst i diethylether, og opløsningen blev mættet med hydrogenchlorid. Bundfaldet blev fraskilt ved filtrering, vasket med ether og omkrystalliseret fra en blanding af ethanol og diethylether til opnåelse af 2-benzylthio-1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-hydrochlorid, smp. 205-207 °C.

20

25

30

Analyse for $C_{21}H_{21}N_3S \cdot HCl$:

beregnet: %C 65,7; %H 5,8; %N 10,9;

fundet: %C 65,4; %H 5,6; %N 10,9.

35

EKSEMPEL 164

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 163 blev 2-mercapto-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 166 i det følgende) omsat med benzylchlorid til opnåelse af 2-benzylthio-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin. Omkrystallisation fra isopropanol efterfulgt af ethanol gav et fast produkt med smp. 160-163 °C.

10 Analyse for $C_{18}H_{15}N_3S$:

beregnet: %C 70,8; %H 5,0; %N 13,8;

fundet: %C 70,3; %H 4,7; %N 13,7.

15 EKSEMPEL 165

Del A

20 Til en opløsning af 15,0 g (0,0612 mol) 4-isobutylamino-3-nitroquinolin (fra eksempel 1) i ethanol blev der sat ca. 0,5 g 5%'s platin-på-kul, og blandingen blev hydrogenet på et Parr-apparat ved ca. 20 °C. Blandingen blev filtreret til opnåelse af en opløsning af 3-amino-4-(isobutylamino)quinolin.

25

Del B

30 Til en opløsning fra del A blev der sat først 10 ml carbondisulfid og derpå 4,6 g (0,07 mol) 85%'s kaliumhydroxid. Opløsningen blev opvarmet på et dampbad i 2 timer og indampet til næsten tørhed. Resten blev opløst i vand, opløsningen blev syret til pH 5-6 med iseddikesyre og bundfaldet fraskilt ved filtrering og vasket med vand. Omkrystallisering fra ethanol gav gult 1-isobutyl-2-mercapto-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. >300 °C.

35

Analyse for $C_{14}H_{15}N_3S$:

beregnet: %C 65,3; %H 5,9; %N 16,3;

fundet: %C 64,8; %H 5,7; %N 16,3.

5

EKSEMPEL 166

Under anvendelse af metoden fra eksempel 165 blev 4-amino-3-nitroquinolin (fra eksempel 2) overført i 2-mercapto-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin.

10

EKSEMPEL 167

Del A

15

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 49 blev 3-amino-4-(benzylamino)quinolin (fra eksempel 128, del B) omsat med triethylorthoacetat og eddikesyre til opnåelse af 1-benzyl-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-hydrat, smp. 145-147 °C.

20

Analyse for $C_{18}H_{15}N_3 \cdot 2,25H_2O$:

beregnet: %C 68,9; %H 6,3; %N 13,4;

25

fundet: %C 69,2; %H 6,0; %N 13,4.

Del B

Ved at anvende metoden ifølge eksempel 74 blev 1-benzyl-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin overført til 1-benzyl-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid-hydrat, smp. 193-196 °C.

30

Analyse for $C_{18}H_{13}N_3O \cdot 2,25H_2O$:

35

beregnet: %C 65,6; %H 6,0; %N 12,7;

fundet: %C 65,4; %H 5,7; %N 12,7.

EKSEMPEL 168

Til en opløsning af 5,7 g (0,30 mol) 3-hydroxy-4-nitro-quinolin i 50 ml N,N-dimethylformamid blev der sat 9,3 g
5 (0,60 mol) phosphoroxychlorid. Opløsningen blev opvarmet på et dampbad i 5 minutter og derpå under omrøring udhældt i 200 ml 40%'s vandig methylamin. Blandingen blev opvarmet på et dampbad i 15 minutter og derpå fortyndet med 200 ml vand. Det faste stof blev fraskilt ved filtre-
10 ring og derpå opløst i fortyndet saltsyre. Opløsningen blev filtreret og filtratet gjort basisk med ammoniumhydroxid. Det faste bundfald blev fraskilt ved filtrering, vasket med vand og tørret til opnåelse af et gult fast stof 4-methylamino-3-nitroquinolin, smp. 167-171 °C.

