

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.06.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.06.1999 07.06.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/138365 2000/589580**
(33) Země priority: **US US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.03.2002**
(Věstník č. 3/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/US00/15702**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/76505**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 4364

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/04
A 61 K 31/437
A 61 K 31/4353
A 61 P 31/12

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

(72) Původce:
Coleman Patrick L., Saint Paul, MN, US;
Crooks Stephen L., Saint Paul, MN, US;
Lindstrom Kyle J., Saint Paul, MN, US;
Marrill Bryon A., Saint Paul, MN, US;
Rice Michael J., Saint Paul, MN, US;

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Imidazochinoliny substituované amidem

(57) Anotace:

Imidazochinolinové a tetrahydroimidazochinolinové sloučeniny, které obsahují v poloze 1 amidovou funkční skupinu jsou použitelné jako modifikátory imunitní odezvy. Sloučeniny a kompozice podle vynálezu mohou indukovat biosyntézu různých cytokinů a jsou použitelné při léčení různých stavů zahrnujících virová a nádorová onemocnění.

CZ 2001 - 4364 A3

Imidazochinoliny substituované amidem

Oblast techniky

Vynález se týká imidazochinolinových sloučenin, které mají v poloze 1 substituent obsahující amid, a farmaceutických kompozic obsahujících tyto sloučeniny. Vynález se rovněž týká použití těchto sloučenin jako imunomodulátorů, například biosyntézy cytokinů u zvířat, a při léčení onemocnění zahrnujících virová onemocnění a nádorová onemocnění.

Dosavadní stav techniky

První důvěryhodná zpráva týkající se 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinového kruhového systému, Backman a kol., J. Org. Chem. 15, 1278-1284 (1950), popisuje syntézu 1-(6-methoxy-8-chinolinyl)-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu, který lze použít jako účinnou látku proti malárii. Následně se objevily zprávy týkající se syntéz různých substituovaných 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinů. Například Jain a kol., J. Med. Chem. 11, str. 87-92 (1968), syntetizoval 1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinovou sloučeninu jako možné antikonvulzivum a kardiovaskulární činidlo. Rovněž Baranov a kol., Chem. Abs. 85. 94362 (1976), zmiňuje několik 2-oxoimidazo[4,5-*c*]chinolinů a stejně tak Berenyi a kol., J. Heterocyclic Chem. 18, 1537-1540 (1981), popisuje některé 2-oxoimidazo[4,5-*c*]chinoliny.

Později se ukázalo, že určité 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminy a jejich 1- a 2-substituované deriváty jsou použitelné jako bronchodilansy a imunomodulatory. Tyto

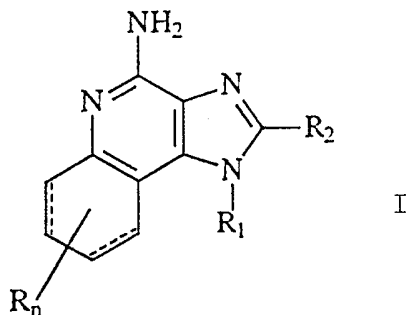
sloučeniny jsou popsány mimo jiné v patentech US 4,689,338; 4,698,348; US 4,929,624; US 5,037,986; US 5,268,376; US 5,346,905; a US 5,389,640, které jsou zde zmíněny formou odkazů.

Zájem o imidazochinolinový kruhový systém stále přetrvává. Například, EP 894 797 popisuje imidazochinolinové sloučeniny, které nesou v poloze 1 substituent obsahující amid. Účinné sloučeniny této řady vyžadují koncový aminový substituent, který může být zabudován do heterocyklického kruhu. Jako další příklad popisuje patentová publikace WO 00/09506 imidazopyridinové a imidazochinolinové sloučeniny, které mohou mít v poloze 1 substituent obsahující amid nebo močovinu. Sloučeniny popsané v této publikaci obsahují 1-substituent, ve kterém je dusík amidu nebo močoviny součástí heterocyklického kruhu. Navzdory těmto pokusům identifikovat sloučeniny, které jsou použitelné jako modifikátory imunitní odezvy, stále přetrvává potřeba vyvinout sloučeniny, které by byly schopny modulovat imunitní odezvu na základě indukce biosyntézy cytokinů nebo na základě dalšího mechanismu.

Podstata vynálezu

Nyní byla objevena nová třída sloučenin, které jsou použitelné při indukci biosyntézy cytokinů u zvířat. Vynález tedy poskytuje imidazochinolin-4-aminy a tetrahydroimidazochinolin-4-aminy, které mají v poloze 1 substituent obsahující amid. Sloučeniny, o kterých se zjistilo, že jsou účinnými induktory biosyntézy cytokinů, mají strukturu definovanou pomocí obecných vzorců I, Ia a Ib,

které budou podrobněji definovány níže. Tyto sloučeniny sdílejí strukturní vzorec I:



kde R_1 , R_2 a R_n mají význam, který je zde definován pro každou třídu sloučenin majících obecný vzorec I, Ia a Ib. Vynález rovněž poskytuje nové sloučeniny, které jsou zde uváděny jako sloučeniny obecného vzorce Ic, Id a Ie a které jsou použitelné jako modifikátory imunitní odezvy a rovněž sdílejí výše uvedený obecný vzorec I.

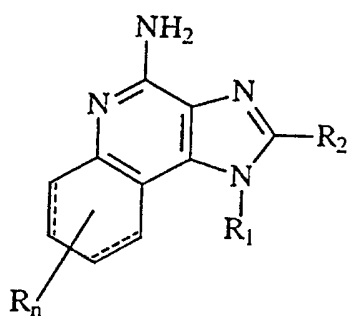
Sloučeniny obecného vzorce I, Ia, Ib, Ic, Id a Ie jsou použitelné jako modifikátory imunitní odezvy díky své schopnosti indukovat biosyntézu cytokinů a jinak modulovat imunitní odezvu, pokud se podají živočichům. To činí tyto sloučeniny použitelnými při léčení celé řady různých stavů, jakými jsou například virová onemocnění a nádory, které jsou zodpovědné za takové změny v imunitní odezvě.

Vynález dále poskytuje farmaceutické kompozice obsahující sloučeniny modifikující imunitní odezvu, způsoby indukce biosyntézy cytokinů u živočichů, způsoby léčení virového onemocnění u živočichů a/nebo léčení nádorových onemocnění u živočichů podáním sloučeniny obecného vzorce I, Ia, Ib, Ic, Id a Ie živočichům.

Vynález rovněž poskytuje způsoby syntézy sloučenin podle vynálezu a meziprodukty použitelné při syntéze těchto sloučenin.

Nyní se zjistilo, že určité sloučeniny indukují biosyntézu cytokinů a modifikují imunitní odezvu u živočichů. Tyto sloučeniny mají obecný vzorec I, Ia, Ib, Ic, Id a Ie.

Vynález poskytuje farmaceutické kompozice obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I:



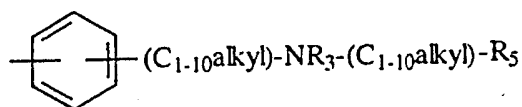
I

kde

R_1 znamená -alkyl- NR_3 -CO- R_4 nebo -alkenyl- NR_3 -CO- R_4 , kde R_4 znamená arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, alkylovou skupinu nebo alkenylovou skupinu, z nichž každá může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- alkynylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- (alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- O-alkylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;

- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- O-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- CO-arylové skupiny;
- CO-(substituované arylové skupiny);
- CO-heteroarylové skupiny;
- CO-(substituované heteroarylové skupiny);
- COOH;
- CO-O-alkylové skupiny;
- CO-alkylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-alkylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- P(O)(OR₃)₂;
- NR₃-CO-O-alkylové skupiny;
- N₃;
- atomu halogenu;
- nitroskupiny;
- kyanoskupiny;
- halogenalkylové skupiny;
- O-halogenalkylové skupiny;
- CO-halogenalkylové skupiny;
- hydroxyskupiny;
- SH; a v případě alkylové skupiny, alkenylové skupiny nebo heterocyklické skupiny, oxo; nebo R₄ znamená



kde R_5 znamená arylovou skupinu, (substituovanou arylovou skupinu), heteroarylovou skupinu, (substituovanou heteroarylovou skupinu), heterocyklickou nebo (substituovanou heterocyklickou skupinu);

R_2 se zvolí z množiny sestávající z:

- atomu vodíku;
- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- alkyl-O-alkylové skupiny;
- alkyl-O-alkenylové skupiny; a
- alkylové skupiny nebo alkenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:
 - hydroxylové skupiny;
 - atomu halogenu;
 - $-N(R_3)_2$;
 - $-CO-N(R_3)_2$;
 - $-CO$ -alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
 - $-CO-O$ -alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
 - $-N_3$;
 - arylové skupiny;
 - (substituované arylové skupiny);
 - heteroarylové skupiny;

- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- CO-arylové skupiny; a
- CO-heteroarylové skupiny;

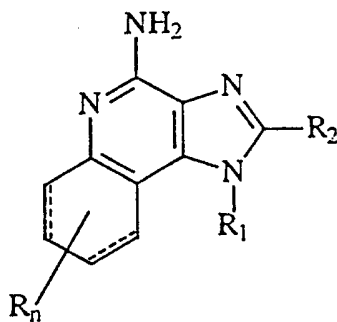
každé R_3 se nezávisle zvolí ze skupiny sestávající z atomu vodíku; alkylheteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl-(substituované heteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku); alkylarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl-(substituované arylové) skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku;

n je 0 až 4;

a každé R se nezávisle zvolí ze skupiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, atomu halogenu a trifluormethylové skupiny;

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl v kombinaci s terapeuticky účinným nosičem.

Vynález rovněž poskytuje farmaceutické kompozice obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorec Ia:



Ia

kde

R_1 znamená -alkyl-NR₃-CO-R₄ nebo -alkenyl-NR₃-CO-R₄, kde R_4 znamená arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, alkylovou skupinu nebo alkenylovou skupinu, a každá z těchto skupin může být nesubstituována nebo substituována jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- (alkyl)₀₋₁heterocyklické skupiny;
- (alkyl)₀₋₁(substituované heterocyklické skupiny);
- O-(alkyl)₀₋₁heterocyklické skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁(substituované heterocyklické skupiny);
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁heterocyklické skupiny; a
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁(substituované heterocyklické skupiny);

R_2 se zvolí z množiny sestávající z:

- atomu vodíku;
- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroalkylové skupiny;
- (substituované heteroalkylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- alkyl-O-alkylové skupiny;
- alkyl-O-alkenylové skupiny; a
- alkylové nebo alkenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:
- hydroxylové skupiny;
- atomu halogenu;

- $N(R_3)_2$;
- $CO-N(R_3)_2$;
- CO -alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
- $CO-O$ -alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;;
- N_3 ;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- CO -arylové skupiny; a
- CO -heteroarylové skupiny;

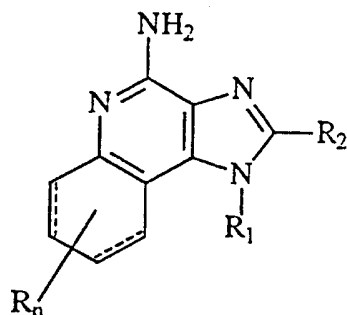
každé R_3 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku; alkylheteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl(substituované heteroarylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkylarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl(substituované arylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku;

n je 0 až 4;

a každé R se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, atomu halogenu a trifluormethylové skupiny;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli v kombinaci s terapeuticky přijatelným nosičem.

Vynález dále poskytuje farmaceutické kompozice obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce Ib:



Ib

kde

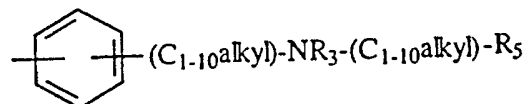
R_1 znamená -alkyl-NR₃-CO-R₄ nebo alkenyl-NR₃-CO-R₄,

kde R_4 znamená heterocyklickou skupinu, která může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- alkynylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- (alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické skupiny);
- (alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- O-alkylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- O-(alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické skupiny);

- O-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- CO-arylové skupiny;
- CO-(substituované arylové skupiny);
- CO-heteroarylové skupiny;
- CO-(substituované heteroarylové skupiny);
- COOH;
- CO-O-alkylové skupiny;
- CO-alkylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-alkylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické skupiny);
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- P(O)(OR₃)₂;
- NR₃-CO-O-alkylové skupiny;
- N₃;
- atomu halogenu;
- nitroskupiny;
- kyanoskupiny;
- halogenalkylové skupiny;
- O-halogenalkylové skupiny;
- CO-halogenalkylové skupiny;
- hydroxylové skupiny;
- merkaptoskupiny;

nebo **R₄** znamená



kde R_5 znamená arylovou skupinu, (substituovanou arylovou skupinu), heteroarylovou skupinu, (substituovanou heteroarylovou skupinu), heterocyklickou skupinu nebo (substituovanou heterocyklickou skupinu);

R_2 se zvolení z množiny sestávající z:

- atomu vodíku;
- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- alkyl-O-alkylové skupiny;
- alkyl-O-alkenylové skupiny; a
- alkylové nebo alkenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- hydroxylové skupiny;
- atomu halogenu;
- $N(R_3)_2$;
- $CO-N(R_3)_2$;
- CO -alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
- $CO-O$ -alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
- N_3 ;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);

- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- CO-arylové skupiny; a
- CO-heteroarylové skupiny;

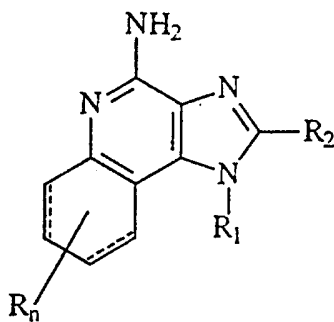
každé R_3 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku; alkylheteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl-(substituované heteroarylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkylarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl(substituované arylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku;

n je 0 až 4;

a každé R se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, atomu halogenu a trifluormethylové skupiny;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli v kombinaci s terapeuticky účinným nosičem.

Vynález rovněž poskytuje sloučeniny, které jsou použitelné jako modifikátory imunitní odezvy. Jednou takovou třídou sloučenin jsou sloučeniny mající strukturní vzorec Ic:



Ic,

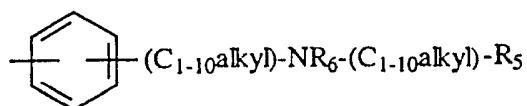
kde

R_1 znamená -alkyl-NR₃-CO-R₄ nebo alkenyl-NR₃-CO-R₄, kde
 R_4 znamená arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu,
heterocyklickou skupinu, alkylovou nebo alkeny-
lovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může
být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním
nebo více substituenty zvolenými z množiny
sestavující z:

- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- alkynylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- (alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny)
- (alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické
skupiny);
- O-alkylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- O-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové
skupiny);
- O-(alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické
skupiny);
- CO-arylové skupiny;
- CO-(substituované arylové skupiny);
- CO-heteroarylové skupiny;
- CO-(substituované heteroarylové skupiny);
- COOH;

- CO-O-alkylové skupiny;
- CO-alkylové skupiny;
- S-(O)₀₋₂-alkylové skupiny;
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické skupiny);
- P(O)(OR₃)₂;
- NR₃-CO-O-alkylové skupiny;
- N₃;
- atomu halogenu;
- nitroskupiny;
- kyanoskupiny;
- halogenalkylové skupiny;
- O-halogenalkylové skupiny;
- CO-halogenalkylové skupiny;
- hydroxylové skupiny;
- merkaptoskupiny; a v případě alkylové skupiny, alkenylové skupiny nebo heterocyklické skupiny, oxo;

nebo **R₄** znamená



kde **R₅** znamená arylovou skupinu, (substituovanou arylovou skupinu), heteroarylovou skupinu, (substituovanou

heteroarylovou skupinu), heterocyklickou skupinu nebo (substituovanou heterocyklickou skupinu);

R₂ se zvolí z množiny sestávající z:

- atomu vodíku;
- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- alkyl-O-alkylové skupiny;
- alkyl-O-alkenylové skupiny; a
- alkylové nebo alkenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:
 - hydroxylové skupiny;
 - atomu halogenu;
 - N(R₆)₂;
 - CO-N(R₆)₂;
 - CO-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
 - CO-O-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
 - N₃;
 - arylové skupiny;
 - (substituované arylové skupiny);
 - heteroarylové skupiny;
 - (substituované heteroarylové skupiny);
 - heterocyklické skupiny;
 - (substituované heterocyklické skupiny);
 - CO-arylové skupiny; a
 - CO-heteroarylové skupiny;

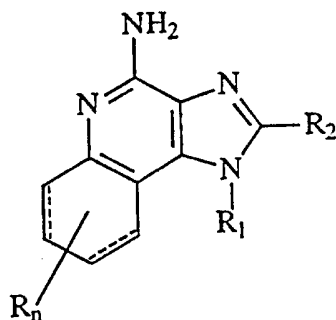
R_3 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylheteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkyl-(substituované heteroarylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkylarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl-(substituované arylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; a alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;

každý R_6 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku; alkylheteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl(substituované heteroarylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkylarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl(substituované arylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku;

n je 0 až 4;

a každé R se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, atomu halogenu a trifluormethylové skupiny nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další třídou sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny mající obecný vzorec Id:



Id,

kde

R₁ znamená -alkyl-NR₃-CO-R₄ nebo alkenyl-NR₃-CO-R₄,
kde **R₄** znamená arylovou skupinu nebo heteroarylovou
skupinu, přičemž každá z těchto skupin může být
nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více
substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- alkynylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- (alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny)
- (alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické
skupiny);
- O-alkylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- O-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové
skupiny);
- O-(alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické
skupiny);
- CO-arylové skupiny;
- CO-(substituované arylové skupiny);
- CO-heteroarylové skupiny;
- CO-(substituované heteroarylové skupiny);
- COOH;
- CO-O-alkylové skupiny;
- CO-alkylové skupiny;
- S-(O)₀₋₂-alkylové skupiny;

- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické skupiny);
- P(O)(OR₃)₂;
- NR₃-CO-O-alkylové skupiny;
- N₃;
- atomu halogenu;
- nitroskupiny;
- kyanoskupiny;
- halogenalkylové skupiny;
- O-halogenalkylové skupiny;
- CO-halogenalkylové skupiny;
- hydroxylové skupiny; a
- merkaptoskupiny;

R₂ je zvolená z množiny sestávající z:

- atomu vodíku;
- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- alkyl-O-alkylové skupiny;
- alkyl-O-alkenylové skupiny; a

-alkylové nebo alkenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- hydroxylové skupiny;
- atomu halogenu;
- N(R₃)₂;
- CO-N(R₃)₂;
- CO-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
- CO-O-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
- N₃;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- CO-arylové skupiny; a
- CO-heteroarylové skupiny;

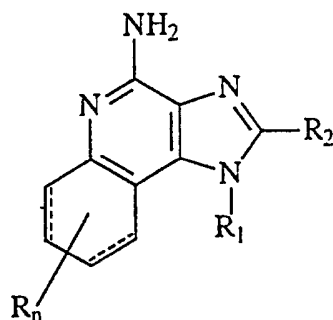
každé **R**₃ se nezávisle zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku; alkylheteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl(substituované heteroarylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkylarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl(substituované arylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku;

n je 0 až 4;

a každé **R** se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, atomu halogenu a trifluormethylové skupiny;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli s tou výhradou, že R_4 má jiný význam než nesubstituovaný benzenový kruh a pokud R_4 znamená substituovaný benzenový kruh, potom se substituenty zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 20 atomy uhlíku, alkoxy skupiny se 2 až 20 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 20 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, halogenalkylové skupiny, halogenalkylkarbonylové skupiny, halogenalkoxy skupiny, alkylkarbonylové skupiny s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkenylkarbonylové skupiny s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, arylkarbonylové skupiny, heteroarylkarbonylové skupiny, arylové skupiny, arylalkylové skupiny, heteroarylové skupiny, heteroarylalkylové skupiny, heterocyklické skupiny, heterocykloalkylové skupiny, nitrilové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkanoyloxyskupiny s 1 až 20 atomy uhlíku v alkanoylovém zbytku, alkanoylthio skupiny s 1 až 20 atomy uhlíku v alkanoylovém zbytku, oxoskupiny a $-(\text{alkyl})-\text{NR}_3-(\text{alkyl})-\text{R}_5$ s 1 až 10 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, kde R_5 znamená arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, (substituovanou heteroarylovou skupinu), heterocyklickou skupinu nebo (substituovanou heterocyklickou skupinu).

Další třídou sloučenin podle vynálezu je třída sloučenin majících obecný vzorec Ie:



Ie

kde

R_1 znamená -alkyl-NR₃-CO-R₄ nebo alkenyl-NR₃-CO-R₄, kde R_4 znamená alkylovou nebo alkenylovou skupinu, která je substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

-alkynylové skupiny;

-substituované arylové skupiny, jejíž substituent(y) se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny, alkoxy skupiny, alkylthioskupiny, hydroxy skupiny, halogenalkylové skupiny, halogenalkylkarbonylové skupiny, halogenalkoxy skupiny, alkylkarbonylové skupiny, alkenylkarbonylové skupiny, arylkarbonylové skupiny, heteroarylkarbonylové skupiny, arylové skupiny, arylalkylové skupiny, heteroarylové skupiny, heteroarylalkylové skupiny, heterocyklické skupiny, heterocykloalkylové skupiny, nitrilové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny, alkanoyloxy skupiny a alkanoylthioskupiny;

-substituované arylové skupiny;

-heteroarylové skupiny;

-substituované heteroarylové skupiny;

-O-alkylové skupiny;

-O(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny), jejíž substituent(y) se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny, alkoxy skupiny, alkylthioskupiny, hydroxy skupiny, halogenalkylové skupiny, halogenalkylkarbonylové skupiny, halogenalkoxy skupiny, alkylkarbonylové skupiny, alkenylkarbonylové skupiny, arylkarbonylové skupiny, heteroarylkarbonylové skupiny, arylové skupiny, arylalkylové skupiny, heteroarylové skupiny, heteroarylalkylové skupiny, heterocyklické skupiny, heterocykloalkylové skupiny, nitrilové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny, alkanoyloxy skupiny a alkanoylthioskupiny;

-O-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;

- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- CO-arylové skupiny;
- CO-(substituované arylové skupiny);
- CO-heteroarylové skupiny;

- CO-(substituované heteroarylové skupiny);
- COOH;
- CO-O-alkylové skupiny;
- CO-alkylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-alkylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- P(O)(OR₃)₂;
- NR₃-CO-O-alkylové skupiny;
- N₃;
- nitroskupiny;
- kyanoskupiny;
- O-halogenalkylové skupiny;
- CO-halogenalkylové skupiny;
- hydroxyskupiny;
- merkaptoskupiny; a oxoskupiny

R₂ se zvolí z množiny sestávající z:

- atomu vodíku;
- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;

-(substituované heterocyklické skupiny);
-alkyl-O-alkylové skupiny;
-alkyl-O-alkenylové skupiny; a
-alkylové nebo alkenylové skupiny substituované jedním
nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající
z:

- hydroxyskupiny;
- atomu halogenu;
- N(R₃)₂;
- CO-N(R₃)₂;
- CO-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v
alkylovém zbytku;
- CO-O-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v
alkylovém zbytku;
- N₃;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- CO-arylové skupiny; a
- CO-heteroarylové skupiny;

každé **R₃** se nezávisle zvolí z množiny sestávající z
atomu vodíku; alkylheteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy
uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl(substituované hetero-
arylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
alkylarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém
zbytku; alkyl(substituované arylové skupiny) s 1 až 10
atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkylové skupiny s 1 až
10 atomy uhlíku;

n je 0 až 4;

a každé **R** se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, atomu halogenu a trifluormethylové skupiny;

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Příprava sloučenin

Imidazochinoliny podle vynálezu lze připravit podle reakčního schématu I, kde R, R₁, R₂ a n mají významy definované výše.

V kroku (1) reakčního schématu I se 4-chlor-3-nitrochinolin obecného vzorec II uvede do reakce s aminem obecného vzorec R₁NH₂ za vzniku 3-nitrochinolin-4-aminu obecného vzorec III. Reakci lze realizovat přidáním aminu do roztoku sloučeniny obecného vzorce II ve vhodném rozpouštědle, jakým je například chloroform nebo dichlormethan, a za případného zahřátí reakční směsi. Celá řada chinolinů obecného vzorce II představuje známé sloučeniny (viz například patent US 4,689,338 a v něm citované odkazy).

V kroku (2) reakčního schématu I se 3-nitrochinolin-4-amin obecného vzorce III redukuje za vzniku chinolin-3,4-diaminu obecného vzorce IV. Výhodně se redukce provádí za použití běžného heterogenního hydrogenačního katalyzátoru, jakým je například platina na uhlíku nebo paládium na uhlíku. Reakci lze běžně provádět v přístroji Parr ve vhodném rozpouštědle, jakým je například isopropanol nebo toluen.

V kroku (3) reakčního schématu I se chinolin-3,4-diamin obecného vzorce IV uvede do reakce s karboxylovou kyselinou nebo jejím ekvivalentem za vzniku 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu obecného vzorce V. Vhodnými ekvivalenty karboxylové kyseliny jsou například halogenidy kyselin, orthoestery a 1,1-dialkoxyalkylalkanoaty. Karboxylová kyselina nebo její ekvivalent se zvolí tak, aby sloučenině obecného vzorce V poskytly požadovaný R₂ substituent. Triethylorthoformiát například poskytne sloučeninu, ve které R₂ znamená atom vodíku, a triethylorthoacetát poskytne sloučeninu, ve které R₂ znamená methylovou skupinu. Reakce může probíhat za nepřítomnosti rozpouštědla nebo v inertním rozpouštědle, jakým je například toluen. Ohříváním reakční směsi se odpařuje veškerý alkohol nebo voda, které vznikají jako meziprodukty reakce.

V kroku (4) reakčního schématu I se 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin obecného vzorce V oxiduje za použití běžného oxidačního činidla, které je schopno tvořit N-oxidy, za vzniku 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu obecného vzorce VI. Výhodné reakční podmínky zahrnují uvedení roztoku sloučeniny obecného vzorce V v chloroformu do reakce s kyselinou 3-chlorperoxybenzoovou.

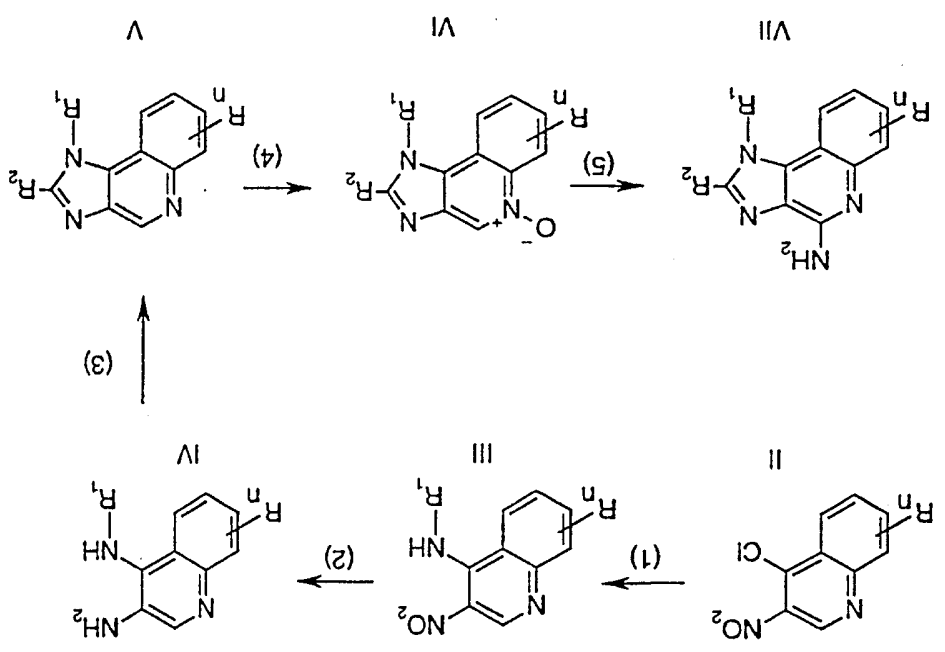
V kroku (5) reakčního schématu I se 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid obecného vzorce VI aminuje za vzniku 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce VII, který představuje podmnožinu obecného vzorce I. Krok (5) zahrnuje (i) uvedení sloučeniny obecného vzorce VI do reakce s acylačním činidlem a následně (ii) uvedení získaného produktu do reakce s aminovým činidlem. Část (i) kroku (5) zahrnuje reakci N-oxidu obecného vzorce VI s acylačním činidlem. Vhodná acylační činidla zahrnují alkyl- nebo arylsulfonfylchloridy (například, benzonsulfonfyl-

chlorid, methansulfonylchlorid, p-toluensulfonylchlorid).
 Za nejvýhodnější jsou označovány arylsulfonylchloridy.
 Para-toluensulfonylchlorid je nejvýhodnější. Část (ii)
 kroku (5) zahrnuje reakci produktu z části (i) s přebytkem
 aminačního činidla. Vhodná aminační činidla zahrnují
 amoniak (například ve formě hydroxidů amoniákových) a amoně
 soli (například uhličitany amoniákových, hydrogenuhličitany amoniákových,
 fosforečnan amoniákový). Vhodný je hydroxid amoniákový. Reakce se
 výhodně realizuje rozpuštěním N-oxidu obecného vzorce VI v
 inertním rozpouštědle, jakým je například dichlormethan,
 přidáním aminačního činidla do roztoku a následným pomalým
 přidáváním acylačního činidla. Získaný produkt nebo jeho
 farmaceutický příjatelnou sůl lze izolovat za použití
 běžných metod.

Alternativně lze krok (5) provádět (i) uvedením
 N-oxidu obecného vzorce VI do reakce s isokyanátem a
 následnou (ii) hydrolyzací výsledného produktu. Část (i)
 zahrnuje uvedení N-oxidu do reakce s isokyanátem, kdy se
 isokyanátová skupina naváže na karbonylovou skupinu.
 Výhodně isokyanáty zahrnují trichloracetylisokyanát a
 arylisokyanáty, jako například benzoylisokyanát. Reakce
 isokyanátu s N-oxidem se provádí za v podstatě bezvodých
 podmínek přidáním isokyanátu do roztoku N-oxidu v inertním
 rozpouštědle, jakým je například chloroformu nebo
 dichlormethan. Část (ii) zahrnuje hydrolyzu produktu z části
 (i). Hydrolyzu lze provádět běžnými způsoby, jako například
 zahříváním v přítomnosti vody nebo nižšího alkanolu,
 případně v přítomnosti katalyzátoru, jakým je například
 hydroxid alkalickeho kovu nebo nižší alkoxid.

V reakčním schématu II se aminoalkylovou skupinou substituovaný 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin obecněho vzorce VIII uvede do reakce s chlořidem kyseliny obecněho vzorce IX za vzniku sloučeniny obecněho vzorce X, který představuje podmínčinu obecněho vzorce I. Reakci lze realizovat přidáním roztoku chloridu kyseliny ve vhodném rozpouštědle, jakým je například pyridin nebo dichlormethan do roztoku sloučeniny obecněho vzorce VIII při pokojové teplotě nebo za snížené teploty. Celá řada 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu obecněho vzorce VIII představuje známé sloučeniny, viz například patent US 6,069,149 (Namba), jehož obsah je zde zmíněn formou odkazu; a ostatní lze snadno připravit za použití známých syntetických metod. Mnoho chloridů kyseliny obecněho vzorce IX je komerčně

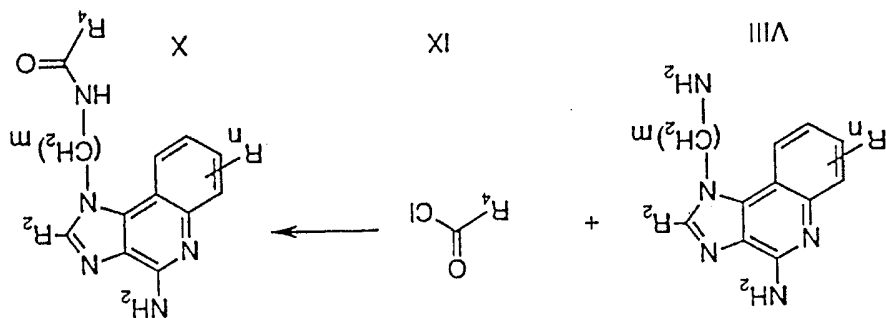
definované výše a m je 1 až 20. reakčního schématu II, kde R, R₁, R₂, R₃ a n mají významy Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž připravit podle



Reakční schéma I

dostupných; ostatní lze snadno připravit za použití známých syntetických metod. Získaný produkt nebo jeho farmaceutický příjatelem sůl lze izolovat za použití běžných metod.

Reakční schéma II



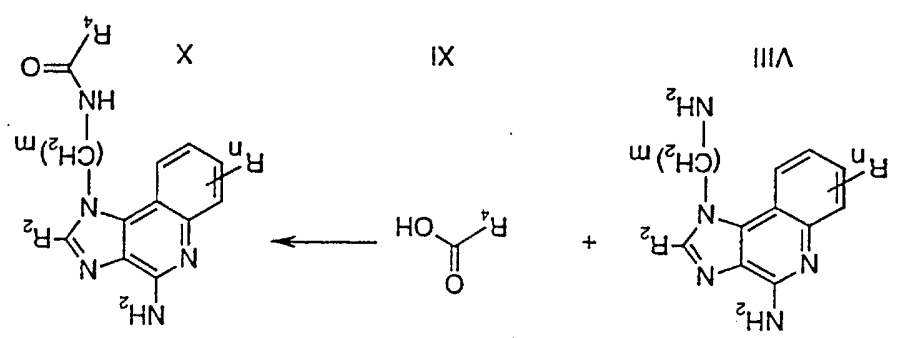
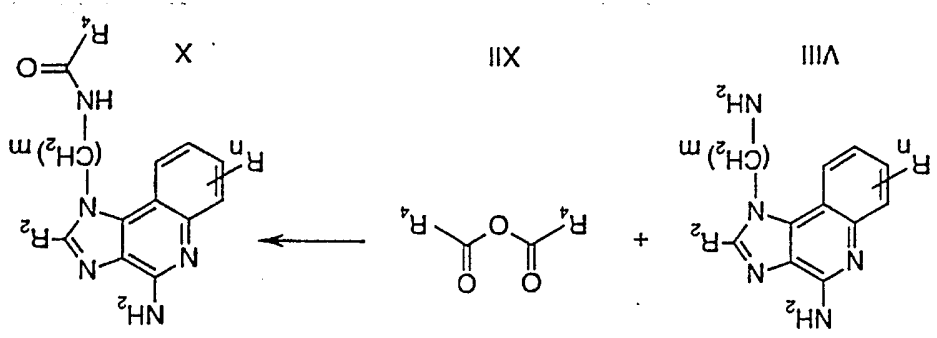
Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž připravit podle reakčního schématu III, kde má R₁, R₂, R₄ a n význam definovaný výše a m je 1 až 20.

V reakčním schématu III se aminoalkylovou skupinou substituovaný 1H-imidazo[4,5-c]chinoxalin-4-amin obecného vzorce VIII uvede do reakce s kyselinou obecného vzorce XI za vzniku sloučeniny obecného vzorce X, který představuje podmínku obecného vzorce I. Reakce může probíhat za teploty okolí v rozpouštědle, jakým je například dichlormethan nebo pyridin a za použití standardního vazebného činidla, jakým je například 1,3-dicyklohexylkarbodiimid nebo 1-[3-(dimethyl-amino)propyl]-3-ethylkarbodiimid. Produkt nebo jeho farmaceutický příjatelem sůl lze izolovat za použití běžných metod.

Sloučeniny podle vynálezu lze dále připravit podle reakčního schématu IV, kde má R, R₂, R₄ a n význam definovaný výše a m je 1 až 20.

V reakčním schématu IV se aminoalkylovou skupinou substituovaný 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin obecného vzorce VIII uvede do reakce s anhydridem kyseliny obecného vzorce XII za vzniku sloučeniny obecného vzorce X, který představuje podmnožinu obecného vzorce I. Reakce může probíhat za teploty okolí v inertním rozpouštědle, jakým je například dichlormethan, v přítomnosti báze, jakou je například N,N-disopropylethylamin nebo pyridin. Celá řada anhydridů kyselín obecného vzorce XII je komerčně dostupná; a ostatní lze snadno připravit za použití známých syntetických metod. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl lze izolovat za použití běžných metod.

Reakční schéma IV



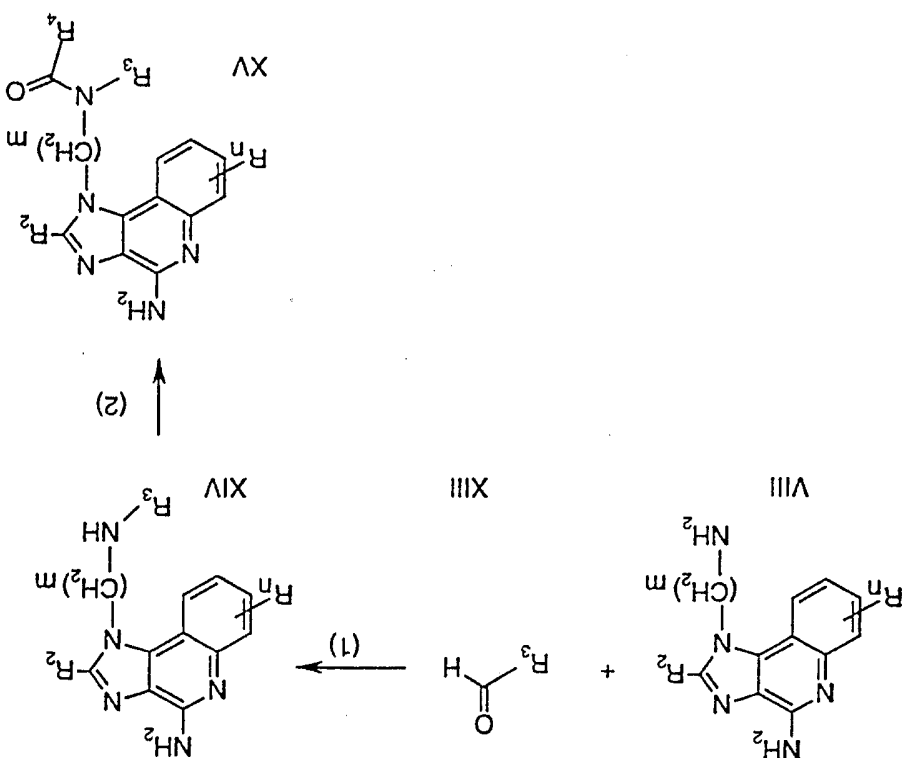
Reakční schéma III

Terciální amidy podle vynálezu lze připravit podle reakčního schématu V, kde má R, R₂, R₃, R₄ a n význam definovaný výše s tou výjimkou, že R₃ neznamená atom vodíku a m je 1-20.

V kroku (1) reakčního schématu V se amínokyllovou skupinou substituovaný 1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amín obecného vzorce VIII uvede do reakce s aldehydem obecného vzorce XIII za vzniku sekundárního amínu obecného vzorce XIV. Vyhodně se provádí redukční amínace za použití triacetoxymorohydridu sodného. Reakci lze provádět přidáním triacetoxymorohydridu sodného do roztoku amínu a aldehydu v inertním rozpouštědle, jakým je například dichlormethan. Sekundární amín nebo jeho sůl lze izolovat za použití běžných metod.

V kroku (2) reakčního schématu V se sekundární amín obecného vzorce XIV acyluje za vzniku sloučeniny obecného vzorce XV, který je podmožinou obecného vzorce I. Reakce se provádí tak, že se sekundární amín obecného vzorce XIV uvede do reakce s kyselinou, chloridem kyseliny nebo s anhydridem kyseliny za použití metod naznačených ve výše uvedených reakčních schématech III, II a IV. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl lze izolovat za použití běžných metod.

Reakční schéma V

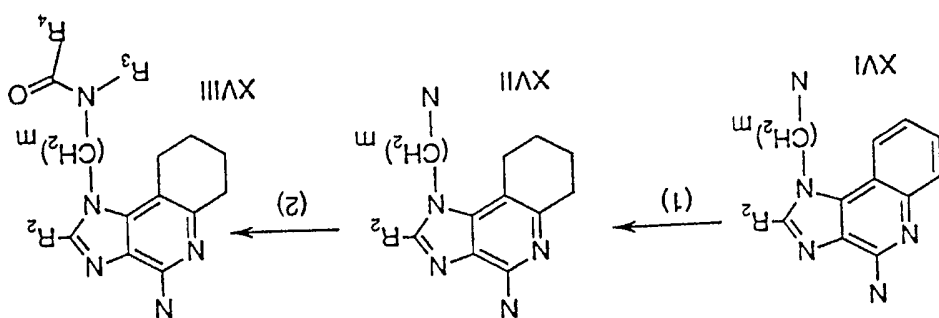


Tetrahydroimidazochinolinový podle výsledku lze připravit podle reakčního schématu VI, ve kterém má R₂, R₃ a R₄ výše definovaný význam a m je 1 až 20.

V kroku (1) reakčního schématu VI se aminaalkylovou skupinou substituovaný 1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4amin obecného vzorce XVI redukuje za vzniku aminaalkylovou skupinou substituovaného 6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amínu obecného vzorce XVII. Výhodně se redukuje provádí tak, že se sloučenina obecného vzorce XVI suspenduje nebo rozpustí v kyselíně trifluorové, načež se do suspenze nebo roztoku přidá katalytické množství oxidu platičitého a směs se vystaví tlaku plynného vodíku. Reakci lze běžně provádět v přístroji Parr. Produkt nebo jeho sůl se izolují za použití běžných technik.

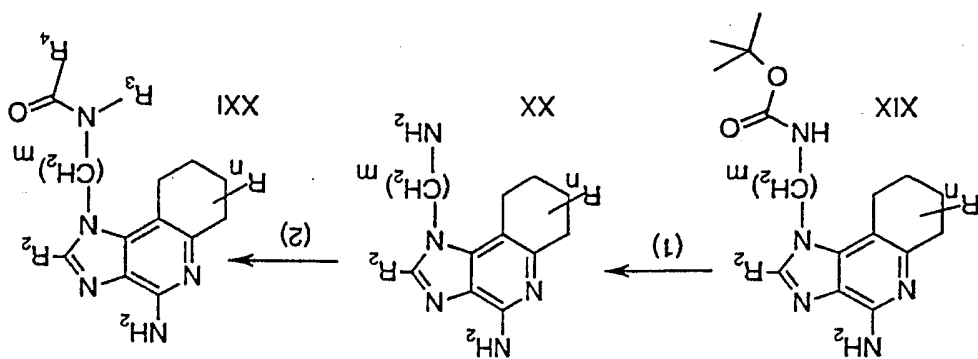
V kroku (2) reakčního schématu VI se aminoalkylovou skupinou substituovaný 6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin obecného vzorce XVII uvede do reakce a poskytne sloučeninu obecného vzorce XVIII, který představuje podmožinu obecného vzorce I. Pokud R_3 znamená atom vodíku, potom lze reakci provádět způsobem, které naznačují výše uvedená reakční schémata II, III a IV za použití tetrahydroimidazochinolinu obecného vzorce XVIII na místo imidazochinolinu obecného vzorce VIII. Pokud má R_3 jiný význam než atom vodíku, potom lze reakci provádět za použití způsobu popsaného v reakčním schématu V. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se izolují za použití běžných technik.

Reakční schéma VI



Tetrahydroimidazochinolinu podle vynálezu lze rovněž připravit podle reakčního schématu VII, ve kterém má R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a n výše definovaný význam a m je 1 až 20.

V kroku (1) reakčního schématu VII se 6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolinylterc.butylkarbamát obecného vzorce XIX hydrolyzuje za vzniku aminoalkylovou skupinou substituovaného 6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chino-



Reakční schéma VII

V kroku (2) reakčního schématu VII se aminoalkylovou skupinou substituovaný 6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin obecného vzorce XX uvede do reakce za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXI, který je podmožinou obecného vzorce I. Pokud R_3 znamená atom vodíku, potom lze reakci provádět způsobem, které naznačují výše uvedená reakční schémata II, III a IV za použití tetrahydroimidazochinolinu obecného vzorce XX na místo imidazochinolinu obecného vzorce VIII. Pokud má R_3 jiný význam než atom vodíku, potom lze reakci provádět za použití způsobu popsaného v reakčním schématu V. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se izolují za použití běžných technik.

V kroku (1) reakčního schématu VII se aminoalkylovou skupinou substituovaný 6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin obecného vzorce XIX uvede do reakce za vzniku sloučeniny obecného vzorce XX, který je podmožinou obecného vzorce I. Pokud R_3 znamená atom vodíku, potom lze reakci provádět za použití tetrahydroimidazochinolinu obecného vzorce VIII. Pokud má R_3 jiný význam než atom vodíku, potom lze reakci provádět za použití způsobu popsaného v reakčním schématu V. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se izolují za použití běžných technik.

Některé sloučeniny obecného vzorce I lze snadno připravit z jiných sloučenin obecného vzorce I. Například, sloučeniny, kde R_4 substituent obsahuje chloraikylou skupinu, lze uvést do reakce s aminem, čímž se získá R_4 substituent substituovaný sekundární nebo terciární aminoskupinou; sloučeniny, ve kterých R_4 substituent obsahuje nitroskupinou lze redukovat za vzniku sloučeniny, ve které R_4 substituent obsahuje primární amin.