15

EKSEMPEL 169

Til en opløsning af 4,8 g (0,0311 mol) phosphoroxychlorid i 20 ml N,N-dimethylformamid blev der i små portioner sat
20 5,0 g (0,207 mol) 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid. Opløsningen blev omrørt i 15 minutter ved 20 °C og derpå opvarmet på et dampbad i 15 minutter. Opløsningen blev afkølet til 20 °C og derpå udhældt i omrørt is. Opløsningen blev gjort basisk til pH 8 med koncentreret
25 ammoniumhydroxid. Det gule faste bundfald blev fraskilt ved filtrering, vasket i sekvenser med vand og diethylether og tørret til opnåelse af 4-chlor-1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-hydrat, smp. 103-107 °C. OmkrySTALLISATION to gange fra ethylacetat med tørring gav 4-
30 chlor-1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 135-137 °C.

Analyse for $C_{14}H_{14}ClN_3$:

35 beregnet: %C 64,7; %H 5,4; %N 16,2;
fundet: %C 64,6; %H 5,5; %N 16,1.

EKSEMPEL 170

Under anvendelse af metoden fra eksempel 49 blev 3-amino-4-[2-(phenyl)ethylamino]quinolin (fra eksempel 131, del B) omsat med triethylorthoacetat og eddikesyre til opnåelse af 2-methyl-1-[2-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin.

EKSEMPEL 171

10

Under anvendelse af metoden fra eksempel 158 blev 4-chlor-1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 97) omsat med natriummethoxid til opnåelse af 1-isobutyl-4-methoxy-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 111-114 °C efter omkrystallisationer i sekvenser med vandig ethanol og diethylether.

15

Analyse for $C_{15}H_{17}N_3O$:

20

beregnet: %C 70,6; %H 6,7; %N 16,5;

fundet: %C 70,6; %H 6,7; %N 16,5.

EKSEMPEL 172

25

Under anvendelse af metoden fra eksempel 134 blev 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (fra eksempel 74) omsat med eddikesyreanhydrid til opnåelse af 4-hydroxy-1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. >300 °C efter omkrystallisation fra N,N-dimethylformamid.

30

Analyse for $C_{14}H_{15}N_3O$:

beregnet: %C 69,7; %H 6,3; %N 17,4;

fundet: %C 69,8; %H 6,4; %N 17,6.

35

EKSEMPEL 173Del A

- 5 Under anvendelse af metoden fra eksempel 26 blev 4-(4-chlorbenzylamino)-3-nitroquinolin (fra eksempel 23) reduceret til 3-amino-4-(4-chlorbenzylamino)quinolin.

Del B

- 10 Produktet fra del A blev omsat med triethylorthoacetat og eddikesyre under anvendelse af metoden ifølge eksempel 49 til opnåelse af 1-(4-chlorbenzyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 183-185 °C.

15

EKSEMPEL 174

- Under anvendelse af den generelle metode, der er eksemplificeret i eksempel 152, blev 4-chlor-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 115) omsat med n-butylamin til opnåelse af N-butyl-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin, smp. 98-100 °C.

25

EKSEMPEL 175Fremstilling af en forbindelse med formlen II

- En blanding af 4,0 g (0,0154 mol) 4-chlor-1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 97) og 25 ml koncentreret ammoniumhydroxid blev anbragt i en metalbombe og opvarmet ved 150 °C i ca. 16 timer. Efter afkøling blev det faste stof fraskilt ved filtrering, vasket med vand og omkrystalliseret fra ethanol til opnåelse af hvide krystaller af 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin, smp. 288-291 °C. Omkrystallisation fra N,N-dimethylformamid foretrækkes.

Analyse for $C_{14}H_{16}N_4$:

beregnet: %C 70,0; %H 6,7; %N 23,3;

fundet: %C 69,3; %H 6,6; %N 23,2.

5

EKSEMPEL 176

Alternativ fremstilling af en forbindelse med formel II

10 En blanding af 2,0 g (0,00863 mol) 4-chlor-1,2-dimethyl-
1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 98) og 30 ml
15 15% ammoniak i methanol blev opvarmet i en stål bombe i
18 timer ved 155 °C. Bomben blev afkølet, og det faste
stof blev fraskilt ved filtrering, vasket med ethanol og
omkrystalliseret fra ethanol til opnåelse af hvide nåle
af 1,2-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin, smp.
288-290 °C.

Analyse for $C_{12}H_{12}N_4$:

20

beregnet: %C 67,9; %H 5,7; %N 26,4;

fundet: %C 67,6; %H 5,4; %N 26,3.