Výrazy "alkylová skupina", "alkenylová skupina", "alkynylová skupina" a prefix "-alk", jak jsou zde uvedeny, zahrnují jak skupiny s příjmy, tak s větveným řetězcem a rovněž cyklické skupiny, tj. cykloalkylou skupinu a cykloalkenylovou skupinu. Není-li stanoveno jinak, obsahují tyto skupiny 1 až 20 atomů uhlíku, přičemž alkenylové a alkylové skupiny obsahují 2 až 20 atomů uhlíku. Vyhodně skupiny mají celkem maximálně 10 atomů uhlíku. Cyklické skupiny mohou být monocyklické nebo polycyklické a vyhodně mají 3 až 10 kruhových atomů uhlíku. Příklady cyklických skupin zahrnují cyklopropylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cykloheptylovou skupinu a adamantylovou skupinu.

Výraz "halogenalkylová skupina" zahrnuje skupiny, které jsou substituované jedním nebo více atomy halogenu včetně skupin, ve kterých jsou všechny dostupné atomy vodíku nahrazeny atomy halogenu. To platí i pro skupiny, které obsahují prefix "halogenalk". Příklady substituovaných halogenalkylou skupin představují chlormethylová skupina a trifluormethylová skupina.

Výraz "arylová skupina", jak je zde použito, zahrnuje karbocyklické aromatické kruhy nebo kruhové systémy. Příklady arylou skupin zahrnují fenylou skupinu,

Není-li uvedeno jinak, potom výrazy "substituovaná aryllová skupina", "substituovaná heteroaryllová skupina" a "substituovaná heterocyklická skupina" naznačují, že jsou dané kruhy nebo kruhové systémy dále substituovány jedním nebo více substituenty nezávisle zvolenými z množiny sestávající z alkyllové skupiny, alkoxyskupiny, alkylthio-skupiny, hydroxyskupiny, atomu halogenu, halogenalkyllové skupiny, halogenalkylkarbonyllové skupiny, halogenalkoxy-skupiny (například trifluoromethoxyskupiny), nitróskupiny, alkylkarbonyllové skupiny, alkenylkarbonyllové skupiny, arylkarbonyllové skupiny, arylalkyllové skupiny, heteroaryllové skupiny, heteroarylalkyllové skupiny, heterocyklická skupiny, alkoxy-ny, heteroalkyllové skupiny, nitrillové skupiny, alkoxy-karbonyllové skupiny, alkanoyloxyskupiny, alkanoylthio-skupiny a v případě heterocyklické skupiny z oxoskupiny.

Výraz "heterocyklická skupina" zahrnuje nearomatické kruhy nebo kruhové systémy, které obsahují alespoň jeden heteroatom (například atom kyslíku, síry nebo dusíku). Příklady heterocyklických skupiny zahrnují pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, piperidinyl, piperazinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl.

Imidazo, pyrazolo, oxazolo, thiazolo atd. skupiny zahrnují indolyl, indolyl, isoindolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, isochinolínyl, furyl, thienyl, pyrldyl, chinolínyl, atom kyslíku, síry nebo dusíku). Vhodné heteroaryllové skupiny a indenyllovou skupinu. Výraz "heteroaryllová skupina" zahrnuje aromatické kruhy nebo kruhové systémy, které obsahují alespoň jeden kruhový heteroatom (například skupinu a indenyllovou skupinu.

Výrazem "terapeuticky účinné množství" se rozumí množství sloučeniny, které je dostatečné pro vyvolání terapeutického účinku, například pro indukci cytokinů, vyvolání protinádorové aktivity, a/nebo antiivrové aktivity. Přesto, že se bude přesně množství účinné sloučeniny použité ve farmaceutické kompozici podle vynálezu v jednotlivých případech lišit v závislosti na odborníkům v daném oboru známých faktorech, jakými jsou například fyzikální a chemická povaha sloučeniny, povaha nosiče a předepsaný dávkový režim, dá se předpokládat, že kompozice podle vynálezu budou obsahovat dostatek účinné složky pro poskytnutí dávky přibližně 100 ng/kg až 50 mg/kg, výhodně 100 µg/kg až 5 mg/kg sloučeniny, vztaženo na 1 kg tělesné hmotnosti subjektu. Lze použít kteroukoliv z běžných

Farmaceutické kompozice podle vynálezu obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu, která byla popsána výše, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Farmaceutické kompozice a biologická účinnost

Vynález zahrnuje zde popsané sloučeniny v jejich libovolné farmaceuticky přijatelné formě, včetně isomerů, jakými jsou diastereoмеры a enantiomery, soli, solvátů, polymortů atd.

V případě obecných strukturálních vzorců reprezentujících sloučeniny podle vynálezu jsou určité vazby reprezentovány přerušovanými čarami. Tyto přerušované čáry znamenají, vazby, které reprezentují, mohou být přítomny nebo nikoliv. Z výše uvedeného vyplývá, že sloučeninami podle vynálezu mohou být imidazochinolinové sloučeniny nebo tetrahydroimidazochinolinové sloučeniny.

dávkových forem, například tablety, pastilky, parenterální formulace, sirupy, krémy, masti, aerosolové formulace, transdermální náplasti, trans mukosální náplasti apod.

Sloučenina podle vynálezu lze podávat jako jediné terapeutické činidlo během léčebného režimu nebo lze sloučeniny podle vynálezu podávat v kombinaci s další nebo dalšími účinnými látkami, které mohou zahrnovat další modifikátory imunitní odezvy, antivirová činidla, antibiotika atd.

Ukázalo se, že sloučeniny podle vynálezu indukují produkti určitých cytokinů v experimentech prováděných během testů, které budou podrobněji popsány níže. Tyto výsledky naznačují, že sloučeniny jsou použitelné jako modifikátory imunitní odezvy, které mohou modulovat imunitní odezvu různými způsoby, což z nich činí látky použitelné při léčbě celé řady různých onemocnění.

Cytokiny, jejichž produkti lze indukovat podáním sloučenin podle vynálezu zpravidla zahrnují interferon- α (IFN- α) a/nebo nádor nekrotizující faktor- α (TNF- α) a rovněž interleukiny (IL). Cytokiny, jejichž biosyntézu lze indukovat pomocí sloučenin podle vynálezu, zahrnují IFN- α , TNF- α , IL-1, 6, 10 a 12 a celou řadu dalších cytokinů. Cytokiny, mimo jiné, inhbyující produkti viru a růst nádorových buněk nádory, takže sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné při léčbě virových onemocnění a při léčbě nádorů.

Kromě schopnosti indukovat produkti cytokinů, ovlivňují sloučeniny podle vynálezu i další aspekty přirozené imunitní odezvy. Lze například stimulovat aktivitu přirozené killer buněk. Sloučeniny podle vynálezu

léčivo pro recidivující fungální onemocnění a chlamydií. Schopnost sloučenin modifikovat imunitní odezvu umožňuje využít tyto sloučeniny při léčbě celé řady různých stavů. Vzhledem ke schopnosti těchto sloučenin indukovat produkci cytokinů, jakými jsou například IFN- α a/nebo TNF- α , jsou tyto sloučeniny použitelné zejména při léčbě virových onemocnění a nádorů. Tato imunomodulační aktivita sloučenin podle vynálezu nabízí uplatnění při léčbě onemocnění, jakými jsou například virová onemocnění zahrnující bradavice na genitálu; běžné bradavice; bradavice na plosce; hepatitidu typu B, hepatitidu typu C; virus Herpes simplex typu I a typu II; molskum

léčivo pro buněčné zprostředkovanou imunitu; a případně jako systémický lupus erythematosus; jako vakcinační adjuvans atopická dermatitida, astma, alergie, alergická rýma, při léčbě atopických onemocnění, jakými jsou například imunitní odezvu, se očekává, že se tyto sloučeniny uplatní ke schopnosti sloučenin podle vynálezu inhibovat TH2 posilní TH1 odezvy a/nebo potlačí TH2 odezvy. Vzhledem použitelné při léčbě onemocnění, u kterých se vyžaduje 13. Z toho vyplývá, že sloučeniny podle vynálezu jsou inhibiči produkce T helper typu 2 cytokinů IL-4, IL-5 a IL-6 nepřímě indukci T helper typu 1 (Th1) cytokinů IFN- γ a k T buněk, dochází po podání sloučenin podle vynálezu k vliv na T buňky nebo, že by přímo indukovaly cytokinový vliv, že měly sloučeniny podle vynálezu jakýkoliv přímý požadovanou imunitní odezvu. Například ačkoli se nedá Sloučeniny podle vynálezu mají rovněž vliv na

diferenciaci B-lymfocytů. Sloučeniny podle vynálezu mohou dále způsobit proliferaci a sekret oxidu dusičného a produkci dalších cytokinů. mohou rovněž aktivovat makrofágy, které zase stimulují

IL.13.01

Množství sloučeniny, které je účinné pro indukci biosyntézy cytokinů, je množství dostatečné proto, aby jeden nebo více buněčných typů, jakými jsou například monocyt, makrofágy, dendritické buňky a B-buňky vyvolaly produkci určitého množství jednoho nebo více cytokinů, například IFN- α , TNF- α , IL-1, 6, 10 a 12. Přesné množství bude závislé na odborníkům v daném oboru známých faktorech. Očekává se však, že dostatečnými dávkou bude přibližně 100 ng/kg až 50 mg/kg, vhodné přibližně 10 μ g/kg až 5 mg/kg. Vynález rovněž poskytuje způsob léčení virové

kompozice podle vynálezu zivocichum. který spočívá v podání účinného množství sloučeniny nebo poskytuje způsob indukce biosyntézy cytokinů u zivocichu, chronických ran. Z výše uvedeného vyplývá, že vynález použitelné ke zlepšení a stimulaci léčby ran včetně lupus; Bowenova nemoc; bowenoidní papulóza; a rovněž jsou lépra; roztroušená skleróza; Ommenuv syndrom; diskoini podle vynálezu zahrnují ekzém; eozinofilie; trombocytémie; onemocnění nebo stavy, které lze léčit za použití sloučenin infekce, například tuberkulóza a *Mycobacterium avium*. Další tripanozomová infekce a leishmanióza; a bakteriální (pneumocystis carinii), kryptosporidóza, histoplazmóza, rakoviny; parazitická onemocnění, například pneumocystóza Hodgkinův lymfom, lymfom kožní T-buňky, a jiné typy myelogenní leukémie, mnohočetný myelom, melanom, nekarcinom ledvinových buněk, karcinom supinatých buněk, rakovinné buňky, leukémie vlasové buňky, kaposih sarcom; meningitida; nádorová onemocnění, například bazální onemocnění, např. kandida, aspergillus, a kryptokoková papillomavirus (HPV) a související neoplazie; plísňová například cervikální intraepiteliální neoplazie; humanni kontangiózní; HIV; CMV; VZV; intraepiteliální neoplazie,

11.13.01

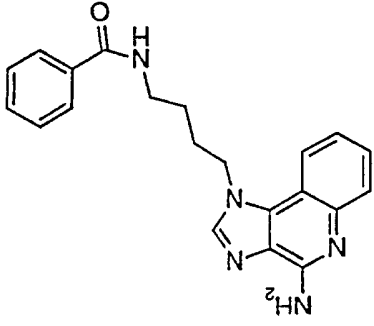
infekce u živočichů a způsob léčeni nádorového onemocnění u živočichů, přičemž tento způsob léčeni spočívá v podání účinného množství sloučeniny nebo kompozice podle vynálezu živočichům. Účinným množstvím pro léčeni nebo potlačeni virového onemocnění je množství, které způsobí redukci virové leze, virová zátěž, rychlost produkce viru a mortalita, v porovnání s nešetřenými kontrolními živočichy. Přesné množství bude záviset na odborníkům v daném oboru známých faktorech. Očekává se však, že dostacující dávkou bude přibližně 100 ng/kg až 50 mg/kg, vhodné přibližně 10 µg/kg až 5 mg/kg. Účinným množstvím sloučeniny pro léčeni rakovinného stavu je množství, které způsobí redukci velikosti nádoru nebo počtu ohnisek nádoru. Opět platí, že přesné množství bude záviset na odborníkům v daném oboru známých faktorech. Očekává se však, že dostacující dávkou bude přibližně 100 ng/kg až 50 mg/kg, vhodné přibližně 10 µg/kg až 5 mg/kg.

Vynález bude dále popsán pomocí následujících příkladů, které mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, jež je jednoduše vymezen příloženými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

N¹-[4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]benzamid



Suspenze 1-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminu (2,0 g, 7,8 mmol) v pyridinu (1 l) se ohrálo na 60 °C ve snaze rozpustit výchozí materiál. Roztok se ochladil přibližně na 30 °C a následně se pozvolna přidal benzoylechlorid (1,1 g, 7,8 mmol) naředěný pyridinem (100 ml). Po 1 hodině naznačila vysokovýkonná kapalinová chromatografie (HPLC), že část výchozího materiálu zůstala zachována. Přidal se další benzoylechlorid (0,3 g) a reakční směs se ohrávala přes noc na 50 °C. Reakční směs se zahustila za vakua. Výsledný zbytek se sloučil s chloroformem (200 ml) a 1% uhlíkatým sodným (200 ml). Organická vrstva se oddělila a potom zahustila za vakua. Výsledný zbytek se sloučil s propylacetátem (30 ml) a na vodné lázni ohrával ve snaze rozpustit zbytek. Roztok se nechal vychladnout. Výsledná sraženina se izolovala filtrací a poskytla N¹-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]benzamid ve formě pevné látky, t.t. 210 °C až 212 °C. Analýza: vy počteno pro C₂₁H₂₁N₅O: %C, 70,18; %H, 5,89; %N, 19,48; nalezeno: %C, 69,49; %H, 5,97; %N, 19,64. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,21 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,62 (br s, 2H), 4,64 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,30 (q, J=6,0 Hz, 2H), 1,92 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H), 1,58 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H); MS (EI)m/e 359,1746 (359, 1746 vy počteno pro C₂₁H₂₁N₅O).

Příklad 2

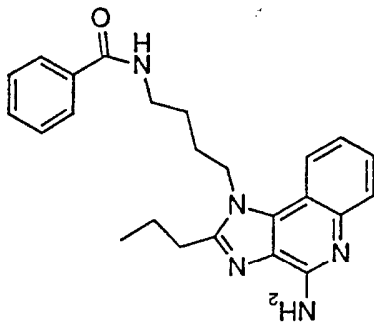
N¹-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-benzamid, hydrochlorid hydrát

N^t-[4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]benzamid
 izolovala filtraci a poskytla 1 g N^t-[4-(4-amino-1H-imida-
 chlorovodíková (1 ekvív. 12N). Výsledná sraženina se
 (1 g) se rozpustil v isopropanolu. Přidala se kyselina
 N^t-[4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]benzamid
 hydrátu ve formě pevné látky, t. t. 254 °C až 256 °C.
 Analýza: vypočteno pro C₂₁H₂₁N₅O·HCl·1,5H₂O: %C, 59,63,
 %H 5,96; %N, 16,56; nalezeno: %C, 59,61; %H, 6,04; %N,
 16,64 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,80 (br s, 1H), (br s,
 2H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,23 (d,
 J=8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Hz,
 2H), 7,71 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,50
 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J=8,0 Hz, 2H), 4,72 (t,
 J=7,0 Hz, 2H), 3,30 (q, J=7,0 z, 2H), 1,93 (kvintet,
 J=7,0 Hz, 2H), 1,61 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H).

Příklad 3

N^t-[4-(4-Amino-2-propyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-

butyl]benzamid



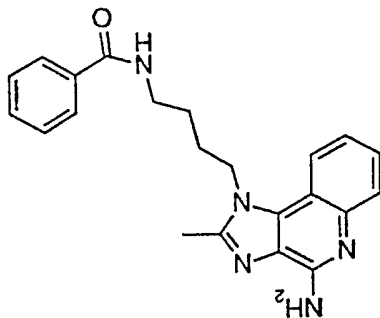
Za použití obecné metody z příkladu 1, se 1-(4-amino-
 butyl)-2-propyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,55 g,
 1,8 mmol) uvedl do reakce s benzoylchloridem (0,26 g,
 1,8 mmol) za vzniku N^t-[4-(4-amino-2-propyl-1H-imidazo[4,5-
 -c]chinolin-1-yl)butyl]benzamid ve formě pevné látky, t. t.

173 až 174 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (br s, 2H), 8,46 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J=8,0, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,67 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H) 7,43 (t, J=7,5, 2H) 4,63 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,97 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,72 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H), 1,01 (t, J=7,0 Hz, 3H); MS (EI)m/e 401,2210 (401, 2216 vypočteno pro C₂₄H₂₇N₅O).

Príklad 4

N¹-[4-(4-Amino-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)]-

butyl]benzamid



Za použiti obecné metody z příkladu 1, se 1-(4-amino-

butyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-4-amin (0,5 g,

1,8 mmol) uvedl do reakce s benzoylchloridem (0,26 g,

1,8 mmol) za vzniku N¹-[4-(4-amino-2-methyl-1H-imidazo[4,5-

-c]chinolín-1-yl]butyl]benzamidu ve formě pevné látky, t.t.

164 až 170 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (t,

J=6,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Hz,

2H), 7,59 (dd, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (t, J=8,0 Hz, 1H),

7,43 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,38 (dt, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,17

(dt, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,48 (br s, 2H), 4,53 (t,

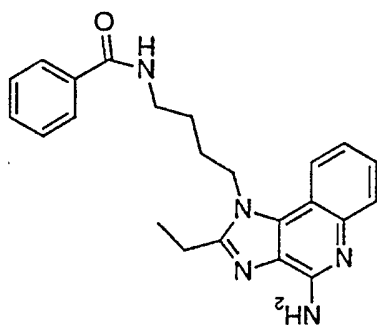
J=7,0 Hz, 2H) 3,31 (q, J=6,0 Hz, 2H) 2,60 (s, 3H), 1,88

(kvintet, J=7,0 Hz, 2H), 1,68 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H); MS

(EI)m/e 373,1903 vypočteno pro C₂₂H₂₃N₅O).

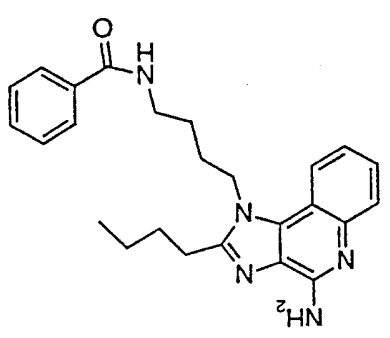
Příklad 5

N^1 -[4-(4-Amino-2-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)]-butylbenzamid



Za použití obecné metody z příkladu 1 se 1-(4-amino-butyl)-2-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,5 g, 1,76 mmol) uvedl do reakce s benzoylchloridem (0,25 g, 1,76 mmol) za vzniku N^1 -[4-(4-amino-2-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)]butylbenzamidu ve formě pevné látky, t.t. 203 °C až 206 °C. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=8,0$, 2H), 7,60 (dd, $J=8,0$, 1,0 Hz, 1H), 7,50 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,47 (br s, 2H), 4,53 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,32 (q, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,95 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,87 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,70 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); MS (EI)m/e 387,2058 (387,2059 vypočteno pro $C_{23}H_{25}N_5O$).

1-(4-Aminobutyl)-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-4-amin (0,5 g, 1,6 mmol) se sloučil s pyridínem (50 ml) a zahřál na 50 °C. pomocí pipety se přidal benzoylchlorid (0,22 g, 1,6 mmol). Po jedné hodině analýza HPLC naznačila, že veškerý výchozí produkt již byl vycerpan a vzniklo několik produktů. Reakční směs se zahustila ve vakuu. Zbytek se sloučil s dichlormethanem a vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělila a následně zahustila za vakuu. Zbytek se rozpustil v dichlormethanu a se zavedl do kolony na sílíkagel. Kolona se eluovala 5% methanolem v dichlormethanu a následně 10% methanolem v dichlormethanu. Frakce 10% methanolu v dichlormethanu se sloučily a zahustily za vakuu, čímž se získal N¹[4-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)butyl]benzamid ve formě pevné látky, t.t. 174 °C až 175 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,78(d, J=8,0, 2H), 7,60 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,39 (t, J=8,0 Hz, 1H) 7,18 (t, J=8,0, 1H) 6,50 (br s, 2H), 4,54 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,91 (t, 2H)



N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-1-yl)-butyl]benzamid

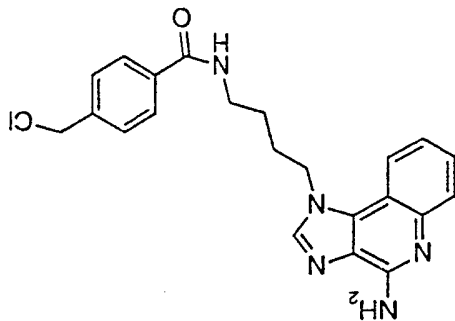
Příklad 6

11.12.01

$J=7,0$ Hz, 2H), 1,86 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,77 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,70 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,70 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H), 0,91 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,41 (sextet, $J=7,0$ Hz, 2H), 0,91 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); MS (CI)m/e 416(M+H).

Příklad 7

N¹-[4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-4-(chloromethyl)benzamid



Část A

Oxalylchlorid (4,4 ml 2M v chloroformu, 8,8 mmol) se přidá do suspenze kyseliny 4-(chloromethyl)benzové (1 g, 5,7 mmol) v dichlormethanu). Do reakční směsi se jako katalyzátor přidá N,N-dimethylformamid (4 kapky). Po 1 h naznačila analýza HPLC 100% čistou konverzi. Reakční směs se zahustila za vakua a poskytla 4-(chloromethyl)benzoylchlorid).

Část B

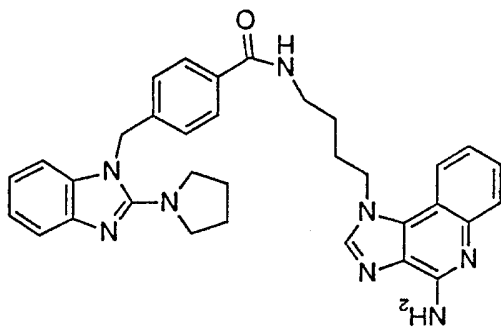
Roztok 4-(chloromethyl)benzoylchloridu (1,06 g, 5,6 mmol) v dichlormethanu se přidá do suspenze 1-(4-amino-butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amínu (1,0 g, 3,9 mmol) v pyridinu (250 ml). Po 1 h analýza HPLC naznačila, že reakce je kompletní. Reakční směs se

zahuštla za vaku. Zbytek se sloučil s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitánu sodného. Pevná látka se izolovala filtrací a následně rozpuštla v chloroformu obsahujícím malé množství methanolu. Roztok se propěláchnul nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitánu sodného. Organická vrstva se zahuštla za vaku. Výsledný zbytek se purifikoval sloupcovou chromatografií (silikagel eluovaný 10% methanolem v dichlormethanu) a poskytl N¹-[4-(4-amino-1H-ímdazo[4,5-c]chinolín-1-yl)butyl]-4-(chloromethyl)benzamid ve formě pevné látky, t. t. 240 °C až 300 °C (rozkl.).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,0, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,42 (t, 8,0 Hz, (s, 2H), 4,78 (br s, 2H), 6,80 (br s, 2H), 4,62 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,28 (q, J=6,0 Hz, 2H), 1,89 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H), 1,56 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H); MS (CI)m/e 408 (M+H).

Príklad 8

N¹-[4-(4-Amino-1H-ímdazo[4,5-c]chinolín-1-yl)butyl]-4-[(2-tetrahydro-1H-1-pyrrolyl)-1H-benzo[d]ímdazol-1-yl)methyl]-benzamid



Část A

2-Hydroxy-1H-benzimidazol (62, g, 0,46 mol) se přidá do oxychloridu fosforečného (200ml) a získaná směs se vaří 4,5 hodiny pod zpětným chladičem. Výsledný roztok se přelí přes 4 l ledu a směs se silně alkalizovala přidáním hydroxidů amoněho. Výsledná pevná látka se izolovala filtrací, propláchnutím vodou a po vysušení poskytl 2-chlor-1H-benzimidazol.

Část B

2-Chlor-1H-benzimidazol (10,0 g, 0,066 mol) se sloučí s pyrrolidinem (18,5 g, 0,26 mol) a ethanolém (100 ml). Výsledný roztok se ohřívá 6 hodin na 160 °C až 170 °C a následně se odpařilo rozpouštědlo. Výsledný zbytek se smísí s vodou. Směs se silně okyselila přidáním kyseliny chlorovodíkové a následně se alkalizovala přidáním hydroxidů amoněho. Výsledná pevná látka se izolovala filtrací, propláchnutím vodou a po vysušení na vzduchu poskytl 11,8 g surového produktu ve formě bronzoře hnědého prášku. Tento materiál se rekrystalizoval z rekrystalizoval z ethylacetátu/methanolu a poskytl 4,9 g 2-pyrrolidino-1H-benzimidazolu. Analýza: Vypočteno pro $C_{11}H_{13}N_3$: %C, 70,56; %H, 7,00; %N, 22,44; Nalezeno: %C, 70,13; %H 7,05; %N, 22,70.

Část C

Hydrid sodný (402 mg, 11 mmol) se přidá do suspenze 2-pyrrolidino-1H-benzimidazolu (1,9 g, 10,1 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (30 ml). Všechny pevné látky se rozpustily. Roztok se 15 min míchal za pokojové teploty. Potom se roztok ochladil na 5 °C a vzniklá pevná látka. Methyl-4-(bromomethyl)benzoat (2,1 g, 0,1 mol) se přidá do

suspenze a veškeré pevné látky se rozpustily. Roztok se nechal míchat při pokojové teplotě za vzniku pevné látky. Směs se míchala přes noc při pokojové teplotě a následně se vliła do studené vody. Pevná látka se izolovala filtračt, propiácha vodou a po vysušení poskytlá 3,0 g surového produktu ve formě ne zcela bílé pevné látky. Tento materiál se rekrystalizoval z methanolu a poskytl metyl-4-[(2-pyrrolidinyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]benzoat. Analýza: vy počteno pro $C_{20}H_{21}N_3O_2$: %C, 71,62; %H, 6,31; %N, 12,53; nalezeno: %C, 71,44; %H, 6,41; %N, 12,50.

Část D

Methyl-4-[(2-pyrrolidinyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]benzoat (2,5 g, 7,5 mmol) se přidal do roztoku hydroxidů sodného (1,8 g, 45 mmol) ve vodě (30 ml) a methanolu (10 ml). Směs se ohřívala v parní lázni, dokud se nerozpustil veškerý ester. V ohřívání se pokračovalo dalších 15 minut a následně se roztok natedl stejným objemem vody a neutralizoval kyselinou chlorovodíkovou. Vysledná sraženina se izolovala filtračt, propiácha vodou a po vysušení poskytlá 1,9 g surového produktu. Tento materiál se rekrystalizoval z N,N-dimethylformamidu a poskytl kyselinu 4-(2-pyrrolidinyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]benzoovou. Analýza: vy počteno pro $C_{19}H_{19}N_3O_2$: %C, 71,01; %H, 5,96; %N, 13,07; nalezeno: %C, 70,01; %H, 6,14; %N, 13,32.

Část E

Oxalylchlorid (4 ml) se přidá do suspenze kyseliny 4-[(2-pyrrolidinyl)-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]benzoové

(0,28 g, 0,872 mmol) v chloroformu (50 ml). Směs se vaří 1 hodinu pod zpětným chladičem a následně zahustí za vakuu. Zbytek se nředí toluenem, zahustí za vakuu a následně přes vlněný susíl za vakuu při pokojové teplotě a poskytl 4-[(2-pyrrolidinyl)-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]benzoylchlorid.

Část F

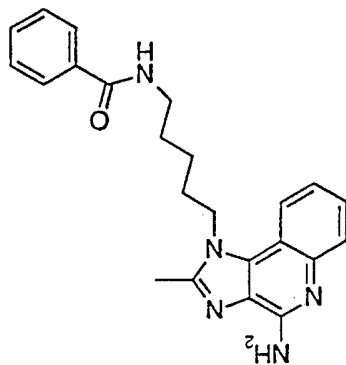
1-(4-Aminobutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin

(0,20 g, 0,783 mmol) se přidá do směsi chloridu kyseliny z části E a pyridinu (20 ml). Po 10 minutách analýza HPLC naznačila, že reakční směs obsahuje produkt plus přibližně 10 % chloridu kyseliny a 10 % aminu. Reakční směs se zahustí za vakuu. Zbytek se sloučí s vodou, ošetří 0,1 N roztokem hydroxidu sodného a následně extrahoval dichlormethanem. Dichlormethanový extrakt se purifikoval sloupcovou chromatografií (silikagel eluovaný 5% až 10% methanolem v dichlormethanu) a poskytl N¹-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-4-[(2-tetrahydro-1H-pyrrol-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl]benzamid ve formě pevné látky, t.t. 150 °C až 153 °C. MS (EI) m/e 558,2865 (558,2855 vypočteno pro C₃₃H₃₄N₈O).

Příklad 9

N¹-[5-(4-Amino-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-

pentyl]benzamid



Část A

Pod argonovou atmosférou, se sloučily 1,5-diaminopentan (25 g, 0,24 mol) a benzamid (9,9 g, 0,081 mol) a přes noc vařily pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustila za vakuu ve snaze odstranit přebytek diaminu. Zbytek se destilloval přibližně při teplotě 210 °C a tlaku 1,599 kPa a poskytl 11,8 g N-(5-amínopentyl)benzamidu ve formě bezbarvého oleje.

Část B

Triethylamin (1 ekvív.) se přidal do suspenze 4-chlor-3-nitrochinolinu, hydrochlorid (13 g, 53 mmol) v chloroformu a chloroformu. Do získané směsi se přidala suspenze N-(5-amínopentyl)-benzamidu (11 g, 53 mmol) v chloroformu a reakční směs se vařila pod zpětným chladičem. Vývoj reakce se monitoroval pomocí HPLC. Reakční směs se zahustila za vakuu. Zbytek se naředil toluenem, vařil pod zpětným chladičem a následně ještě v horkém stavu přefiltroval. Filtrát se nechal vychladnout. Výsledná

sraženina se izolovala filtrací a poskytly 16,9 g N¹-{5-[(3-nitrochinolin-4-yl)amino]pentyl}-benzamidu ve formě žluté pevné látky, t.t. 130 °C až 132 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 8,53 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,43 (t, J=6,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (dt, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,57 (dt, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J=8,0 Hz, 2H), 3,63 (q, J=6,0 Hz, 2H), 3,25 (q, J=6,0 Hz, 2H), 1,77 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H), 1,55 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H), 1,39 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H).

Část C

Katalytické množství platiny na uhlí se přidalo do suspenze N¹-{5-[(3-nitrochinolin-4-yl)amino]pentyl}benzamidu (3,4 g, 9 mmol) v isopropylalkoholu (250 ml). Reakční směs se umístila pod vodíkovou atmosférou při tlaku 0,344 MPa do přístroje Parr. Po 2 hodinách se reakční směs přefiltrovala ve snaze odstranit katalyzátor. Filtrát se zahustil za vakua a poskytl surový N¹-{5-[(3-aminochinolin-4-yl)amino]pentyl}benzamid. Tento materiál se sloučil s triethylorthoacetátem (1,4 g, 9 mmol) a toluenem (200 ml). Reakční směs se ohřívala přes noc na parní lázni s kolonou Vigreux. Z reakční směsi se oddekantoval toluen a reakční směs se zahustila za vakua a poskytla N¹-[5(2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)pentyl]benzamid ve formě oleje.

Část D

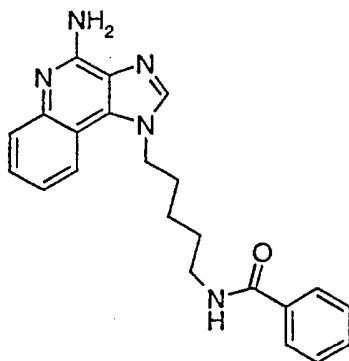
Kyselina 3-chlorperoxybenzoová (3 g, 9 mmol) se přidal do roztoku oleje z části C v methylacetátu (50 ml). Reakční směs se míchala přes noc při pokojové teplotě a následně naředila diethyletherem (50 ml). Výsledná sraženina se izolovala filtrací a následně propláchla diethyletherem a poskytla 1,6 g 1-(5-benzamidopentyl)-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu.

Část E

Do roztoku 1-(5-benzamidopentyl)-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu (1,6 g, 4,12 mmol) v dichlormethanu (150 ml) se přidal hydroxid amonný (50 ml). Za rychlého míchání se do reakční směsi přidal tosylchlorid (0,78 g, 4,12 mmol). Po 1 hodině se organická vrstva oddělila, propláchla 1% roztokem uhličitanu sodného a následně zahustila za vakua. Výsledný zbytek se sloučil s 1*N* roztokem kyseliny chlorovodíkové (30 ml), ošetřil aktivním uhlíkem a následně přefiltroval. Filtrát se neutralizoval. Došlo k vysrážení oleje. Olej se nechal přes noc ztuhnout a poskytl 0,63 g N^1 -[5-(4-amino-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)pentyl]benzamidu ve formě pevné látky, t.t. 110 °C až 120 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,63 (br s, 2H), 7,55 (t, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,52 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,28 (q, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,87 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,79 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,48 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H); MS (CI) m/e 388 (M+H).

Příklad 10

N^1 -[5-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)pentyl]-
benzamid, hydrochlorid

Část A

Katalytické množství platiny na uhlíku se přidalo do suspenze N^1 -{5-[(3-nitrochinolin-4-yl)amino]pentyl}benzamidu (5 g, 13,2 mmol) v toluenu (250 ml). Reakční směs se umístila pod vodíkovou atmosférou při tlaku $3,4 \cdot 10^4$ Pa na přístroji Parr. Po 2 hodinách se na dně lahve Parr vytvořila olejová koule. Přidal se síran hořečnatý a další katalyzátor a v hydrogenaci se pokračovalo přes noc. Reakční směs se přefiltrováním zbavila katalyzátoru. Zbytek ze dna lahve Parr se sloučil s isopropylalkoholem (150 ml), ohřál v parní lázni a následně přefiltroval. HPLC analýza naznačila, že oba filtráty obsahovaly produkt, takže se sloučily a po zahuštění za vakua poskytly N^1 -{5-[(3-aminochinolin-4-yl)amino]pentyl}benzamid. Tento materiál se sloučil s toluenem (250 ml). Přidal se triethylorthoformiát (4 g, 26,4 mmol a reakční směs se 2 hodiny vařila pod zpětným chladičem s kolonou Vigreux. Reakční směs se nechala ochladit na pokojovou teplotu. Výsledná sraženina se izolovala filtrací a poskytla 3,4 g N^1 -[5-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)pentyl]benzamidu ve formě pevné látky, t.t. 171,5 °C až 172,5 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 9,22 (s, 1H), 8,43 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 8,38 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,80 (d, $J=7,0$, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,51 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,72 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,25 (q, $J=6,0$ Hz, 2H), 1,94 (kvintet, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,58 (kvintet, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,40 (kvintet, $J=8,5$ Hz, 2H).

Část B

Do roztoku N^1 -[5-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)pentyl]benzamidů (2,0 g, 5,58 mmol) v chloroformu se přidala kyselina 3-chlorperoxybenzoová (1,9 g, 5,58 mmol). Po 4 hodinách HPLC analýza naznačila ukončení reakce. Reakční směs se dvakrát propláchla 1% roztokem uhličitanu sodného (50 ml) a po zahuštění za vakua poskytla 1-(5-benzamidopentyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid.

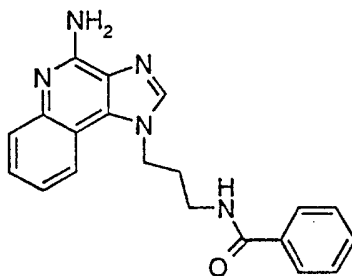
Část C

Do roztoku 1-(5-benzamidopentyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu (2,1 g, 5,58 mmol) v dichlormethanu se přidal hydroxid amonný. Do reakční směsi se za intenzivního pozvolna přidal tosylchlorid (1,06 g, 5,58 mmol). Po 1 hodině se reakční směs naředila dichlormethanem. Organická vrstva se oddělila, propláchla 1% roztokem uhličitanu sodného a následně zahustila za vakua. Výsledný zbytek se rozpustil v isopropylalkoholu (100 ml) a následně se přidal 6*N* roztok kyseliny chlorovodíkové (0,93 ml). Výsledná sraženina se suspendovala lve vodě (150 ml), vařila pod zpětným chladičem, ošetřila aktivním uhlím a potom přefiltrovala. Výsledná sraženina se izolovala filtrací a po vysušení poskytla 0,9 g N^1 -[5-(4-amino-1*H*-

imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)pentyl]benzamid, hydrochloridu ve formě bílé krystalické pevné látky, t.t. 217 °C až 219 °C. Analýza: vypočteno pro $C_{22}H_{23}N_5O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$: %C, 52,85; %H, 6,85; %N, 14,01; Nalezeno: %C, 52,62; %H, 6,44; %N, 13,87. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,84 (br s, 1H), 9,24 (br s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,70 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,66 (t, $J=7,0$, 2H), 3,32 (q, $J=6,0$ Hz, 2H), 1,90 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,56 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,38 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H); MS (CI) m/e 374 (M+H).

Příklad 11

N^1 -[3-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)propyl]-benzamid, hydrochlorid



Část A

Benzamid (25 g, 0,20 mol) a 1,3-diaminopropan (45,9 g, 0,60 mol) se sloučily v nádobě Parr a 15 hodin ohřívaly na 150 °C. Nádoba se ochladila a reakční směs se zahustila za vakua ve snaze odstranit přebytek diaminu. Zbytek se rozpustil ve vodě (500 ml) a přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové se pH hodnota na stavila na pH < 1.

Výsledná sraženina (výchozí benzamid a diacylovaný produkt) se odstranily filtrací. Filtrát se propláchl dichlormethanem. Vodná vrstva se silně alkalizovala přidáním 50% roztoku hydroxidu sodného a následně se extrahovala dichlormethanem (4 X 300 ml). Extrakty se sloučily, propláchly solankou (300 ml), sušily nad bezvodým síranem sodným a po zahuštění za vakua poskytly 11,9 g N-(3-aminopropyl)benzamidů ve formě oleje.

Část B

Do směsi 4-chlor-3-nitrochinolinu, hydrochloridu (16,4 g, 67 mmol) a dichlormethanu (400 ml) se přidal triethylamin (9,3 ml, 67 mmol). Najednou se přidal roztok N-(3-aminopropyl)benzamidů (11,9 g, 67 mmol) v dichlormethanu (100 ml). Reakční směs se po dobu 1 hodiny míchala při pokojové teplotě a následně 1 hodinu ohřívala v parní lázni. Výsledná sraženina se izolovala filtrací a poskytla 6 g N¹-{3-[(3-nitrochinolin-4-yl)amino]propyl}benzamidů ve formě žluté pevné látky, t.t. 209 °C až 211 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,54 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,55 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J=8,0 Hz, 2H), 3,69 (q, J=6,0 Hz, 2H), 3,35 (q, J=6,0 Hz, 2H), 2,00 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H).

Část C

Suspenze N¹-{3-[(3-nitrochinolin-4-yl)amino]propyl}benzamidů (1,0 g, 2,8 mmol) v isopropylalkoholu (120 ml) se

ohřívala ve snaze rozpustit část materiálu. Přidalo se katalytické množství platiny na uhlíku a reakční směs se umístila pod vodíkovou atmosférou ($3,4 \cdot 10^4$ Pa) na přístroji Parr. Po 3 hodinách se reakční směs přefiltrovala, čímž se odstranil katalyzátor. Filtrát se zahustil za vakua a poskytl surový N^1 -{3-[(3-aminochinolin-4-yl)amino]propyl}-benzamid ve formě oleje. Do oleje se přidal toluen (100 ml) a následně triethylorthoformiát (0,8 g, 5,6 mmol). Reakční směs se přes noc ohřívala v parní lázni. Potom se směs nechala vychladnout na pokojovou teplotu. Výsledná sraženina se izolovala filtrací a poskytla 0,53 g N^1 -[3-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)propyl]benzamidů ve formě bílé pevné látky, t.t. 188 °C až 190 °C. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,37 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J=8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,71 (dt, $J=7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,56 (dt, $J=7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,48 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,78 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,38 (q, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,18 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H).

Část D

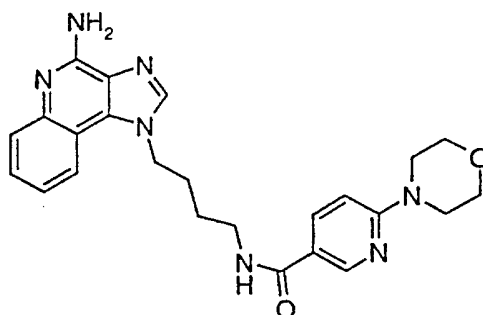
Do roztoku N^1 -[3-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)propyl]benzamid (0,53 g, 1,6 mmol) v chloroformu (50 ml) se pozvolna při pokojové teplotě přidala kyselina 3-chloroperoxybenzoová (0,55 g, 1,6 mmol). Po 3 hodinách se reakční směs propláchla 1% roztokem uhličitany sodného (2 X 30 ml) a po následném zahuštění za vakua poskytla 0,32 g 1-(3-benzamidopropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě pevné látky.

Část E

Do roztoku 1-(3-benzamidopropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu (0,32 g, 0,92 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se přidal hydroxid amonný (20 ml). Potom se pozvolna přidal tosylchlorid (0,17 g, 0,92 mmol). Reakční směs se přes noc míchala při pokojové teplotě a následně zahustila za vakua ve snaze odstranit dichlormethan. Výsledná sraženina se izolovala filtrací a následně propláchlá vodou. Tento materiál se rozpustil v isopropylalkoholu (20 ml/g). Přidala se koncentrovaná kyselina chlorovodíková (1 ekviv.) a objem reakční směsi se redukoval o 10 % až 20 %. Výsledná sraženina se izolovala filtrací a po propláchnutí isopropylalkoholem poskytla 0,25 g N¹-[3-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)propyl]benzamidu, hydrochloridu ve formě pevné látky, t.t. 265 °C až 270 °C. Analýza: vypočteno pro C₂₀H₁₉N₅O·HCl·_{1/2}H₂O: %C, 61,46; %H, 5,42; %N, 17,92; nalezeno: %C, 61,79; %H, 5,34; %N, 17,61. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,74 (br s, 1H), 9,30 (br s, 2H), 8,73 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,22 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,84 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,43 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,75 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,39 (q, J=6,0 Hz, 2H), 2,17 (t, J=7,0 Hz, 2H); MS (EI) 345,1593 (345,1590 vypočteno pro C₂₀H₁₉N₅O).

Příklad 12

N³-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-morfolinonikotinamid



Část A

Karbonyldiimidazol (18,6 g, 0,115 mol) se přidal do suspenze kyseliny 6-chlornikotinové (16,6 g, 0,105 mol) v dichlormethanu (250 ml). Po rozpuštění veškeré pevné látky se reakční směs míchala 1 hodinu při pokojové teplotě a potom se přidal isopropylalkohol (100 ml). Dichlormethan se odstranil za vakua. Do roztoku se přidalo katalytické množství isopropoxidu sodného a roztok se 1 hodinu vařil pod zpětným chladičem. Získaný roztok se zahustil za vakua. Výsledný zbytek se suspenzoval s vodou a následně extrahoval diethyletherem. Extrakt se sušil nad bezvodým síranem sodným a po zahuštění za vakua poskytl 23,9 g isopropyl-6-chloronicotínát.

Část B

Roztok isopropyl-6-chlornicotinátu (6,0 g, 0,03 mol) a morfolinu (13 ml, 0,15 mol) v isopropylalkoholu (60 ml) se vařil po dobu 72 hodin pod zpětným chladičem. Potom se roztok nechal přes noc ochladit na pokojovou teplotu. Výsledná sraženina se izolovala filtrací, propláchla isopropylalkoholem a po vysušení poskytla isopropyl-6-morfolinonicotinátu. Filtrát se naředil vodou. Výsledná

sraženina se izolovala filtrací, propláchla vodou a po vysušení poskytla isopropyl-6-morfolinonikotinát. Sloučený výtěžek činil 8,3 g. Isopropyl-6-morfolinonikotinát se sloučil s 1 N roztokem hydroxidu sodného (40 ml) a výsledná suspenze se míchala při 50 až 60 °C, dokud se všechna pevná látka nerozpustila. Roztok se míchal přes noc při pokojové teplotě a během tohoto míchání se vytvořila sraženina. Tento materiál se izoloval filtrací a identifikoval jako výchozí materiál. Filtrát se neutralizoval koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Výsledná sraženina se izolovala filtrací, propláchla vodou a po vysušení poskytla 3,3 g surového produktu. Tento materiál se rekrystalizoval z methanolu/dichlormethanu. a poskytl kyselinu 6-morfolinonikotinovu ve formě pevné látky, t.t. 259 °C až 261 °C. Analýza: vypočteno pro $C_{10}H_{12}N_2O_3$: %C, 57,19; %H, 5,81; %N, 13,48; nalezeno: %C, 57,50; %H, 5,71; %N, 13,53.

Část C

Do roztoku oxalylchloridu (0,13 g, 1 mmol) v chloroformu (5 ml) se pozvolna přidal N,N-dimethylformamid (1 ml). Přidala se kyselina 6-morfolinonikotinová (0,21 g, 1 mmol) a reakční směs se míchala 15 min. Potom se směs zahustila za vakua, naředila toluenem a po zahuštění za vakua poskytla 6-morfolinonikotinoylchlorid. Tento materiál se přes noc udržoval při pokojové teplotě za vakua a potom použil v dalším kroku.