25 Under anvendelse af den almene metode eksemplificeret i
eksemplerne 175 og 176 fremstilledes forbindelser ifølge
opfindelsen med formlen II som vist i tabel VII.

30

35

TABEL VII

	<u>Eks. nr.</u>	<u>Mellemprodukt med formlen XI (eksempel nr.)</u>	<u>Produkt med formlen II (smp. i °C)</u>
5	177	103	1,8-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]- quinolin-4-amin (305-309)
10	178	125, del D	1-(2,3-dihydroxypropyl)-1H-imidazo- [4,5-c]quinolin-4-amin (228-230)
	179	104	1,2,8-trimethyl-1H-imidazo[4,5-c]- quinolin-4-amin (250)
15	180	106	1-isobutyl-8-methyl-1H-imidazo[4,5- c]quinolin-4-amin-hydrat (206-208)
20	181	115	1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin- 4-amin (270-272)
	182	109	1-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin- 4-amin (278-280)
25	183	110	1-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5- c]quinolin-4-amin (286-288)
	184	112	1-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1H-imid- azo[4,5-c]quinolin-4-amin (263-265)
30	185	111	1-(4-fluorphenyl)-2-methyl-1H-imid- azo[4,5-c]quinolin-4-amin (296-299)
35	186	113	1-(4-fluorphenyl)-1H-imidazo[4,5- -c]quinolin-4-amin (290-293)

TABEL VII (fortsat)

	Eks. nr.	Mellemprodukt med formlen XI (eksempel nr.)	Produkt med formlen II (smp. i °C)
5	187	99	8-chlor-1,2-dimethyl-1H-imidazo- [4,5-c]quinolin-4-amin (283-286)
10	188	108	7-chlor-1-isobutyl-1H-imidazo[4,5- c]quinolin-amin-hydrat (211-214)
	189	117	1-isobutyl-2-methyl-1H-imidazo[4,5- c]quinolin-4-amin (200-202)
15	190	118	1,2-dimethyl-8-fluor-1H-imidazo- [4,5-c]quinolin-4-amin-hydrat (262-264)
20	<u>EKSEMPEL 191</u>		
	En blanding af 1,3 g (0,0037 mol) 1-(2-benzoyloxyethyl)- 4-chlor-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 121) i 60 ml methanol blev mættet med ca. 10 g gasformig ammoniak.		
25	Blandingen blev opvarmet ved 150 °C i en stålbombe i 10 timer. Blandingen blev indampet, og resten blev opsamlet i diethylether og filtreret. Det opnåede faste stof blev opslæmmet i methanolisk saltsyre til opnåelse af et off- white fast stof 1-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]-		
30	quinolin-4-amin-hydrochlorid-hydrat, smp. >250 °C.		
	Analyse for $C_{12}H_{12}N_4O \cdot HCl \cdot 1,25H_2O$:		
	beregnet: %C 50,2; %H 5,4; %N 19,5;		
35	fundet: %C 50,2; %H 5,2; %N 19,1.		

EKSEMPEL 192

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 176 blev 1-benzyl-4-chlor-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 100) omsat med ammoniak til opnåelse af et hvidt fast stof 1-benzyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin efter omkrystallisation fra N,N-dimethylformamid, smp. 257-259 °C.

10 Analyse for $C_{17}H_{14}N_4$:

 beregnet: %C 74,4; %H 5,1; %N 20,4;

 fundet: %C 74,3; %H 5,4; %N 20,5.

15 EKSEMPEL 193

Under anvendelse af metoden fra eksempel 176 blev 4-chlor-1-cyclohexylmethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 101) amineret til opnåelse af fast 1-cyclohexylmethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin-hydrat.

 Analyse for $C_{17}H_{22}N_4 \cdot H_2O$:

 beregnet: %C 68,4; %H 7,4; %N 18,8;

25 fundet: %C 68,2; %H 7,4; %N 18,5.

EKSEMPEL 194

Under anvendelse af metoden fra eksempel 176 blev 1-benzyl-4-chlor-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 116) amineret til opnåelse af 1-benzyl-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin, smp. 279-282 °C efter omkrystallisation fra N,N-dimethylformamid.

Analyse for $C_{14}H_{16}N_4$:

beregnet: %C 75,0; %H 5,6; %N 19,4;

fundet: %C 74,5; %H 5,5; %N 19,5.