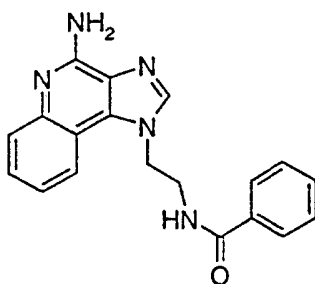
Část D

Chlorid kyseliny z části C se rozpustil v piridinu (20 ml) a potom se najednou přidal do teplého roztoku 1-(4-aminobutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminu (0,25 g,

1 mmol) v pyridinu (25 ml). Reakční směs se zahustila za vakua při 40 °C ve snaze odstranit pyridin. Výsledný roztok se sloučil s vodou a 1N roztokem hydroxidu sodného (25 ml). Směs se extrahovala dichlormethanem. Extrakt se zahustil za vakua. Výsledný zbytek se rekrystalizoval z isopropylalkoholu a poskytl N³-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-morfolinonikotinamid ve formě pevné látky, t.t. 160 °C až 170 °C (rozkl.).
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,70 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,69 (t, J=5,0 Hz, 4H), 3,54 (t, J=5,0 Hz, 4H), 3,27 (q, J=6,0 Hz, 2H), 1,91 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H), 1,58 (t, J=6,0 Hz, 2H); MS (EI) m/e 445,2209 (445,2226 vypočteno pro C₂₄H₂₇N₇O₂).

Příklad 13

N¹-[2-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl]benzamid



Část A

Do roztoku *terc.*butyl-N-(2-aminoethyl)karbamátu (55,0 g, 0,34 mol) v bezvodém dichlormethanu (500 ml) se přidal triethylamin (66,8 g, 0,33 mol). Pozvolna se přidal 4-Chlor-3-nitrochinolin a nechala se probíhat exotermní

reakce. Reakční směs se míchala přes noc za pokojové teploty. Výsledná sraženina se izolovala filtrací a poskytla produkt ve formě žluté pevné látky. Filtrát se propláchnul vodou, vysušil nad bezvodím síranem sodným a zahustil za vakuu. Výsledný zbytek se suspendoval hexanem a po přefiltrování poskytla další produkt ve formě žluté pevné látky. Oba produkty se sloučily a poskytly 101 g *terc.*butyl-N-[2-(3-nitrochinolin-4-yl)aminoethyl]karbamátu ve formě žluté pevné látky, t.t. 157 °C až 158 °C.

Část B

Do suspenze *terc.*butyl-N-[2-(3-nitrochinolin-4-yl)aminoethyl]karbamátu (100 g, 0,30 mol) v toluenu (500 ml) se přidala platina na uhlíku (1 g, 10%) a síran sodný (2 g). Směs se umístila pod vodíkovou atmosférou při tlaku $3,4 \cdot 10^4$ Pa na přístroji Parr, kde se ponechala přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs se přefiltrovala. Filtrát se zahustil a poskytl 73 g *terc.*butyl-N-[2-(3-aminochinolin-4-yl)aminoethyl]karbamátu ve formě tmavě zlatého oleje.

Část C

Do roztoku *terc.*butyl-N-[2-(3-aminochinolin-4-yl)aminoethyl]karbamátu (21 g, 69,4 mmol) v bezvodém toluenu (250 ml) se přidal triethylorthoformiát (11,3 g, 73,4 mmol). Reakční směs se 5 hodin vařila pod zpětným chladičem a následně nechala pozvolna ochladit na pokojovou teplotu. Výsledná sraženina se izolovala filtrací a po vysušení poskytla 17,6 g *terc.*butyl-N-[2-(1*H*-imidazo[4,5-

-c]chinolin-1-yl)ethyl]karbamátu ve formě světlé bronzově hnědé pevné látky, t.t. 154 °C až 155 °C.

Část D

Do roztoku *terc.*butyl-N-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl]karbamátu (17,2 g, 55,1 mmol) v chloroformu (250 ml) se přidala kyselina 3-chloroperoxybenzoová (17,4 g, 60,6 mmol). Reakční směs se udržovala přes noc při okolní teplotě a potom se reakce zastavila přidáním 5% roztoku uhličitanu sodného. Vrstvy se oddělily. Organická vrstva se vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a potom zahustila za vakua, čímž poskytla 15,0 g 1-[2-(*terc.*-butylkarbamyl)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě pevné látky, t.t. 213 °C až 215 °C.

Část E

Do míchaného roztoku 1-[2-(*tert*-butylkarbamyl)ethyl]-1*H*-imidazo-[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu (15,0 g, 45,7 mmol) v chloroformu (200 ml) se pozvolna přidal trichloroacetyliso-kyanát (9,5 g, 50,2 mmol). Po 2 hodinách se reakce zastavila koncentrovaným hydroxidem amonným (100 ml). Přidala se voda (100 ml) a vrstvy se oddělily. Vodná vrstva se extrahovala chloroformem. Organické vrstvy se sloučily, vysušily nad bezvodým síranem hořečnatým a potom zahustily za vakua a poskytly bílou pevnou látku. Tento materiál se suspendoval v horkém methylacetátu a po přefiltrování poskytl 15 g *terc.*butyl-N-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl]karbamátu ve formě bílé pevné látky, t.t. 215 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (t, J=8,0 Hz, 1H),

8,03 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,06 (t, J=6,0 Hz, 1H), 6,56 (br s, 2H), 4,63 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,43 (q, J=6,0 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H); MS (EI) m/e 327,1696 (327,1695 vypočteno pro C₁₇H₂₁N₅O₂).

Část F

Terc.butyl-N-[2-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]karbamát (14,8 g, 45,2 mmol) se smísil s kyselinou trifluoroctovou (100 ml) a acetonitrilem (100 ml) a udržoval přes noc při pokojové teplotě. Acetonitril se odstranil a reakční směs se vařila 2 hodiny pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustila za vakua a poskytla bronzově hnědou pevnou látku. Tento materiál se rozpustil v minimálním množství horké vody. Roztok se nastavil na pH 14 a nechal vychladnout. Roztok se zahustil za vakua. Výsledný zbytek se extrahoval refluxujícím ethanolem. Ethanolový extrakt se zahustil za vakua a poskytl 3,0 g 1-(2-aminoethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminu ve formě pevné látky, t.t. 265 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 8,08 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dt, J=8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dt, J=8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,58 (br s, 2H), 4,54 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,01 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,60 (br s, 2H); MS (EI) m/e 227,1171 (227,1171 vypočteno pro C₁₂H₁₃N₅).

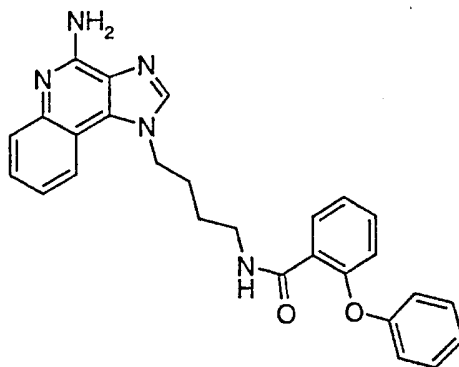
Část G

Směs 1-(2-aminoethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminu (0,40 g, 1,76 mmol) a bezvodého pyridinu (60 ml) se

ohřívána, dokud se nezískal čirý roztok. Roztok se potom ochladil pomocí ledové lázně. Přidal se benzoylchlorid (0,25 g, 1,76 mmol). Reakční směs se udržovala přes noc při pokojové teplotě a následně zahustila za vakua. Zbytek se suspendoval vodou (200 ml) a pevná látka se izolovala filtrací. Tento materiál se rekrystalizoval z isopropylalkoholu a poskytl 0,15 g N¹-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]-chinolin-1-yl)ethyl]benzamidů ve formě bílého prášku, t.t. 295 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,25 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,28 (br s, 2H), 4,80 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,80 (q, J=6,0 Hz, 2H); MS (EI) m/e 331,1429 (331,1433 vypočteno pro C₁₉H₁₇N₅O).

Příklad 14

N¹-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-fenoxybenzamid

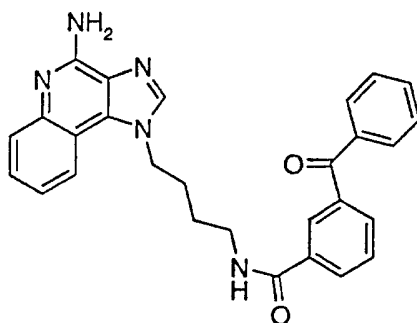


Směs 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu (0,125 g, 0,49 mmol) a bezvodého pyridinu (40 ml) ohřívána pod dusíkovou atmosférou pomocí teplovzdušné pistole ve snaze rozpustit pevnou látku. Získaný roztok se nechal ochladit na teplotu okolí. Přidal se roztok

2-fenoxybenzoylchloridu (0,11 g, 0,47 mmol) v pyridinu (5 ml). Reakční směs es udržovala při okolní teplotě 18 hodin a potom zahustila za vakua. Výsledný pevný zbytek se purifikoval mžikovou chromatografií (silikagel eluovaný v poměru 9:1 dichlormethanem:methanolem) a poskytl 0,12 g N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-fenoxybenzamid ve formě bílé pevné látky, t.t. 93 °C až 94 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,43 (dt, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,42 (dt, $J=8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,22 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,89 (m, 3H), 6,59 (br s, 2H), 4,55 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,23 (q, $J=6,0$ Hz, 2H), 1,81 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,47 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H); MS (EI) m/e 451,2004 (451,2008 vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$).

Příklad 15

N^1 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-benzoylbenzamid

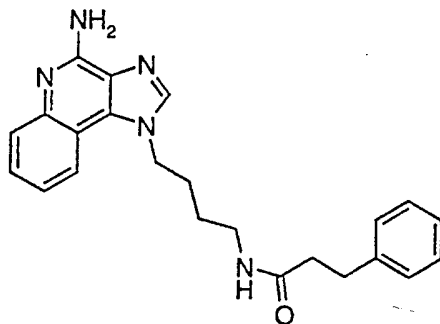


Za použití metody z příkladu 14 se 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,2 g, 0,78 mmol) uvedl do reakce s 3-benzoylbenzoylchlorid (0,18 g, 0,73 mmol) a poskytl 0,19 g N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-

-yl)butyl]-3-benzoylbenzamidu ve formě bílé krystalické látky, t.t. 103 °C až 105 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 8,08 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,70 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,67 (br s, 2H), 4,63 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,32 (q, $J=6,0$ Hz, 2H), 1,91 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,59 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H); MS (EI) m/e 463,2022 (463,2008 vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$).

Příklad 16

N^1 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-fenylpropanamid

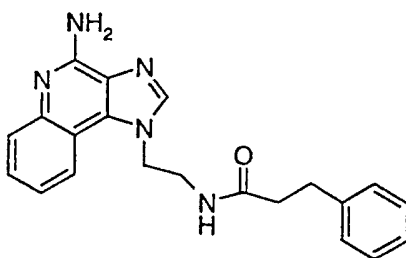


Za použití metody z příkladu 14 se 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,2 g, 0,78 mmol) uvedl do reakce s hydrocinnamoylchloridem (0,11 ml, 0,74 mmol) a poskytl 0,14 g N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-fenylpropanamidu ve formě pevné bílé látky, t.t. 148 °C až 150 °C.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,15 (m, 3H), 6,66 (br s, 2H), 4,58 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,06 (q, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,31 (t, $J=7,0$ Hz, 2H) 1,79 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J=7,0$ Hz, 2H); MS (EI) m/e 387,2067 (387,2059 vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$).

Příklad 17

N^1 -[2-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl]-3-fenylpropanamid



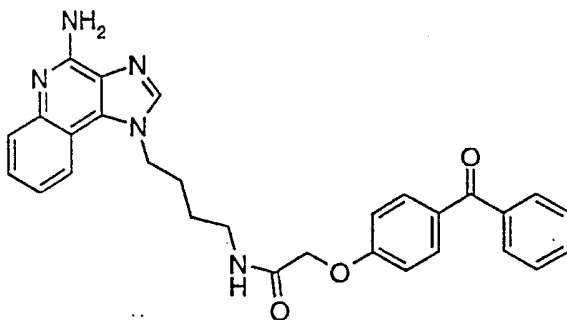
Za použití metody z příkladu 14 se 1-(2-aminoethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (100 mg, 0,44 mmol) uvedl do reakce s hydrocinnamoylchloridem (0,065 ml, 0,44 mmol) a poskytl 0,06 g N^1 -[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl]-3-fenylpropanamidu ve formě pevné bílé látky, t.t. 254 °C až 256 °C.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,07 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (dd, $J=8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,45 (dt, $J=8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,16 (m, 3H), 6,6 (br s, 2H), 4,61 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,54 (q,

J=6,0 Hz, 2H), 2,75 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,31 (t, J=7,0 Hz, 2H); MS (EI) m/e 359,1745 (359,1746 vypočteno pro C₂₁H₂₁N₅O).

Příklad 18

N¹-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-(4-benzoylfenoxy)acetamid

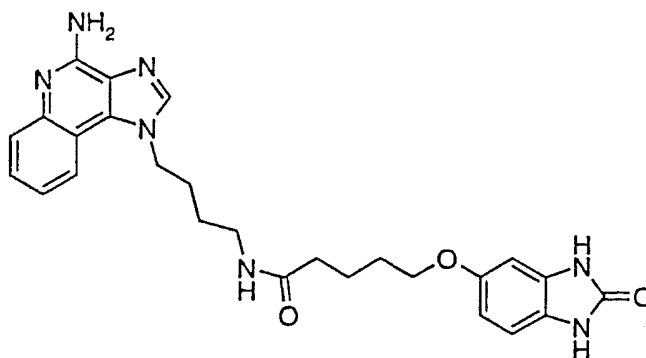


1-(4-Aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (99,6 mg, 0,39 mmol) a kyselina 2-(4-benzoylfenoxy)octová (100 mg, 0,39 mmol).se smísily v pyridinu (10 ml). Ohříváním se připravila homogenní směs, které se nechala posléze ochladit. Potom se přidal 1-[3-dimethylamino)-propyl]-3-ethylkarbodiimid, hydrochlorid (82 mg, 0,43 mol). Reakční směs se udržovala přes noc při teplotě okolí a potom zahustila za vakua. Zbytek se frakcionalizoval mezi chloroform a nasycený roztok uhličitánu draselného. Vrstvy se oddělily. Vodná vrstva se extrahovala chloroformem. Organické vrstvy se zkombinovaly, vysušeny nad bezvodým síranem hořečnatým a po zahuštění za vakua poskytly zlatý olej. Olej se purifikoval sloupcovou chromatografií (silikagel eluovaný 10% methanolem v dichlormethanu) a poskytl 70 mg N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-(4-benzoylfenoxy)acetamidu ve formě bílé pevné látky, t.t. 73 °C až 98 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,65

(t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,42 (dt, $J=8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J=8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,58 (br s, 2H), 4,61 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,18 (q, $J=6,0$ Hz, 2H), 1,86 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,50 (kvintet, $J=7,0$ Hz, 2H); MS (EI) m/e 493,2106 (493,2114 vypočteno pro $C_{29}H_{27}N_5O_3$).

Příklad 19

N-[4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl-5-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)oxy]pentamid



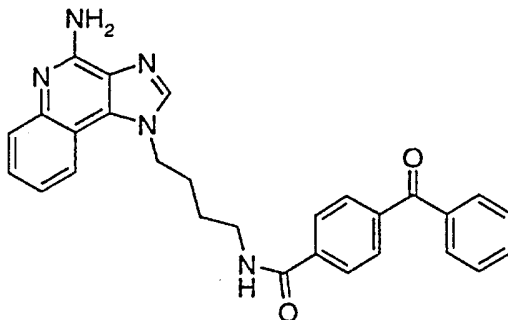
Za použití metody z příkladu 18 se 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (100 mg, 0,392 mmol) sloučil s kyselinou 5-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)oxy]pentanovou (98,1 mg, 0,392 mmol) a poskytl 20 mg N-[4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]-5-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)oxy]pentamidu ve formě ne zcela bílé pevné látky, t.t. 150 °C až 157 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, $J=8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,93 (br s, 2H), 6,78 (d,

J=8,0 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,47 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,61 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,82 (br s, 2H), 3,08 (q, J=6,0 Hz, 2H), 2,05 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,84 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H), 1,58 (br s, 4H), 1,44 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H);

MS (EI) m/e 487,2329 (487,2332 vypočteno pro C₂₆H₂₉N₇O₃).

Příklad 20

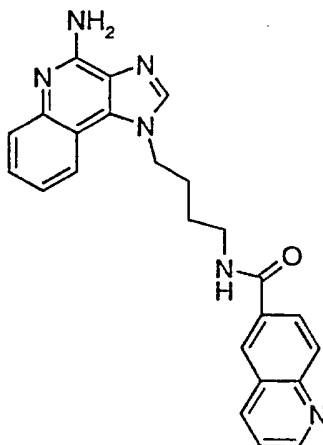
N¹-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-benzoylbenzamid



Za použití obecné metody z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]-chinolin-4-amin (0,51 g, 2,0 mmol) uvedl do reakce s 4-benzoylbenzoylchloridem (2,0 mmol) a poskytl 0,15 g N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-benzoylbenzamidu ve formě bílé pevné látky, t.t. 159 °C až 161 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,0, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,49 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,48 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,24 (br s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,60 (t, J=6,0 Hz, 1H), 4,69 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,62 (q, J=6,0 Hz, 2H), 2,14 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H), 1,82 (kvintet, J=7,0 Hz, 2H); MS (EI) m/e 463,2002 (463,2008 vypočteno pro C₂₈H₂₅N₅O₂).

Příklad 21

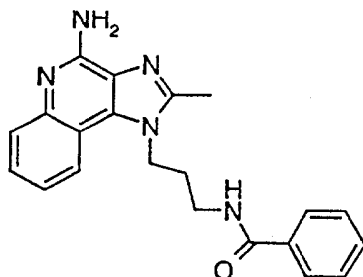
N⁶-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-chinolinkarboxamid



Za použití obecného postupu z příkladu 18 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,5 g, 1,96 mmol) sloučil s kyselinou 6-chinolinkarboxylovou (0,34 g, 1,96 mmol) a poskytl 0,08 g N⁶-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-chinolinkarboxamidu ve formě bronzově hnědého prášku, t.t. 122 °C až 127 °C (pění). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (m, 1H), 8,73 (t, *J*=5,4 Hz, 1H), 8,43 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,13-8,03 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,58 (br s, 2H), 4,66 (t, *J*=6,7 Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,64 (m, 2H); MS (EI) *m/e* 410,1847 (410,1855 vypočteno pro C₂₄H₂₂N₆O).

Příklad 22

N¹-[3-(4-Amino-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-
-propyl]benzamid

Část A

Za použití obecného postupu z části C příkladu 11 se N¹-{3-[(3-nitrochinolin-4-yl)amino]propyl}benzamid (2,0 g, 5,7 mmol) redukoval na diamin a následně se uvedl do reakce s triethylorthoacetátem za vzniku 0,74 g N¹-[3-(2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)propyl]benzamidu ve formě lepivé tmavě žluté pevné látky.

Část B

Za použití obecného postupu z části D příkladu 11 se materiál z části A zoxidoval a poskytl 0,35 g 1-(3-benzamidopropyl)-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě pevné látky.

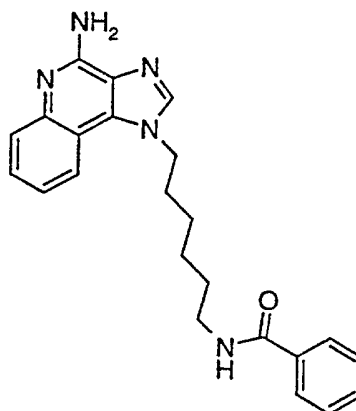
Část C

Do roztoku 1-(3-benzamidopropyl)-2-methyl-1*H*-imidazo-[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu (0,35 g, 0,97 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se přidal hydroxid amonný (20 ml). Za bouřlivého

míchání se pomalu přidal tosylchlorid (0,185 g, 0,97 mmol). Reakční směs se máchala přes noc za pokojové teploty a následně zahustila za vakua ve snaze odstranit dichlormethan. Výsledná pevná látka se rekrystalizovala z dichlormethanu a poskytla 0,1 g N¹-[3(4-amino-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)propyl]benzamidů ve formě pevné látky, t.t. 230 °C až 231,4 °C.

Příklad 23

N¹-[6-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)hexyl]benzamid

Část A

Za použití obecné metody z části A příkladu 9 se hexamethyldiamin (348,63 g, 3 mol) uvedl do reakce s benzamidem (121,14 g, 1 mol) za vzniku 136,5 g N-(6-amino-hexyl)benzamidů.

Část B

Za použití obecného postupu z části B příkladu 9 se 4-chlor-3-nitrochinolinhydrochlorid (10 g, 41 mmol) uvedl do reakce s N-(6-aminohexyl)benzamidem a poskytl 12,85 g

N¹-{6-[3-nitrochinolin-4-yl]amino}hexyl}benzamidu ve formě žluté krystalické pevné látky.

Část C

Za použití obecného postupu z části C příkladu 9 se 12,3 g materiálu z části B redukovalo a potom uvedlo do reakce s triethylorthoformiátem (8,94 g, 6 mmol) za vzniku 6,4 g N¹-[6-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)hexyl]benzamidu ve formě hnědého oleje.

Část D

Do roztoku materiálu z části C v chloroformu se pozvolna přidala kyselina 3-chloroperoxybenzoová (5,9 g, 17 mmol). Roztok zoranžověl. Po 2 hodinách se reakční směs dvakrát propláchla vodným roztokem uhličitanu sodného a následně zahustila za vakua a poskytla 6,0 g 1-(6-benzamidohexyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě oranžového oleje.

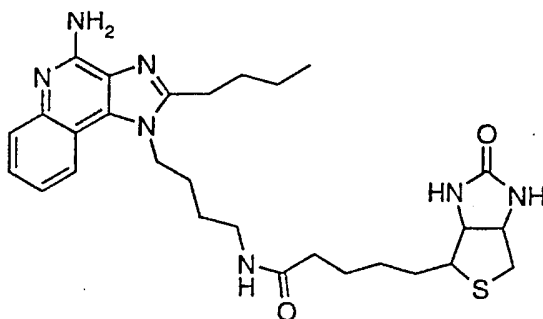
Část E

Hydroxid amonný se přidal do roztoku materiálu z části D v dichlormethanu. Za bouřlivého míchání se pozvolna přidal tosylchlorid (2,94 g, 15 mmol). Reakční směs se míchala přes noc při okolní teplotě a následně se zahustila za vakua. Výsledný surový materiál se rekrystalizoval z propylacetátu a poskytl 0,91 g N¹-[6-(4-amino-1*H*-imidazo-

[4,5-c]chinolin-1-yl)hexyl]benzamid ve formě béžové krystalické pevné látky, t.t. 146 až 155 °C.

Příklad 24

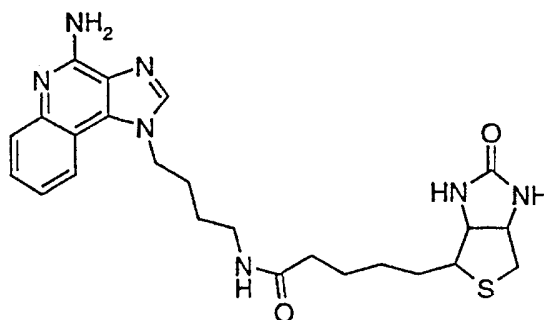
N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-butyl]-5-(2-oxoperhydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid



D-biotinyl-N-hydroxysukcinimid (0,57 g, 1,67 mmol) se přidá do roztoku 1-(4-aminobutyl)-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminu (0,52 g, 1,67 mmol) v pyridinu (25 ml). Reakční směs se udržovala přes noc při okolní teplotě a potom zahustila do sucha. Zbytek se frakcionalizoval mezi dichlormethan a nasycený vodný roztok uhličitane draselného. Organická vrstva se vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a potom zahustila za vzniku 0,4 g N¹-[4-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-5-(2-oxoperhydrothieno[3,4-*d*]imidazo-4-yl)pentamid ve formě pevné látky, t.t. 214 °C až 215 °C. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₉N₇O₂S: %C, 62,54; %H, 7,31; %N, 18,23; nalezeno: %C, 61,67; %H, 7,37; %N, 17,62.

Příklad 25

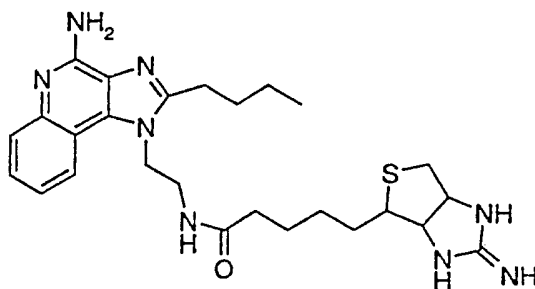
N^1 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-5-(2-oxoperhydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid



Roztok 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu (0,38 g, 1,49 mmol) v pyridinu (20 ml) se přidal do roztoku *N*-hydroxysukcinimidobiotin (0,51 g, 1,49 mmol) v pyridinu (20 ml). Reakční směs se udržovala přes noc při okolní teplotě a následně se zahustila do sucha. Zbytek se frakcionalizoval mezi dichlormethan a nasycený vodný roztok uhličitanu draselného. Organická vrstva se vysušila na *d* bezvodým síranem hořečnatým a následně zahustila za vzniku 0,58 g N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-5-(2-oxoperhydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid ve formě pevné látky, t.t. 104 °C až 106 °C. Hmotová spektrometrie s vysokou rozlišovací schopností: teoretické množství = 481,2260, odměřené množství: 481,2261.

Příklad 26

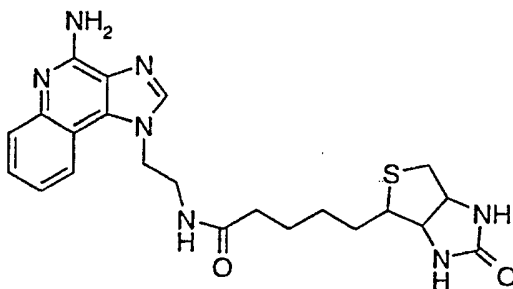
N^1 [2-(4-Amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-ethyl]-5-(2-iminoperhydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)-pentanamid



Roztok N-hydroxysukcinimidoiminobiotin (0,74 g, 1,76 mmol) v pyridinu (10 ml) se pozvolna přidal do roztoku 1-(2-aminoethyl)-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu (0,50 g, 1,76 mmol) v pyridinu (30 ml). Reakční směs se udržovala přes noc při okolní teplotě a následně se zahustila do sucha. Zbytek se frakcionalizoval mezi dichlormethan a nasycený vodný roztok uhličitanu draselného. Organická vrstva se vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a potom se zahustila do sucha. Zbytek se rekrystalizoval z ethanolu za vzniku 0,5 g N^1 -[2-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl]-5-(2-imino-perhydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamidu ve formě pevné látky, t.t. 95 °C až 96 °C. Vysoce rozlišovací hmotová spektrometrie: teoretické množství = 508,2733, odměřené množství: 508,2723.

Příklad 27

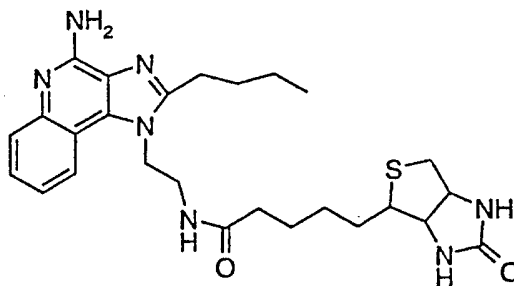
N^1 -[2-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl]-5-(2-oxoperhydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid



Za použití obecného postupu z příkladu 24 se *N*-hydroxysukcinimidobiotin (6,0 g, 1,76 mmol) uvedl do reakce s 1-(2-aminoethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminem (0,4 g, 1,76 mmol) za vzniku 0,6 g N^1 -[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl]-5-(2-oxoperhydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamidu ve formě pevné látky, t.t. 169 °C.

Příklad 28

N^1 -[2-(4-Amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl]-5-(2-oxoperhydrothieno[3,4-*d*]imidazo-4-yl)pentanamid

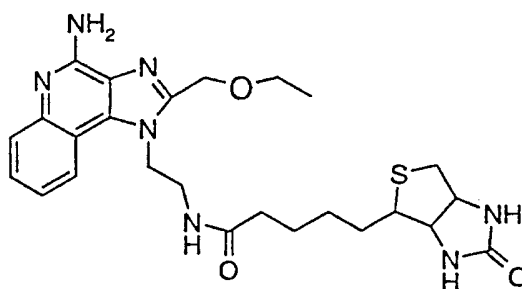


Za použití obecného postupu z příkladu 25 se 1-(4-aminoethyl)-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,4 g,

1,47 mmol) uvede do reakce s N-hydroxysukcinimidobiotinem (0,5 g, 1,47 mmol) za vzniku 0,44 g N¹-[2-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-5-(2-oxoperhydrothieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamidu ve formě bílá pevné látky, t.t. 124 °C až 126 °C. Vysoce rozlišovací hmotové spektrometrie: teoretické množství = 509,25, naměřené množství = 509,2580.

Příklad 29

N¹-[2-(4-Amino-2-(ethoxymethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethyl]-5-(2-oxoperhydrothieno[3,4-d]imidazol-4-yl)-pentanamid, ditrifluoracetát

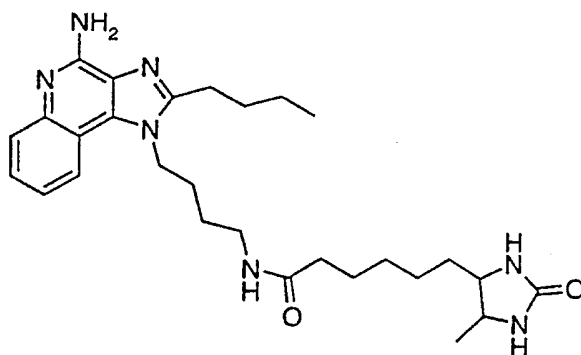


Do suspenze 1-(2-aminoethyl)-2-(ethoxymethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminu, hydrochloridu (3,39 g, 10,53 mmol) v chloroformu (150 ml) se najednou přidal triethylamin (1,2 g, 11,4 mmol). Reakční směs se vyčeřila. Potom se pozvolna přidal N-hydro-xysukcinimidobiotin (3,0 g, 8,79 mmol). Po 2 hodinách se zakalená reakční směs ohřála pod zpětným chladičem do dosažení teploty varu a pod zpětným chladičem se vařila přes noc. Vyčeřená reakční směs se nechala ochladit na pokojovou teplotu a následně se prudce zchladila vodou. Vrstvy se oddělily. Organická vrstva se vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým s po zahuštění poskytla ne zcela bílou pevnou látku. Tento

materiál se rekrystalizoval ze směsi (8:2) ethanolu a vody a poskytl bílou pevnou látku. Část tohoto materiálu se purifikovala preparativní HPLC, při které se jako eluční soustava použila voda, acetonitril a kyselina trifluor-octová, a poskytla 0,6 g N¹-[2-(4-amino-2-(ethoxymethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl]-5-(2-oxoperhydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamidu ve formě ditrifluor-octové soli, t.t. 171 °C až 175 . Analýza: vypočteno pro: C₂₅H₃₃N₇O₃S·2C₂HF₃O₂: %C, 47,09; %H, 4,77; %N, 13,26; nalezeno: %C, 47,06; %H, 5,17; %N, 13,31.

Příklad 30

N¹-[4-(4-Amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-butyl]-6-(5-methyl-2-oxo-4-imidazoliny)hexynamid

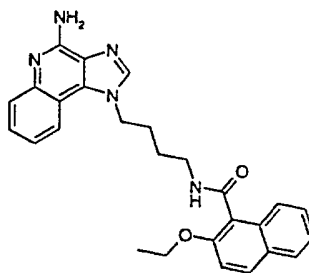


1-(4-Aminobutyl)-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,13 g, 0,47 mmol), D-desthiobiotin (0,10 g, 0,47 mmol) a chloroform (200 ml) se sloučily a míchaly při teplotě okolí dokud se nezískal čirý roztok. Přidal se 1-[3-(dimethylamino)propyl-3-ethylkarbodiimid, hydrochlorid (0,094 g, 0,49 mmol) a reakční směs se udržovala přes noc při teplotě okolí. Reakční směs se nalila do silikagelové kolony. Chloroform se nechal proběhnout kolonou a následně

se kolona eluovala 10% roztokem methanolu v dichlormethanu. Čisté frakce se sloučily a po zahuštění poskytly N¹-[4-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-(5-methyl-2-oxo-4-imidazolinylyl)hexanamid ve formě bílé pevné látky.

Příklad 31

N¹-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-ethoxy-1-naftamid

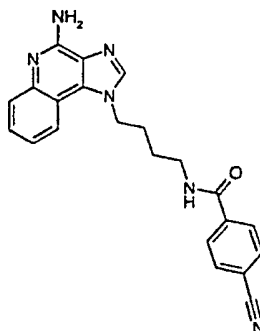


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 2-ethoxy-1-naftoylchloridem za vzniku N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-ethoxy-1-naftamid ve formě bílé pevné látky, t.t. 219 °C (rozklad).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,0, 1H), 7,91 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,47-7,22 (m, 5H), 6,60 (s, 2H), 4,69 (t, J=7,2 Hz, 2H), 4,09 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,18 (t, J=7,2 Hz, 3H); MS (EI) m/e 453,2157 (453,2165 vypočteno pro C₂₇H₂₇N₅O₂).

Příklad 32

N^1 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-
-kyanobenzamid

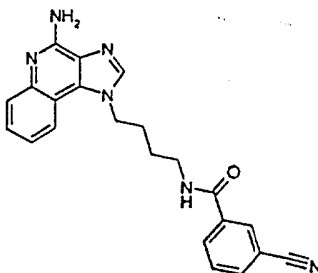


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 4-kyanobenzoylchloridem za vzniku N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-kyanobenzamidu ve formě bílého prášku, t.t. 222,8 °C až 225,3 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,1$, 1H), 7,93 (s, 4H), 7,61 (dd, $J=8,4$, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dt, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (dt, $J=7,6$, 1,2 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,64 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 1,96 (kvintet, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,58 (kvintet, $J=7,2$ Hz, 2H); IR (KBr) m/e 3441, 3337, 3136, 2945, 2228, 1641, 1545, 1531, 1481, 1396, 1309, 1257, 857, 755 cm^{-1} ; MS (EI) m/e 384,1699 (384,1699 vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$).

Příklad 33

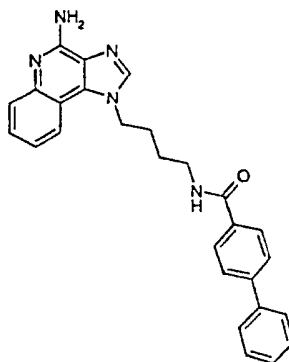
N^1 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-
-kyanobenzamid



Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 3-kyanobenzoylchloridem za vzniku N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-kyanobenzamidu ve formě bílé krystalické pevné látky, t.t. 200,0 °C až 201,0 °C (rozklad). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,10-7,97 (m, 3H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,42 (dt, $J=7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,20 (dt, $J=7,5$ Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,63 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,32 (m, 2H), 1,91 (kvintet, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,59 (kvintet, $J=7,5$ Hz, 2H); IR (KBr) 3455, 3295, 3072, 2941, 2231, 1638, 1581, 1527, 1479, 1396, 1312, 1251, 1205 cm^{-1} ; MS (EI) m/e 384,1699 (384,1699 vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$).

Příklad 34

N^1 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-fenylbenzamid

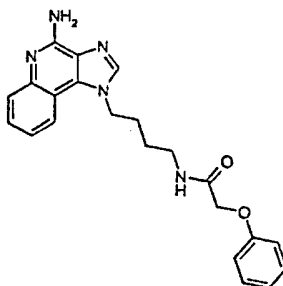


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 4-aminobutyl)-*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil se 4-bifenylylkarbonylchloridem za vzniku N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-fenylbenzamid ve formě bílého prášku, t.t. 215,4 °C (rozklad).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, $J=7,2$, 1H), 7,88 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 7,75-7,70 (m, 4H), 7,62 (dd, $J=8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 4H), 7,22 (dt, $J=7,5, 1,2$ Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,65 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,93 (kvintet, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,6 (kvintet, $J=7,5$ Hz, 2H); MS (EI) m/e 435,2054 (435,2059 vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$).

Příklad 35

N^1 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-fenoxyacetamid

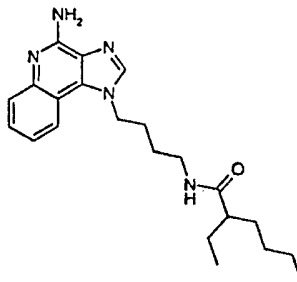


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s fenoxyacetylchloridem za vzniku N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-fenoxyacetamidu ve formě ne zcela bílého prášku, t.t. 61,5 °C (rozklad).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (s, 1H), 8,12 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J=8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,44 (dt, $J=7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,29-7,21 (m, 3H), 6,96-6,88 (m, 3H), 6,62 (s, 2H), 4,60 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,16 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,83 (kvintet, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,47 (kvintet, $J=7,2$ Hz, 2H); IR (KBr) 3311, 3180, 2937, 1664, 1618, 1583, 1527, 1493, 1480, 1396, 1244, 755 cm^{-1} ; MS (EI) m/e 389,1844 (389,1852 vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$).

Příklad 36

N^1 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-ethylhexanamid

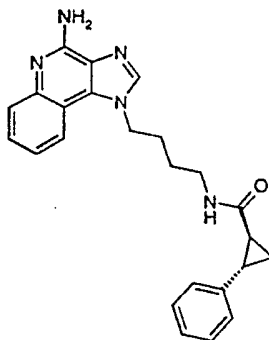


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil se 2-ethylhexanoylchloridem za vzniku N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-ethylhexanamidu ve formě bronzově hnědého prášku, t.t. 163,0 °C až 164,0 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,61 (dd, $J=8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,44 (dt, $J=7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,26 (dt, $J=7,5, 1,2$ Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 4,61 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 3H), 1,49-1,03 (m, 10H), 0,76 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,67 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); MS (EI) m/e 381,2533 (381,2529 vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$).

Příklad 37

N^1 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-
(*trans*)-2-fenylcyklopropan-1-karboxamid

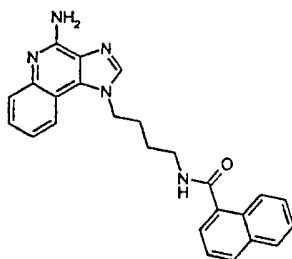


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin smísil s *trans*-2-fenylcyklopropankarbonylchlorid za vzniku N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-(*trans*)-2-fenylcyklopropan-1-karboximid ve formě ne zcela bílé pevné látky, t. t. 77,0 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (dd, $J=8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J=8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (dt, $J=8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,33-7,15 (m, 4H), 7,05-7,02 (m, 2H), 5,84 (br s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,52 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,32 (q, $J=6,6$ Hz, 2H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 3H), 1,64-1,51 (m, 3H), 1,25-1,18 (m, 1H); IR (KBr) 3304, 3179, 2939, 1640, 1582, 1527, 1479, 1396, 1250, 755, 735, 689 cm^{-1} ; MS (EI) m/e 399,2059 (399,2059 vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$).

Příklad 38

N^1 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-1-naftamid

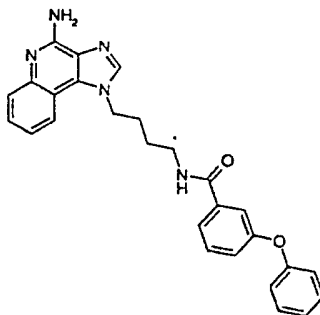


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 1-naftoylchloridem za vzniku N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-1-naftalanamidu ve formě ne zcela bílého prášku, t.t. 174,5 °C (rozklad).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,52 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,24 (m, 3H), 8,10 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,80 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,57-7,41 (m, 5H), 4,75 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 2H); MS (EI) m/e 409,1903 (409,1903 vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$).

Příklad 39

N^1 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-fenoxybenzamid



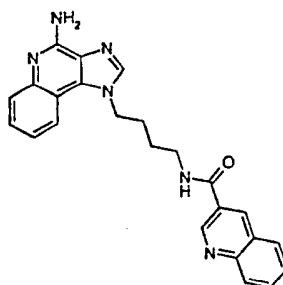
Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil se 3-fenoxybenzoylchloridem za vzniku N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-fenoxybenzamidu ve formě bílého prášku, t.t. 105,0 °C až 107,0 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J=8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,58-7,29 (m, 9H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 2H), 4,65 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,28 (m, 2H), 1,89 (kvintet, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,58 (kvintet, $J=7,2$ Hz, 2H);

MS (EI) m/e 451,2012 (451,2008 vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$).

Příklad 40

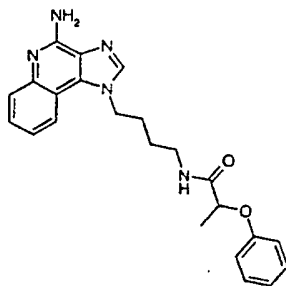
N^3 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-
-chinolinkarboxamid



Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s chinolin-3-karbonylchloridem za vzniku N^3 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-chinolinkarboxamidu ve formě bílé krystalické pevné látky, t.t. 116,0 °C až 118,0 °C (rozklad). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,24 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,86 (t, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09-8,05 (m, 3H), 7,86 (dt, $J=7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,67 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,97 (kvintet, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,65 (kvintet, $J=7,2$ Hz, 2H); MS (EI) m/e 410,1864 (410,1855 vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$).

Příklad 41

N^1 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-fenoxypropanamid



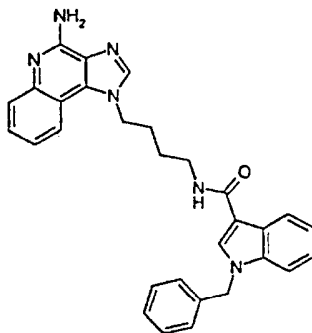
Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 2-fenoxypropionylchloridem za vzniku N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-fenoxypropanamidu ve formě bílého prášku, t.t. 85,0 °C až 87,5 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 1H), 8,07 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J=8,4$, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dt, $J=7,5$, 1,2 Hz, 1H), 7,28-7,16 (m, 3H), 6,91-6,81 (m, 3H), 6,57 (s, 2H), 6,42-4,53 (m, 3H), 3,10 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,76 (kvintet, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,43 (kvintet, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,33 (d, $J=6,6$ Hz, 3H);

MS (EI) m/e 403,2005 (403,2008 vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$).

Příklad 42

N^3 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-1-benzyl-1*H*-3-indolcarboxamid

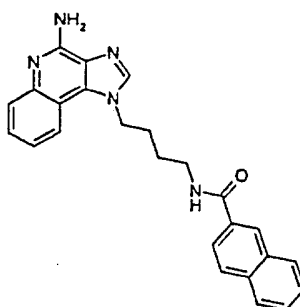


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 1-benzyl-indol-3-karbonylem za vzniku N^3 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-1-benzyl-1*H*-3-indolcarboxamidu ve formě bílého prášku, t.t. 139,0 °C (rozklad).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (s, 1H), 8,14 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,44-7,09 (m, 9H), 6,63 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,66 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 2H); MS (EI) m/e 488,2326 (488,2325 vypočteno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$).

Příklad 43

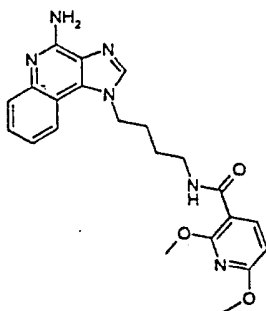
N²-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-
-naftalamid



Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 2-naftoylchloridem za vzniku N²-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-naftamidu ve formě bílého prášku, t.t. 257,0 °C (rozklad). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (br s, 2H), 8,69 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,99-7,80 (m, 5H), 7,75-7,50 (m, 4H), 4,75 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,39 (m, 2H), 1,98 (kvintet, J=7,2 Hz, 2H), 1,68 (kvintet, J=7,2 Hz, 2H); MS (EI) m/e 409,1909 (409,1903 vypočteno pro C₂₅H₂₃N₅O).

Příklad 44

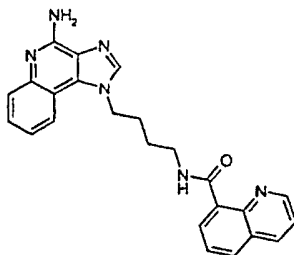
N^3 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2,6-dimethoxynicotinamid



Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 2,6-dimethoxynicotinylchloridem za vzniku N^3 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2,6-dimethoxynicotinamidu ve formě ne zcela bílého prášku, t.t. 175,0 °C až 177,0 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (s, 1H), 8,11-8,02 (m, 3H), 7,62 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J=7,5$, 1H), 6,58 (br s, 2H), 6,46 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,57 (m, 2H); MS (EI) m/e 420,1909 (420,1910 vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$).

Příklad 45

N⁸-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-8-chinolinokarboxamid

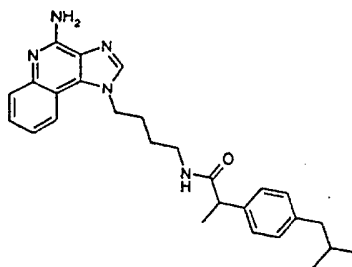


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s chinolin-8-karbonylchloridem za vzniku N⁸[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-8-chinolinokarboxamidu ve formě bronzově hnědého prášku, t.t. 91,0 °C až 93,0 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (t, J=5,5 Hz, 1H), 8,79 (dd, J=4,3, 1,8 Hz, 1H), 8,55-8,49 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (dd, J=8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,73 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,40 (dt, J=7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (dt, J=7,1, 1,2 Hz, 1H), 6,57 (br s, 2H), 4,68 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,69 (m, 2H); MS (EI) m/e 410,1858 (410,1855 vypočteno pro C₂₄H₂₂N₆O).