5

EKSEMPEL 195

En blanding af 4,0 g (0,016 mol) 4-chlor-1-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 122) og 30 ml 10%'s ammoniak i methanol opvarmet i en stålbombe i 12 timer ved 150 °C. Det resulterende faste stof blev skilt fra den afkølede blanding ved filtrering og blev vasket i sekvenser med vand og methanol. Det lufttørrede faste stof blev omkrystalliseret fra N,N-dimethylformamid til opnåelse af et hvidt fast stof 1-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin, smp. 260-262 °C.

15

Analyse for $C_{12}H_{12}N_4O$:

20 beregnet: %C 63,1; %H 5,3; %N 24,5;

fundet: %C 63,0; %H 5,2; %N 24,3.

EKSEMPEL 196

25 Alternativ fremstilling af en forbindelse med formlen II

En blanding af 6,0 g (0,023 mol) 4-chlor-1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (fra eksempel 97) og 30 ml 20%'s ammoniak i methanol blev opvarmet i en stålbombe i 18 timer ved 150 °C. Bomben blev afkølet, og det faste stof blev fraskilt ved filtrering, vasket med methanol og omkrystalliseret fra N,N-dimethylformamid til opnåelse af 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin, smp. 292-294 °C.

35

Analyse for $C_{14}H_{16}N_4$:

beregnet: %C 70,0; %H 6,7; %N 23,3;

fundet: %C 69,9; %H 6,7; %N 23,6.

5

EKSEMPEL 197

Trin (1)

- 10 Til en opløsning af 22,5 g (0,0823 mol) 4-(n-hexyl)amino-3-nitroquinolin i 300 ml toluen blev der sat ca. 1,0 g 5%'s platin-på-kul, og blandingen blev hydrogenet på et Parr-apparat i 1,5 timer. Filtrering efterfulgt af ind-
- 15 dampning i vakuum gav en rest af 3-amino-4-(n-hexyl)aminoquinolin i form af et orangefarvet fast stof. Tyndtlagschromatografisk analyse af produktet på silicagel under eluering med methanol viste en plet ved $R_f = 0,73$ og et spor ved $R_f = 0,35$.

20 Trin (2)

- Det rå reaktionsprodukt fra trin (1) blev blandet med 17,1 g (0,1152 mol) triethylorthoformiat, og blandingen blev opvarmet ved 130 °C i 2,5 timer. Inddampning gav en
- 25 rest, som blev analyseret ved tyndtlagschromatografi på en silicagelplade under eluering med methanol. Der blev iagttaget en plet ved $R_f = 0,8$. En lille prøve af resten blev omkrystalliseret én gang fra diethylether til opnåelse af fast 1-(n-hexyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin,
- 30 smp. 75-77 °C.

Analyse for $C_{16}H_{19}N_3$:

beregnet: %C 75,85; %H 7,55; %N 16,6;

- 35 fundet: %C 75,7; %H 7,7; %N 16,7.

Trin (3)

Det rå reaktionsprodukt fra trin (2) blev fortyndet med 125 ml iseddikesyre og 14,0 g (0,1235 mol) 30%'s hydrogenperoxid, og blandingen blev opvarmet ved en badtemperatur på 70 °C i 22 timer. Iseddikesyren blev fjernet ved tilsætning af heptan efterfulgt af en azeotrop destillation. Resten blev fortyndet og neutraliseret med mættet natriumbicarbonatopløsning. Det opnåede faste stof blev fraskilt ved filtrering, vasket med vand, opslåmmet i diethylether, fraskilt ved filtrering og tørret. Omkrystallisation fra ethylacetat gav 11,8 g fast 1-(n-hexyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid, smp. 153-158 °C.

15 Trin (4)

Til en blanding af 6,1 ml (0,0657 mol) phosphoroxychlorid og 80 ml N,N-dimethylformamid blev der gradvis under afkøling til 10-20 °C sat 11,8 g (0,0438 mol) 1-(n-hexyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid. Opløsningen fik lov at henstå ved 20 °C i 15 minutter og blev derpå opvarmet på et dampbad i 30 minutter. Opløsningen blev afkølet og udhældt over is under omrøring. Til blandingen blev der sat koncentreret ammoniumhydroxid til indstilling af pH til 8-9. Det faste stof blev fraskilt ved filtrering, vasket i sekvenser med vand og diethylether og tørret. Omkrystallisation af en lille smule af produktet fra 1:1 ethylacetat:hexan gav et hvidt fast stof 4-chlor-1-(n-hexyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 106-108 °C.

30

Analyse for $C_{16}H_{18}ClN_3$:

beregnet: %C 66,8; %H 6,3; %N 14,6;

fundet: %C 66,8; %H 6,1; %N 14,4.

35

Trin (5)

En blanding af 8,9 g (0,0308 mol) 4-chlor-1-(n-hexyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin og 75 ml 20% ammoniak i methanol blev anbragt i en metalbombe og opvarmet ved 150 °C i ca. 8 timer. Efter afkøling blev det faste stof fraskilt ved filtrering, vasket med methanol og omkrystalliseret fra ethanol. Produktet var et hvidt fast stof, 1-(n-hexyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin, smp. 189-191 °C.

Analyse for $C_{16}H_{20}N_4$:

beregnet: %C 71,6; %H 7,5; %N 20,9;
fundet: %C 71,4; %H 7,4; %N 21,0.

Under anvendelse af metoden fra eksempel 1 og/eller 2 og startende med de anførte substituerede quinoliner og primære aminer fremstilledes følgende forbindelser med formelen V (tabel VIII).

TABEL VIII

<u>Eks. nr.</u>	<u>Quinolinudgangsmateriale med formlen IV</u>	<u>Primær amin (udgangsmateriale)</u>	<u>Mellemprodukt med formlen V (smp. i °C)</u>
198	4-chlor-3-nitroquinolin	4-chlorbenzylamin	4-(4-chlorbenzylamino)-3-nitroquinolin (175-177)
199	4-chlor-3-nitroquinolin	n-octylamin	4-(n-octylamino)-3-nitroquinolin (50-52)
200	4-chlor-3-nitroquinolin	1-(phenyl)ethylamin	4-[1-(phenyl)ethylamino]-3-nitro- quinolin (138-141)
201	4-chlor-3-nitroquinolin	1,3-dimethylbutylamin	4-(1,3-dimethylbutylamino)-3-nitro- quinolin (66-68)
202	4-chlor-6,7-dimethoxy-3- nitroquinolin	isobutylamin	6,7-dimethoxy-4-isobutylamino-3-nitro- quinolin

EKSEMPEL 203

Under anvendelse af metoden fra eksempel 197, trin (1),
blev 6,7-dimethoxy-4-isobutylamino-3-nitroquinolin redu-
ceret til 3-amino-6,7-dimethoxy-4-isobutylaminoquinolin,
smp. 159-161 °C.

Under anvendelse af metoden fra eksempel 197, trin (1),
blev forskellige mellemprodukter med formlen V reduceret
til 3-aminoquinoliner med formlen VI. Disse mellem-
produkter med formlen VI (sædvanligvis rå) blev ring-
sluttet under anvendelse af metoden ifølge eksempel 197,
trin (2), til opnåelse af mellemprodukterne med formlen
VII som vist i tabel IX.

15

20

25

30

35

TABEL IX

Eks. nr.	Mellemprodukt med formlen V (eksempel)	Mellemprodukt med formlen VI	Orthoester	Mellemprodukt med formlen VII (smp. i °C)
204	198	3-amino-4-(4'-chlorbenzyl-amino)quinolin	triethyl-orthoacetat	1-(4-chlorbenzyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (178-180)
205	197, trin (2)	3-amino-4-(n-hexylamino)-quinolin	triethyl-orthoacetat	1-(n-hexyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (88-90)
206	2	3-amino-4-(methylamino)-quinolin	triethyl-butyrat	2-isobutyl-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (125-127)
207	199	3-amino-4-(n-octylamino)-quinolin	triethyl-orthoformiat	1-(n-octyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (ikke bestemt)
208	1	1-amino-4-(isobutylamino)-quinolin	triethyl-butyrat	1,2-diisobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (93-95)
209	131, del B	3-amino-4-[2-(phenyl)ethyl-amino]quinolin	triethyl-butyrat	2-isobutyl-1-[2-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (92-94)

DK 164452 B

TABEL IX (fortsat)

Eks. nr.	Mellemprodukt med formlen V (eksempel)	Mellemprodukt med formlen VI	Orthoester	Mellemprodukt med formlen VII (smp. i °C)
210	200	3-amino-4-[1-(phenyl)ethyl- amino]quinolin	triethyl- orthoformiat	1-[1-(phenyl)ethyl]-1H-imid- azo[4,5-c]quinolin (172-174)
211	201	3-amino-4-(1,3-dimethyl- butylamino)quinolin	triethyl- orthoformiat	1-(1,3-dimethylbutyl)-1H- imidazo[4,5-c]quinolin (83-85)
212	203	3-amino-6,7-dimethoxy-4- (isobutylamino)quinolin	triethyl- orthoformiat (nogle få drå- ber myresyre)	7,8-dimethoxy-1-isobutyl-1H- imidazo[4,5-c]quinolin (163-165)

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 197, trin (3), fremstilledes de mellemprodukter med formlen VIII, der er vist i tabel X.