Příklad 46

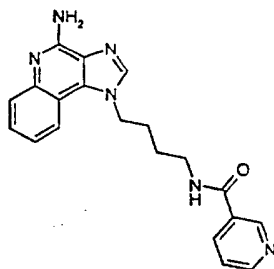
N^1 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-(4-isobutylfenyl)propanamid



Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 4-iso-butyl- α -methylfenylacetylchloridem za vzniku N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-(4-isobutylfe-nyl)propanamidu ve formě bílého prášku, t.t. 172,0 °C až 173,0 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,90 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J=8,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,44 (dt, $J=7,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,25 (dt, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,14 (d $J=8,0$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,58 (br s, 2H), 4,55 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,47 (q, $J=7,1$ Hz, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,34 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,24 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J=6,6$ Hz, 6H); MS (EI) m/e 443,2687 (443,2685 vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$).

Příklad 47

N^3 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-
nicotinamid

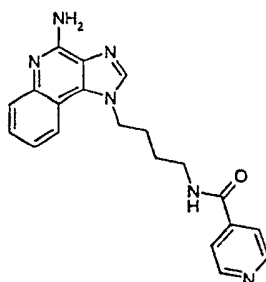


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s nikotinoylchloridem, hydrochloridem za vzniku N^3 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]nicotinamidu ve formě bílého prášku, t.t. 188,6 °C až 189,5 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (dd, $J=2,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,70-8,65 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (dt, $J=8,3, 2,0$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J=8,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=8,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,58 (br s, 2H), 4,64 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,60 (m, 2H); MS (EI) m/e 360,1696 (360,1699 vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$).

Příklad 48

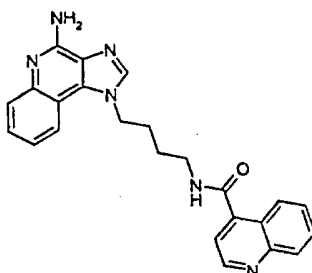
N⁴-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-
isonicotinamid



Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s isonicotinoylchloridem, hydrochloridem za vzniku N⁴-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]isonicotinamidu ve formě bílé krystalické pevné látky, t.t. 213,0 °C až 213,7 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (m, 1H), 8,69 (d, J=5,6 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J=5,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,62 (br s 2H), 4,64 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,58 (m, 2H); MS (EI) m/e 360,1699 (360,1699 vypočteno pro C₂₀H₂₀N₆O).

Příklad 49

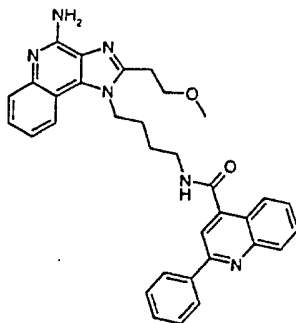
N^4 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-chinolin-4-karboxamid



Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s chinolin-4-karboxylchloridem za vzniku N^4 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-chinolin-4-karboxamidu ve formě bílé krystalické pevné látky, t.t. 214,5 °C až 215,2 °C (rozklad). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,76 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10-8,01 (m, 3H), 7,78 (ddd, $J=8,4, 6,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J=8,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,56 (ddd, $J=8,3, 6,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,44 (ddd, $J=8,3, 7,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,24 (ddd, $J=8,3, 7,0, 1,3$ Hz, 1H), 6,60 (br s, 2H), 4,68 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,38 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,63 (m, 2H); MS (EI) m/e 410,1860 (410,1855 vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$).

Příklad 50

N⁴-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-fenyl-4-chinolinkarboxymid



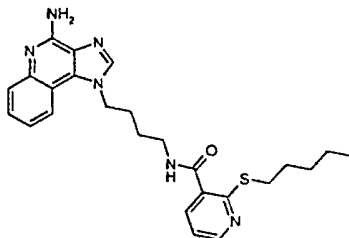
1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid, hydrochlorid (0,57 g, 3,0 mmol) se po kapkách přidal do studeného (0 °C) roztoku kyseliny 2-fenyl-4-chinolinkarboxylové (0,5 g, 3,7 mmol), 1-hydroxybenzotriazolu (0,5 g, 3,7 mmol), pyridinu (2,2 ml) a dichlormethanu (20 ml). Reakce se nechala běžet 15 min, načež se po kapkách přidal 1-(4-aminobutyl)-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,8 g, 2,55 mmol) v dichlormethanu (100 ml). Reakce se udržovala přes noc při okolní teplotě. Rozpouštědlo se odstranilo za vakua a zbytek se purifikoval mžikovou sloupcovou chromatografií (silikagel, 9:1 dichlormethan/methanol). Frakce obsahující produkt se sloučily, propláchly nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného, vysušily (MgSO₄), přefiltrovaly a po zahuštění za vakua poskytly 0,62 g N⁴-[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-fenyl-4-chinolinkarboxamid ve formě žluté krystalické pevné látky, t.t. 118 °C (rozklad).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (t, J=5,7 Hz, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 8,13-8,01 (m, 4H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,62-

7,48 (m, 5H), 7,36 (m, 1H), 7,20 (dt, $J=7,6, 1,2$, Hz, 1H), 6,54 (br s, 2H), 4,62 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,83 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 5H), 1,96 (m, 2H), 1,79 (m, 2H); MS (EI) m/e 544,2589 (544,2587 vypočteno pro $C_{33}H_{32}N_6O_2$).

Příklad 51

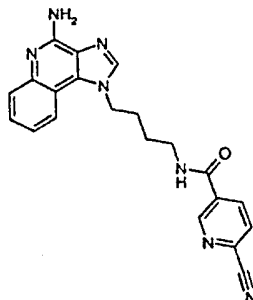
N^3 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-(pentylsulfanyl)nicotinamid



Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 2-(*n*-pentylothio)pyridin-3-karbonylchloridem za vzniku N^3 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-(pentylsulfanyl)nikotinamidu ve formě bílého prášku, t.t. 158,0 °C až 161,0 °C. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47-8,41 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J=8,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,08 (dd, $J=7,5, 4,8$ Hz, 1H), 6,57 (br s, 2H), 4,64 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,98 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,62-1,46 (m, 4H), 1,35-1,20 (m, 4H), 0,83 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); MS (EI) m/e 462,2196 (462,2202 vypočteno pro $C_{25}H_{30}N_6O$).

Příklad 52

N^3 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-
kyanonicotinamid

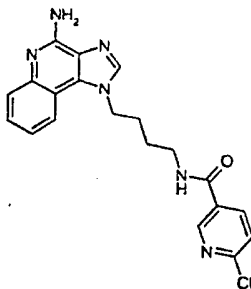


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 6-kyanopyridin-3-karbonylchloridem za vzniku N^3 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-kyanonicotinamidu ve formě ne zcela bílého prášku, t.t. 125,0 °C až 129,0 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,05 (dd, $J=2,1, 0,8$ Hz, 1H), 8,88 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J=8,1, 2,1$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (dd, $J=8,1, 0,8$ Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,62 (dd, $J=8,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,59 (br s, 2H), 4,64 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,59 (m, 2H); MS (EI) m/e 385,1648 (385,1651 vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$).

Příklad 53

N^3 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-chlornicotinamid

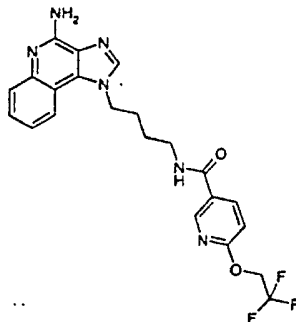


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 6-chloropyridin-3-karbonylchloridem za vzniku N^3 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-chloronikotinamidu ve formě ne zcela bílé krystalické pevné látky, t.t. 144,0 °C až 148,0 °C (rozklad).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (dd, $J=2,5, 0,6$ Hz, 1H), 8,73 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (dd, $J=8,3, 2,5$ Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,63 (d, $J=0,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=0,5$, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,61 (br s, 2H), 4,63 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,58 (m, 2H); MS (EI) m/e 394,1298 (394,1309 vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{OCl}$).

Příklad 54

N^3 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nikotinamid

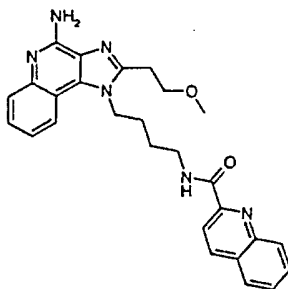


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-3-karbonylchloridem za vzniku N^3 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nikotinamidu ve formě bílé pevné krystalické látky, t.t. 192,0 °C až 194,0 °C (rozklad).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,58 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (dd, $J=8,6$ 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,82 (br s, 2H), 5,06 (q, $J=9,1$ Hz, 2H), 4,64 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,60 (m, 2H); MS (EI) m/e 458,1678 (385,1678 vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2\text{F}_3$).

Příklad 55

N^2 -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-2-chinolinkarboxamid

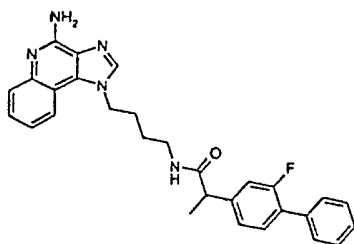


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s chinolin-2-karbonylchloridem v dichlormethanu a triethylaminu (3 ekviv.) za vzniku N^2 -{4-[4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-2-chinolinkarboxamidu ve formě bílé pevné látky, t.t. 78,1 °C až 79,9 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,10 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,58 (dd, $J=8,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,48 (br s, 2H), 4,58 (m, 2H), 3,79 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,22 (m, 5H), 1,91-1,78 (m, 4H); MS (EI) m/e 468,2276 (468,2274 vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$).

Příklad 56

N^1 -[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-(2-fluor-4-bifenyl)propanamid

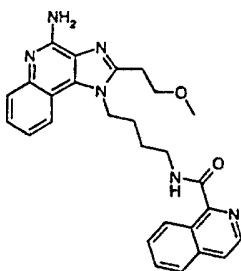


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 2-(2-fluor-4-bifenyl)propionylchloridem za vzniku N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-(2-fluor-4-bifenyl)propanamidu ve formě bílého prášku, t.t. 76,1 °C až 79,9 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,62 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,49-7,14 (m, 10H), 6,59 (br s, 2H), 4,58 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,59 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,09 (pentet, $J=6,7$ Hz, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,30 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); MS (EI) m/e 481,2268 (481,2278 vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{FN}_5\text{O}$).

Příklad 57

N^1 -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-1-isochinolinkarboxamid

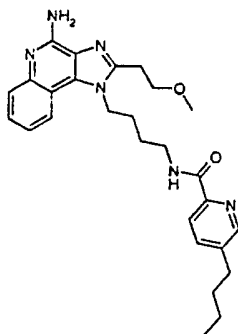


Podle obecného postupu z příkladu 50 se 1-(4-amino-butyl)-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s kyselinou isochinolin-1-karboxylovou za vzniku N^1 -{4-[4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chino-
lin-1-yl]butyl}-1-isochinolinkarboxamidu ve formě žluté krystalické pevné látky, t.t. 61,0 °C až 63,0 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (t, $J=5,9$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,05-7,96 (m, 3H), 7,84-7,96 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,61 (dd, $J=8,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,37 (dt, $J=7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,19 (dt, $J=7,6, 1,2$ Hz, 1H), 6,53 (br s, 2H), 4,60 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,81 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,28-3,12 (m, 5H), 1,92-1,76 (m, 4H) ; MS (EI) m/e 468,2261 (468,2274 vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$).

Příklad 58

N^2 -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chino-
lin-1-yl]butyl}-5-butyl-2-pyridinkarboxamid

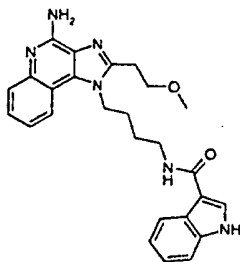


Podle obecného postupu z příkladu 50 se 1-(4-amino-butyl)-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s kyselinou fusarovou za vzniku N^2 -{4-[4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-5-butyl-2-pyridinkarboxamid ve formě bronzově hnědé pevné látky, t.t. 54,9 °C až 55,2 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,98 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=8,0, 0,7$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J=8,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=8,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,52 (br s, 2H), 4,55 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,18 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J=7,6$ Hz, 2H) 1,83-1,72 (m, 4H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,34-1,24 (m, 2H), 0,90 (t, $J=7,3$ Hz, 3H) ; MS (EI) m/e 474,2750 (474,2743 vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$).

Příklad 59

N^3 -{4-[4-Amino-2-(2-methylethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-3-indolkarboxamid



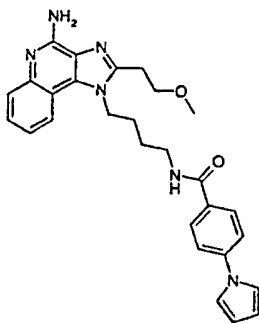
Podle obecného postupu z příkladu 50 se 1-(4-amino-butyl)-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s kyselinou indol-3-karboxylovou za vzniku N^3 -{4-[4-amino-2(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-3-indolkarboxamidu ve formě bílého prášku, t.t: 225,5 °C až 227,4 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,50 (br s, 1H), 8,13 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,61 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,48 (br s, 2H), 4,58 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,80 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 5H), 1,88 (m,

2H), 1,70 (m, 2H), ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 165,0, 152,0, 151,0, 145,1, 136,4, 132,6, 127,8, 126,8, 126,6, 126,4, 122,1, 121,5, 121,4, 120,6, 120,3, 115,1, 112,1, 111,0, 70,5, 58,4, 45,1, 38,2, 27,7, 27,5, 27,0; MS (EI) m/e 456,2282 (456,2274 vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$).

Příklad 60

N^1 -{4-[4-Amino-2-(2-methylethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-4-(1-pyrrolyl)benzamid

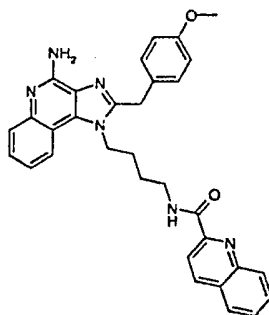


Podle obecného postupu z příkladu 50 se 1-(4-amino-butyl)-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin se sloučil s kyselinou 4-(1-pyrrolyl)benzoovou za vzniku N^1 -{4-[4-amino-2(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-4-(1-pyrrolyl)benzamidu ve formě ne zcela bílého prášku, t.t. 173,0 °C až 174,9 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,52 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,61 (dd, $J=8,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J=2,2$ Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,19 (dt, $J=7,6, 1,1$ Hz, 1H), 6,53 (br s, 2H), 6,30 (t, $J=2,2$ Hz, 2H), 4,57 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,82 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (t, $J=6,7$ Hz, 2H) 1,87 (m, 2H), 1,71 (m, 2H); MS (EI) m/e 482,2421 (482,2430 vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$).

Příklad 61

N^2 -{4-[4-Amino-2-(2-methoxybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-2-chinolinkarboxamid

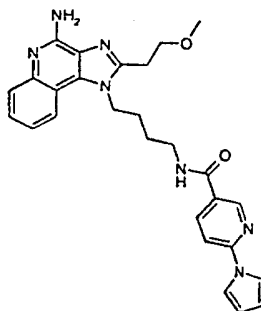


Chinolin-2-karbonylchlorid (0,28 g v 10 ml dichlormethanu, 1,46 mmol) se po kapkách přidalo do míchaného roztoku 1-(4-aminobutyl)-2-(4-methoxybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu (0,49 g, 1,3 mmol, dichlormethan (140 ml) a triethylamin (0,5 ml). Reakce se udržovala 17 hodin a potom se zahustila za vakua. Žlutý zbytek se frakcionalizoval mezi dichlormethan a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická frakce se sušila (MgSO₄), přefiltrovala a zahustila. Surový zbytek se purifikoval mžikovou sloupcovou chromatografií (silikagel, eluční gradient vycházející z dichlormethanu až po 95:5 dichlormethan/methanol) a poskytl 0,19 g N^2 -{4-[4-amino-2-(4-methoxybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-2-chinolinkarboxamidu ve formě ne zcela bílé pevné látky, t.t. 95,1 °C až 97,4 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (t, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,56 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,16-8,07 (m, 3H), 7,96 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,58 (dd, *J*=8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,23 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,82 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 6,58 (br s, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,63 (s, 3H) 3,34 (m, 2H), 1,65 (m, 4H); MS (EI) *m/e* 530,2431 (530,2430 vypočteno pro C₃₂H₃₀N₆O₂).

Příklad 62

N^3 -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-6-(1-pyrrolyl)nikotinamid

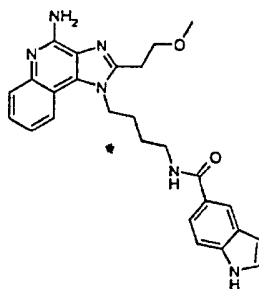


Podle obecného postupu z příkladu 50 se 1-(4-amino-butyl)-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s kyselinou 2-pyrrolopyridin-5-karboxylovou za vzniku N^3 -{4-[4-amino-2(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-6-(1-pyrrolyl)nikotinamidu ve formě žluté krystalické pevné látky, t.t. 77,0 °C až 80,0 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J=8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J=2,2$ Hz, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,39 (d, $J=2,2$ Hz, 2H), 6,20 (m, 1H), 5,42 (br s, 2H), 4,59 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,90 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 3,56 (q, $J=6,7$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,20 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,82 (m, 2H); MS (EI) m/e 483,2376 (483,2383 vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$).

Příklad 63

N^5 -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-5-indolkarboxamid

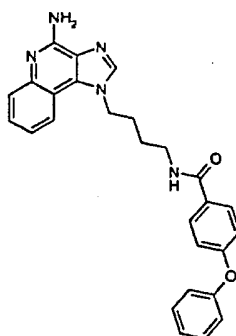


Podle obecného postupu z příkladu 50 se 1-(4-amino-butyl)-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s kyselinou indol-5-karboxylovou za vzniku N^5 -{4-[4-amino-2(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-5-indolkarboxamidu ve formě ne zcela bílé pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,31 (s, 1H), 8,34 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,22 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 6,67 (br s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,81 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,21 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,72 (m, 2H); MS (EI) m/e 456,2264 (456,2274 vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$).

Příklad 64

N^1 -{4-[4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-4-fenoxybenzamid

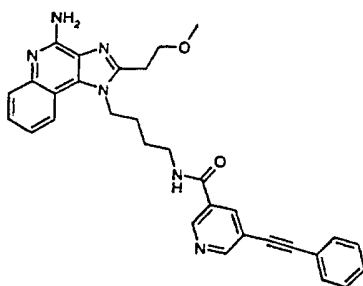


Podle obecného postupu z příkladu 14 se 1-(4-amino-butyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s 4-fenoxybenzoylchloridem za vzniku N^1 [4-(amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-fenoxybenzamidu ve formě bílého prášku, t.t. 90,5 až 91,5 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 7,07 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,61 (br s, 2H), 4,63 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,25 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,58 (m, 2H); MS (EI) m/e 451,2008 (451,2008 vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$).

Příklad 65

N^5 -{4-[4-Amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-5-(2-fenyl)nikotinamid

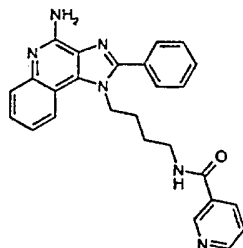


Podle obecného postupu z příkladu 50 se 1-(4-amino-butyl)-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s kyselinou 5-(fenylethynyl)pyridin-3-karboxylovou za vzniku N^5 {4-[4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]butyl}-5-(2-fenyl-1-ethynyl)nikotinamidu ve formě žluté pevné látky, t.t. 76,0 až 78,0 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,79 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,48 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,56 (br s, 2H), 4,57 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 3,82 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,72 (m, 2H); MS (CI) m/e 519 (M+H).

Příklad 66

N^3 -[4-(4-Amino-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]nikotinamid



Část A

Roztok benzoylchloridu (5,3 g, 37,7 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se při teplotě okolí pomalu přidal do roztoku *tert.*butyl-*N*-{4-[(3-aminochinolin-4-yl)amino]butyl}karbamátu (12,5 g, 37,7 mmol) v dichlormethanu (250 ml). Reakční směs se přes noc udržovala při teplotě okolí. Výsledná sraženina se izolovala filtrací a po vysušení poskytla 11,0 g *tert.*butyl-*N*-(4-{[3-(benzoylamino)chinolin-4-yl]amino}butyl)karbamátu, hydrochloridu ve formě bílé pevné látky.

Část B

Triethylamin (7,26 g, 71,7 mmol) se přidal do roztoku materiálu z části A v ethanolu (200 ml) a 2 dny vařil pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustila a poskytla oranžový sirup. HPLC hmotová spektrometrická analýza ukázala, že sirup obsahuje požadovaný produkt a výchozí materiál. Sirup se vyjmul v dichlormethanu (100 ml) a potom ochladil v ledové lázni. Přidal se triethylamin (5 ml) a benzoylchlorid (1,9 ml). Reakční směs se udržovala 2 dny při teplotě okolí a v tomto okamžiku HPLC naznačila, že reakce nebyla kompletní. Reakční směs se zahustila za vakua. Zbytek se vyjmul v isopropylalkoholu (150 ml). Přidal se triethylamin (5 ml) a reakční směs se přes noc vařila pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustila za vakua. Zbytek se purifikoval mžikovou chromatografií (silikagel; eluent 10% roztok methanolu v dichlormethanu). Frakce obsahující produkt se sloučily a zahustily za vakua. Zbytek se rekrystalizoval z acetonitrilu za vzniku 6,7 g *tert.*butyl-N-[4-(2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-butyl]karbamátu ve formě pevné látky, t.t. 158 °C až 159 °C.

Část C

Do roztoku *tert.*butyl-N-[4-(2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]karbamátu (6,56 g, 15,75 mmol) v dichlormethanu (120 ml) se pozvolna po malých částech přidala kyselina 3-chlorperoxybenzoová (1,05 ekviv., 65%). Po 3 hodinách se reakce zastavila 1% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (200 ml). Vrstvy se oddělily. Vodná vrstva se extrahovala dichlormethanem (2 X 50 ml).

Organické frakce se sloučily, sušily nad bezvodým síranem hořečnatým a následně zahustily za vakua a poskytly oranžový sirup. Sirup se trituroval s diethyletherem za vzniku 6,8 g 1-[4-(*tert.*butylkarbamyl)butyl]-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě bledě bronzově hnědé pevné látky, t.t. 178 °C až 181 °C.

Část D

Roztok 1-[4-*tert.*butylkarbamyl)butyl]-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu (6,8 g, 15,75 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se prudce ochladil v ledové lázni. Přidal se koncentrovaný hydroxid amonný (30 ml). Během 30 minut se po malých částech přidal tosylchlorid (3,0 g, 15,75 mmol). Reakční směs se nechala přes noc ohřát na teplotu okolí. .. Reakce se zastavila přidáním vody (350 ml). Vrstvy se oddělily. Vodná vrstva se extrahovala dichlormethanem. Organické frakce se sloučily, sušily nad bezvodým síranem hořečnatým a potom zahustily za vakua za vzniku bronzově hnědé pevné látky. Tento materiál se purifikoval mžikovou chromatografií (silikagel, eluent 10% roztok methanolu v dichlormethanu) za vzniku 4,8 g produktu. Větší množství materiálu se použilo v následujícím kroku. Malá část se rekrystalizovala z toluenu a poskytla *tert.*butyl-*N*-[4-(4-amino-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]karbamát ve formě pevné látky, t.t. 182 °C až 183 °C. Elementární analýza: vypočteno pro C₂₅H₂₉N₅O₂: %C, 69,58; %H, 6,77; %N, 16,22; nalezeno: %C, 69,86; %H, 6,95; %N, 15,80.