5

10

15

20

25

30

35

TABEL X

Eks. nr.	Mellemprodukt med formlen VII (eksempel nr.)	Mellemprodukt med formlen VIII (smp. i °C)
213	204	1-(4-chlorbenzyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (251-253)
214	67	1-(n-butyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (161-163)
215	205	1-(n-hexyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (138-148 rå)
216	206	2-isobutyl-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (202-204)
217	207	1-(n-octyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (86-90)
218	208	1,2-diisobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (153-156)
219	209	2-isobutyl-1-[2-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (158-160)
220	210	1-[1-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (ikke bestemt), gult fast stof, tilfredsstillende elementaranalyse
221	211	1-(1,3-dimethylbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (ikke bestemt), lyst orange fast stof
222	212	7,8-dimethoxy-1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid (ikke bestemt)

DK 164452 B

Under anvendelse af metoden ifølge eksempel 197, trin (4), fremstilledes mellemprodukter med formlen IX som vist i tabel XI.

5

10

15

20

25

30

35

TABEL XI

Eks. nr.	Mellemprodukt med formelen VIII (eksempel nr.)	Mellemprodukt med formelen IX (smp. i °C)
223	91	4-chlor-2-methyl-1-[2-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (138-140)
224	213	1-(4-chlorbenzyl)-4-chlor-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (240-242)
225	214	1-(n-butyl)-4-chlor-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (122-124)
226	215	4-chlor-1-(n-hexyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (119-121)
227	216	4-chlor-2-isobutyl-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (158-160)
228	217	4-chlor-1-(n-octyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (86-90)
229	218	4-chlor-1,2-diisobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (137-139)
230	219	4-chlor-2-isobutyl-1-[2-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (151-153)
231	220	4-chlor-1-[1-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (ikke bestemt), hvidt fast stof, tilfredsstillende elementaranalyse

TABEL XI (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>Mellemprodukt med formelen VIII (eksempel nr.)</u>	<u>Mellemprodukt med formelen IX (smp. i °C)</u>
232	211	4-chlor-1-(1,3-dimethylbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (111-114)
233	212	4-chlor-7,8-dimethoxy-1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin (185-188)

Under anvendelse af den almene metode, der er eksemplificeret i eksempel 197, trin (5), fremstilledes forbindelser ifølge opfindelsen med formlen II som vist i tabel XII.

5

10

15

20

25

30

35

TABEL XII

Eks. nr.	Mellemprodukt med formelen IX (eksempel nr.)	Produkt med formelen II (smp. i °C)
234	102	1-ethyl-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin (274-276)
235	223	2-methyl-1-[2-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin (188-190)
236	224	1-(4-chlorbenzyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin (300)
237	225	1-(n-butyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin (274-276)
238	114	1-[2-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin (199-201)
239	226	1-(n-hexyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin (189-191)
240	227	2-isobutyl-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin (222-224)
241	228	1-(n-octyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin (127-129)
242	229	1,2-diisobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin (191-193)
243	230	2-isobutyl-1-[2-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-aminhydrat (232-235)

TABEL XII (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>Mellemprodukt med formlen IX (eksempel nr.)</u>	<u>Produkt med formlen II (smp. i °C)</u>
244	231	1-[1-(phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin (217-221)
245	232	1-(1,3-dimethylbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin (158-161)

EKSEMPEL 246

Til en opløsning af 3,5 g (0,0116 mol) 2-methyl-1-[2-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin i 30 ml ethanol blev der sat 1,2 g (0,0127 mol) methansulfonsyre. Blandingen blev opvarmet på et dampbad i 30 minutter, ethanolen blev fjernet ved indampning i vakuum, resten blev omkrystalliseret fra ethanol. Produktet var et hvidt fast stof, 2-methyl-1-[2-(phenyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin-methansulfonat, smp. 287-289 °C.

Analyse for $C_{19}H_{18}N_4 \cdot CH_3SO_3H$:

beregnet: %C 60,3; %H 5,6; %N 14,1;
fundet : %C 60,1; %H 5,3; %N 14,0.

Andre salte af forbindelser ifølge opfindelsen blev fremstillet ved omsætning af aminen med syrer i ethanol som beskrevet i det foregående:

1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin-hydrochlorid, smp. 300 °C.

1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin-nitratsalt, smp. 260-262 °C (dek.).

1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin-methansulfonat-hydrat, smp. 203-205 °C.

1-n-hexyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin-hydrochlorid, smp. 288-291 °C.

1,2-diisobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin-hydrochlorid-hydrat.

EKSEMPEL 247

5 Til 70 ml eddikesyreanhydrid blev der sat 13,0 g (0,0539 mol) 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid. Opløsningen blev opvarmet på et dampbad i 10 minutter og fik derpå lov at afkøle. Bundfaldet blev fraskilt ved filtrering, vasket med ethanol og tørret. Omkrystallisering fra N,N-dimethylformamid gav 4-hydroxy-1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. >300 °C.

10

Analyse for $C_{14}H_{15}N_3O$:

beregnet: %C 69,7; %H 6,3; %N 17,4;

fundet : %C 69,8; %H 6,4; %N 17,6.

15

EKSEMPEL 248

20 Til en blanding af 0,5 g (0,0021 mol) 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amin og 25 ml 4 N saltsyre blev der sat 2,2 g (0,0315 mol) natriumnitrit. Blandingen blev opvarmet på et dampbad i 0,5 time og fik derpå lov at afkøle. Koncentreret ammoniumhydroxid blev tilsat for at indstille opløsningens pH på 8-9. Bundfaldet blev fraskilt ved filtrering, vasket med vand og tørret. Omkrystallisering fra N,N-dimethylformamid gav et hvidt fast stof, 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-ol, smp. >300 °C. Identiteten af forbindelsen som produktet ifølge eksempel 247 blev bekræftet ved infrarød spektralanalyse og tyndtlagschromatografi på silicagel under eluering med methanol. Elementaranalyse for produktet var i overensstemmelse med den formodede struktur.

30

35

EKSEMPEL 249Trin (A)

5 Til 50,0 g (0,269 mol) 4-hydroxy-3-nitroquinolin i 300 ml
N,N-dimethylformamid i en 500 ml Erlenmeyer-kolbe blev
der gradvis sat 44,3 g (0,2892 mol) phosphoroxychlorid.
Den resulterende blanding blev opvarmet på et dampbad i
ca. 15 minutter og blev derpå udhældt på is under omrø-
10 ring. Efter neutralisering med mættet natriumbicarbonat-
opløsning blev det resulterende lyst-farvede faste stof
fraskilt ved filtrering og vasket i sekvenser med en mæt-
tet natriumbicarbonatopløsning og med vand. Det faste
stof blev opløst i methylenchlorid, og den opnåede opløs-
15 ning blev tørret over natriumchlorid, filtreret og over-
ført i en 2 liter Erlenmeyer-kolbe. Triethylamin (159,6
g, 1,577 mol) blev tilsat på én gang efterfulgt af lang-
som tilsætning af 21,2 g (0,2892 mol) isobutylamin. Efter
tilsætning af isobutylaminen blev blandingen opvarmet på
20 et dampbad i ca. 30 minutter. Methylenchloridet blev
fjernet ved roterende inddampning. Der blev sat vand til
den opnåede rest, hvorpå der blev tilsat koncentreret
saltsyre til opløsning af resten. Opløsningen blev fil-
treret, og filtratet blev bragt til pH 8-9 med koncen-
25 treret ammoniumhydroxid. Det resulterende gule faste stof
blev filtreret, vasket med vand og tørret til opnåelse af
73,4 g rå 4-isobutylamino-3-nitroquinolin, smp. 114-118
°C. Produktet blev yderligere rensat ved omkrystallisa-
tion fra ethanol.

30

Trin (B)

4-isobutylamino-3-nitroquinolin (31,5 g, 0,1284 mol) fra
trin (A) i det foregående blev opløst i 300 ml toluen, og
35 1 g 5%'s platin-på-carbon blev tilsat. Den resulterende
blanding blev hydrogenet på et Parr-apparat i 1,5 ti-
mer. Blandingen blev derpå opvarmet og filtreret. Toluen

blev fjernet fra filtratet ved roterende inddampning til opnåelse af 27,8 g rå 3-amino-4-(isobutylamino)quinolin. Omkrystallisation to gange fra ethylacetat/hexan gav 18,8 g rensset produkt, smp. 98-100 °C.

5

Analyse for $C_{13}H_{17}N_3$:

beregnet: %C 72,5; %H 8,0; %N 19,5;

fundet : %C 73,2; %H 7,8; %N 19,7.

10

Trin (C)

Til 10,0 g (0,0464 mol) 3-amino-4-(isobutylamino)quinolin (fra trin (B) i det foregående) blev der sat 9,0 g (0,0604 mol) triethylorthoformiat, og blandingen blev opvarmet ved 125-130 °C i 3 timer. Blandingen fik derpå lov at afkøle til stuetemperatur, og 30 ml iseddikesyre og 7,9 g (0,0696 mol) 30%'s hydrogenperoxidopløsning blev tilsat. Den resulterende blanding blev opvarmet ved 68-70 °C i et oliebad i ca. 24 timer. Iseddikesyren blev fjernet ved azeotrop destillation under anvendelse af heptan som co-opløsningsmiddel. Mættet natriumbicarbonatopløsning blev sat til resten for at bringe den til neutralitet. Det beige-farvede faste stof, som udfældede, blev frafiltreret, vasket med vand og tørret til opnåelse af 10,0 g rå 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-oxid. Dette faste stof blev opslæmmet i en lille smule kold acetone og blev fraskilt ved filtrering, vasket og tørret til opnåelse af 6,2 g rensset produkt med smp. 205-209 °C.

30

Trin (D)

Til 40 ml kold N,N-dimethylformamid (10-20 °C) blev der langsomt sat 5,9 g (0,0385 mol) phosphoroxychlorid under forsigtig bevægelse, idet blandingens temperatur holdes ved 10-20 °C. 6,2 g (0,0257 mol) 1-isobutyl-1H-imidazo-

35

[4,5-c]quinolin-5-oxid fra trin (C) i det foregående blev gradvis tilsat under forsigtig bevægelse og afkøling. Efter fuldendt tilsætning fik opløsningen lov at stå ved stuetemperatur i ca. 30 minutter under lejlighedsvis
5 forsigtig bevægelse. Opløsningen blev derpå opvarmet på et dampbad i 30 minutter. Efter afkøling blev opløsningen udhældt på is under omrøring, og den resulterende blanding blev bragt til pH 8-9 med koncentreret ammoniumhydroxid. Det resulterende off-white faste stof blev fra-
10 filtreret, vasket med vand, skyllet med ether og tørret til opnåelse af 6,0 g rå 4-chlor-1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin, smp. 135-138 °C.

Trin (E)

15 En blanding af 6,0 g (0,0231 mol) 4-chlor-1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin fra trin (D) i det forgående og 30 ml 20%'s ammoniak i methanol blev opvarmet i en stålbombe i ca. 8 timer ved ca. 145 °C. Bomben fik lov at stå nat-
20 ten over ved stuetemperatur. Den blev derpå afkølet i et isbad, og det faste stof deri blev frafiltreret, vasket med methanol og tørret. Omkrystallisering fra N,N-dimethylformamid gav 4,1 g 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amin, smp. 288-291 °C.

25

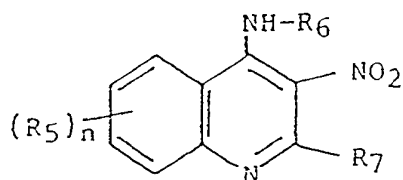
30

35

P a t e n t k r a v :

3-nitroquinolinderivat med den almene formel

5



XX

10

hvor i hver gruppe R_5 uafhængigt er valgt blandt alkyl med 1 til 4 carbonatomer, alkoxy med 1 til 4 carbonatomer og halogen, og n er et helt tal fra 0 til 2, med det forbehold, at hvis n er 2, så indeholder R_5 -substituenterne tilsammen ikke mere end 6 carbonatomer, R_6 er valgt blandt hydroxyalkyl med 1 til 6 carbonatomer, dihydroxyalkyl med 1 til 6 carbonatomer og cyclohexylmethyl, og R_7 er valgt blandt alkyl med 1 til 4 carbonatomer og hydrogen.

20

25

30

35