Část E

Materiál z části D se rozpustil v methanolu (15 ml) a v 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (100 ml) a následně vařil 2 hodiny pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustila za vakua na objem přibližně. Při přidávání koncentrovaného hydroxidu amonného do hodnoty pH 12 nedošlo k tvorbě sraženiny. Hodnota pH se upravila přidáním 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové na pH 7. Směs se extrahovala dichlormethanem a následně ethylacetátem. Vodná vrstva se zahustila do sucha. Zbytek se rozpustila ve vodě (50 ml) a potom 36 hodin kontinuálně extrahovala refluxujícím chloroformem. Chloroformový extrakt se zahustil za vakua za vzniku světle bronzově hnědé pevné látky. Tento materiál se rekrystalizoval z acetonitrilu za vzniku 2,5 g 1-(4-aminobutyl)-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé pevné látky, t.t. 175 °C až 177 °C. Elementární analýza: vypočteno pro C₂₀H₂₁N₅: %C, 72,48; %H, 6,39; %N, 21,13; nalezeno: %C, 72,72; %H, 6,32; %N, 20,71.

Část F

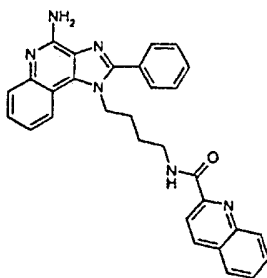
Podle obecného postupu z příkladu 61 se 1-(4-aminobutyl)-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin sloučil s nikotinoylchloridem, hydrochloridem za vzniku N³[4-(4-aminobutyl)-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]nikotinamidu ve formě bílé krystalické pevné látky, t.t. 84,5 °C až 86,1 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,75-7,41 (m, 8H), 7,21 (m,

1H), 6,72 (br s, 2H), 4,60 (m, 2H), 3,15 (t, J=6,0 Hz, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,40 (m, 2H); MS (CI) m/e 437 (M+H).

Příklad 67

N²-[4-(4-Amino-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]-2-chinolinkarboxamid



Podle obecného postupu z příkladu 61 se 1-(4-amino-butyl)-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin sloučil s chinolin-2-karbonylchlorid za vzniku N²[4-(4-amino-2-fenyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]chinolinkarboxamid ve formě ne zcela žluté krystalické pevné látky, t.t. 81,1 až 83,9 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,12-8,07 (m, 4H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,75-7,54 (m, 7H), 7,36 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,18 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,70 (br s, 2H), 4,61 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 149 (m, 2H); MS (CI) m/e 487 (M+H).

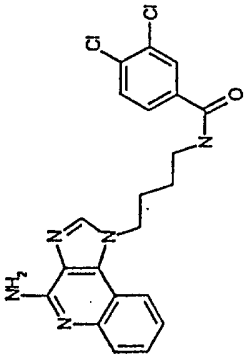
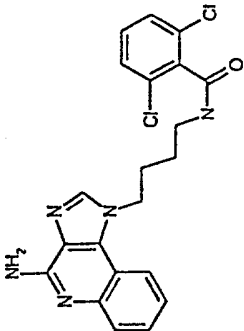
Příklady 68 -102

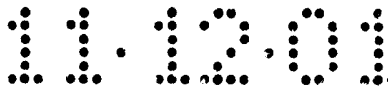
Sloučeniny shrnute v níže uvedené tabulce se připravily za použití syntetického postupu, který naznačuje výše uvedené reakční schéma II.

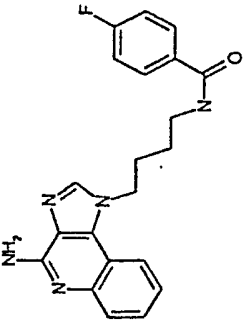
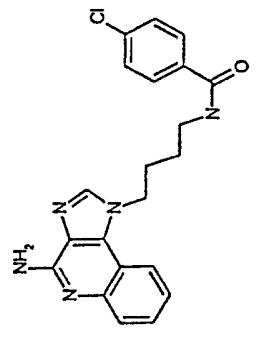
Roztok 1-(4-aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (36 μmol) v 10 ml dichlormethanu se v analytické zkumavce uzavřené pomocí uzávěru opatřeného závitkem ochladil na $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Chlorid kyseliny (45 μmol) se přidal jako 0,3 M roztok v dichlormethanu. V průběhu přidává chloridu kyseliny se směs nechala probublávat argonem a v probublávání se pokračovalo i následujících 15 sekund, načež se směs nechala přes noc stát při $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Do směsi se přidalo přibližně 90 mg aminomethyl-polystyrenové pryskyřice (0,62 mekviv./g, 100-200 mesh) a směs se tři hodiny vařila pod zpětným chladičem a protřepával při frekvenci 600 min^{-1} . Sloučeniny se purifikovaly elucí přes krátkou náplň silikagelu elučním činidlem tvořeným dichlormethanem a methanolem v poměru 10:1 za jímání přibližně 1ml frakcí (frakce se analyzovaly chromatografií na tenké vrstvě v 9:1 dichlormethan-methanolu ve snaze identifikovat produkt). Sloučeniny se analyzovaly pomocí 500 MHz ^1H NMR a APCI-MS (zátková injekce nebo LC/MS protokol).

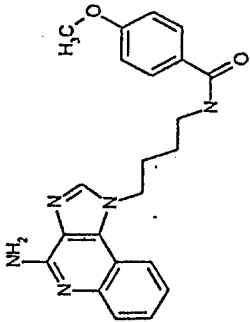
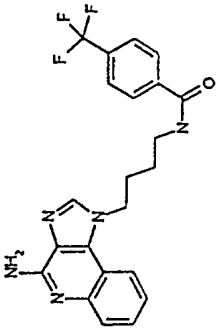
Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
68		450.10	(DMSO-d ₆) δ 8.93 (t, J=5.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.75 (bs, 2H), 4.65 (t, J=7Hz, 2H), 3.31 (q, J=6Hz, 2H), 1.92 (kvintet, J=8Hz, 2H), 1.56 (kvintet, J=7Hz, 2H)
69		394.12	(DMSO-d ₆) δ 8.40 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.47 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.39 (dt, J=1.5Hz, J=7Hz, 1H), 7.30 (t, J=6.4Hz, 1H), 7.28 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.23 (dd, J=1.5Hz, J=7.3Hz, 1H), 6.75 (bs, 2H), 4.65 (t, J=7Hz, 2H), 3.26 (q, J=6Hz, 2H), 1.95 (kvintet, J=8Hz, 2H), 1.56 (kvintet, J=7.5Hz, 2H)

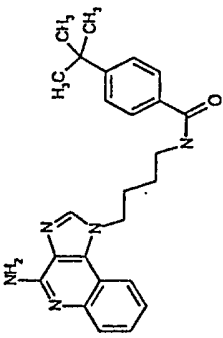
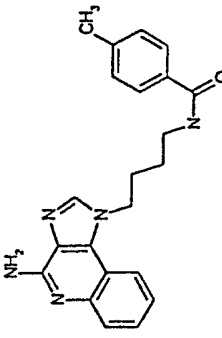
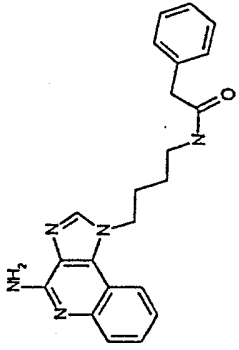


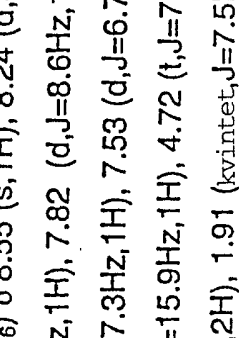
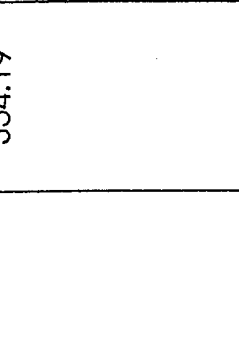
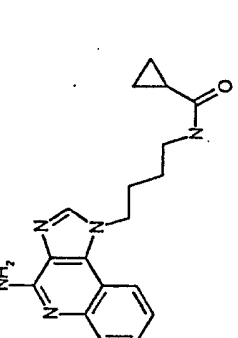
Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
70		428.07	(DMSO-d ₆) δ 8.47 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.47 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.40 (dd, J=2.1Hz, J=10.4Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.75 (bs, 2H), 4.65 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.25 (q, J=6.5Hz, 2H), 1.94 (kvintet, J=8Hz, 2H), 1.54 (kvintet, J=7Hz, 2H).
71		428.06	(DMSO-d ₆) δ 8.65 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.43 (d, J=9Hz, 1H), 7.44 (d, J=7Hz, 1H), 7.38 (dd, J=9.2Hz, J=7Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.8 (bs, 2H), 4.65 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.28 (m, 2H), 1.96 (kvintet, J=7.5Hz, 2H), 1.57 (kvintet, J=8Hz, 2H).

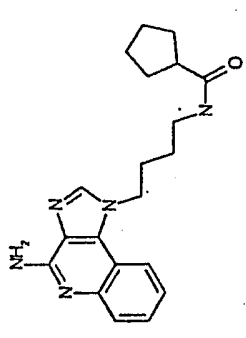
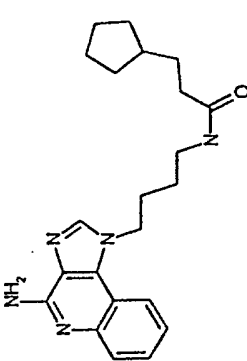


Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
72		378.11	(DMSO-d ₆) δ 8.50 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.84 (dd, J=2.1Hz, J=5.8Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.44 (t, J=7Hz, 1H), 7.26 (t, J=6.7Hz, 2H), 7.22 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.74 (bs, 2H), 4.63 (t, J=7Hz, 2H), 3.28 (m, 2H), 1.91 (kvintet, J=7.5Hz, 2H), 1.57 (kvintet, J=8Hz, 2H)
73		394.07	(DMSO-d ₆) δ 8.56 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.46 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.8 (bs, 2H), 4.64 (t, J=7Hz, 2H), 3.29 (q, J=6.5Hz, 2H), 1.91 (kvintet, J=7.5Hz, 2H), 1.57 (kvintet, J=7.5Hz, 2H)

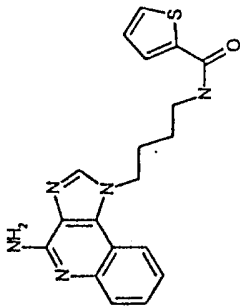
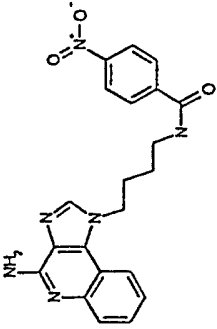
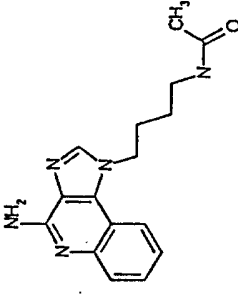
Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
74		390.13	(DMSO-d ₆) δ 8.33 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.45 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.81 (bs, 2H), 4.64 (t, J=7Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (kvintet, J=5.5Hz, 2H), 1.90 (kvintet, J=8Hz, 2H), 1.57 (kvintet, J=8.5Hz, 2H)
75		428.10	(DMSO-d ₆) δ 8.71 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.25 (t, J=7Hz, 1H), 6.9 (bs, 2H), 4.65 (t, J=7Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 1.92 (kvintet, J=8Hz, 2H), 1.59 (kvintet, J=7.5Hz, 2H)

Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
76		416.22	(DMSO-d ₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.39 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.70 (t, J=4Hz, 1H), 7.68 (d, J=4.3Hz, 2H), 7.52 (t, J=8Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.8Hz, 2H), 4.72 (t, J=7Hz, 2H), 3.30 (q, J=6.5Hz, 2H), 1.91 (kvintet, J=7.5Hz, 2H), 1.59 (kvintet, J=7.5Hz, 2H), 1.29 (s, 9H)
77		374.18	(DMSO-d ₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.38 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.71 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.659 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.54 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.9Hz, 2H), 4.71 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.28 (q, J=6Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.92 (kvintet, J=8Hz, 2H), 1.60 (kvintet, J=7.5Hz, 2H)
78		374.18	(DMSO-d ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.06 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.74 (t, J=7Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 4.67 (t, J=7Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.09 (q, J=6Hz, 2H), 1.84 (kvintet, J=8Hz, 2H), 1.48 (kvintet, J=7.5Hz, 2H)

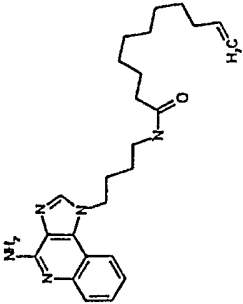
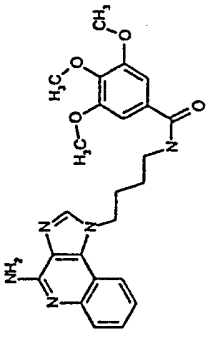
Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
79		386.15	(DMSO-d ₆) δ 8.55 (s,1H), 8.24 (d,J=8.2Hz,1H), 8.16 (t,J=5.8Hz,1H), 7.82 (d,J=8.6Hz,1H), 7.72 (t,J=7.3Hz,1H), 7.58 (t,J=7.3Hz,1H), 7.53 (d,J=6.7Hz,2H), 7.40 (m,4H), 6.57 (d,J=15.9Hz,1H), 4.72 (t,J=7Hz,2H), 3.23 (q,J=6Hz,2H), 1.91 (kvintet,J=7.5Hz,2H), 1.55 (kvintet,J=7.5Hz,2H)
80		354.19	(DMSO-d ₆) δ 8.53 (s,1H), 8.24 (d,J=8.2Hz,1H), 7.83 (d,J=8.2Hz,1H), 7.74 (m,2H), 7.58 (t,J=7.8,1H), 4.70 (t,J=7Hz,2H), 3.06 (q,J=6Hz,2H), 1.86 (s,2H), 1.86 (kvintet,J=8.5Hz,2H), 1.44 (kvintet,J=7.5Hz,2H), 0.84 (s,9H)
81		324.15	(DMSO-d ₆) δ 8.53 (s,1H), 8.23 (d,J=8.5Hz,1H), 8.06 (t,J=5.5Hz,1H), 7.84 (d,J=8.2Hz,1H), 7.74 (t,J=8.2Hz,1H), 7.59 (t,J=8.2Hz,1H), 4.69 (t,J=7Hz,2H), 3.09 (q,J=6Hz,2H), 1.86 (kvintet,J=7Hz,2H), 1.47 (m,3H), 0.59 (m,4H)

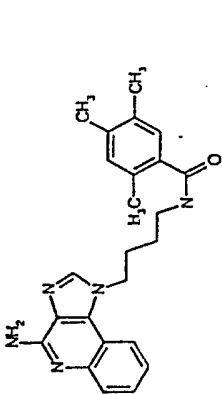
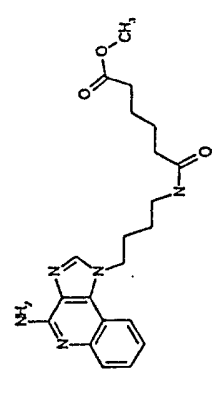
Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
82		352.16	(DMSO-d ₆) δ 8.52 (s,1H), 8.23 (d,J=7.9Hz,1H), 7.83 (d,J=8.2Hz,1H), 7.74 (m,2H), 7.60 (t,J=7.6Hz,1H), 4.69 (t,J=7.5Hz,2H), 3.06 (q,J=6Hz,2H), 2.42 (kvintet,J=8Hz,1H), 1.84 (kvintet,J=7.5Hz,2H), 1.59 (m,2H), 1.55 (m,2H), 1.48 (m,6H)
83		380.16	(DMSO-d ₆) δ 8.52 (s,1H), 8.22 (d,J=8.2Hz,1H), 7.83 (d,J=8.2Hz,1H), 7.77 (t,J=5.8Hz,1H), 7.73 (t,J=8.2Hz,1H), 7.58 (t,J=8.2Hz,1H), 4.68 (t,J=7Hz,2H), 3.06 (q,J=6Hz,2H), 1.98 (t,J=8Hz,2H), 1.84 (kvintet,J=7.5Hz,2H), 1.62 (m,3H), 1.48 (m,8H), 0.97 (m,2H)

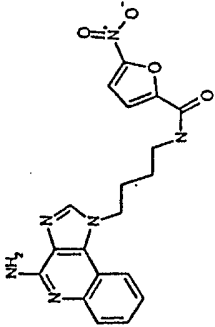
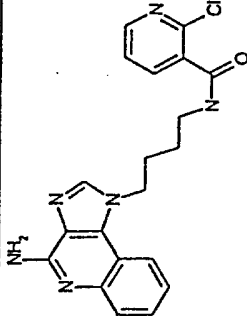
Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
84		366.15	(DMSO-d ₆) δ 9.2 (b,2H), 8.52 (s,1H), 8.22 (d,J=8.2Hz,1H), 7.83 (d,J=8.5Hz,1H), 7.74 (t,J=8.2Hz,1H), 7.65 (t,J=5.8Hz,1H), 7.58 (t,J=7.9Hz,1H), 4.68 (t,J=7Hz,2H), 3.04 (q,J=6.5Hz,2H), 1.95 (m,1H), 1.83 (kvintet,J=8Hz,2H), 1.60 (m,3H), 1.50 (m,2H), 1.43 (kvintet,J=7.5Hz,2H), 1.14 (m,5H)
85		350.18	(DMSO-d ₆) δ 9.0 (bs,2H), 8.54 (s,1H), 8.39 (t,J=5Hz,1H), 8.22 (d,J=5Hz,1H), 7.82 (d,J=10Hz,1H), 7.80 (s,1H), 7.72 (t,J=10Hz,1H), 7.54 (t,J=10Hz,1H), 7.02 (dd,J=1Hz, J=3Hz,1H), 6.60 (dd,J=1.7Hz, J=3.5Hz,1H), 4.70 (t,J=7.5Hz,2H); 3.25 (q,J=6Hz,2H), 1.90 (kvintet,J=7.5Hz,2H), 1.58 (kvintet,J=7Hz,2H)

Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
86		366.25	(DMSO-d ₆) δ 8.51 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.72 (dd, J=0.9Hz, J=4.9Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.52 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.34 (bs, 2H), 7.31 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.11 (dd, J=4Hz, J=4.9Hz, 1H), 4.66 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.27 (q, J=6Hz, 2H), 1.91 (kvintet, J=7.5Hz, 2H), 1.58 (kvintet, J=8Hz, 2H)
87		405.21	(DMSO-d ₆) δ 8.80 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.07 (d, J=8Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.07 (bs, 2H), 4.66 (t, J=7Hz, 2H), 1.93 (kvintet, J=8Hz, 2H), 1.60 (kvintet, J=7.5Hz, 2H)
88		298.16	(DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.83 (t, J=6Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.63 (t, J=7Hz, 2H), 3.05 (q, J=6.5Hz, 2H), 1.85 (kvintet, J=7.5Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.44 (kvintet, J=7.5Hz, 2H)

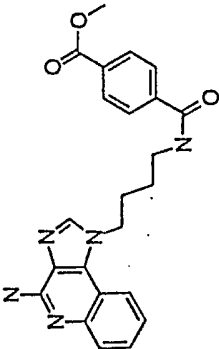
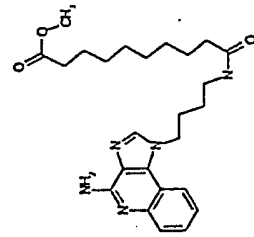
Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
89		439.30	(DMSO-d ₆) δ 8.59 (t,1H), 8.43 (s,1H), 8.16 (d,J=7.6Hz,1H), 7.94 (d,J=1.7Hz,1H), 7.75 (t,J=6.8Hz,2H), 7.71 (d,J=8.1Hz,1H), 7.60 (m,1H), 7.40 (t,J=7.8Hz,2H), 4.68 (t,J=6.5Hz,2H), 3.30 (q,J=6Hz,2H), 1.91 (kvintet,J=6Hz,2H), 1.59 (kvintet, J=6Hz,2H)
90		418.28	(DMSO-d ₆) δ 8.29 (s,1H), 8.08 (d,J=8.5Hz,1H), 7.68 (d,J=7.8Hz,1H), 7.53 (t,J=7.6Hz,1H), 7.36 (t,J=7.3Hz,1H), 7.30 (t,J=5.9Hz,1H), 4.62 (t,J=6.5Hz,2H), 3.05 (q,J=6.5Hz,2H), 1.86 (m,5H), 1.60 (m,12H), 1.41 (kvintet,J=7Hz,2H)
91		462.21	(DMSO-d ₆) δ 8.25 (s,1H), 8.06 (d,J=8.3Hz,1H), 7.70 (d,J=8.1Hz,1H), 7.55 (t,J=7.8Hz,1H), 7.49 (t,J=5.6Hz,1H), 7.37 (t,J=7.3Hz,1H), 7.24 (s,4H), 4.57 (t,J=7Hz,2H), 3.01 (q,J=6Hz,2H), 2.38 (m,2H), 1.68 (m,4H), 1.49 (m,2H), 1.40 (m,4H)

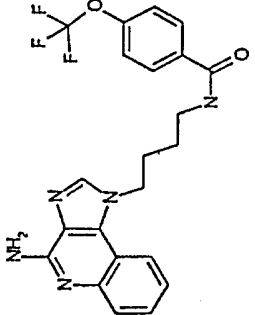
Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
92		422.28	(DMSO-d ₆) δ 8.36 (s,1H), 8.13 (d,J=8.8Hz,1H), 7.86 (b,2H), 7.76 (t,J=6Hz,1H), 7.74 (d,J=8.5Hz,1H), 7.59 (t,J=8.1Hz,1H), 7.43 (t,J=7.5Hz,1H), 5.77 (m,1H), 4.98 (dd,J=2Hz, J=17Hz,1H), 4.92 (dd, J=1.5Hz, J=10Hz,1H), 4.64 (t,J=7Hz,2H), 3.07 (q,J=5.5Hz,2H), 1.97 (m,J=7.5Hz,4H), 1.84 (kvintet,J=7Hz,2H), 1.45 (kvintet,J=8Hz,2H), 1.40 (kvintet,J=6.5Hz,2H), 1.30 (kvintet,J=7Hz,2H), 1.18 (m,8H)
93		450.19	(DMSO-d ₆) δ 8.43 (t,J=5.6Hz,1H), 8.31 (s,1H), 8.08 (d,J=7.8Hz,1H), 7.67 (d,J=8.1Hz,1H), 7.50 (t,J=7.3Hz,1H), 7.29 (t,J=7.8Hz,1H), 7.11 (s,2H), 4.67 (t,J=7Hz,2H), 3.78 (s,6H), 3.69 (s,3H), 3.29 (q,J=6Hz,2H), 1.91 (kvintet,J=7.5Hz,2H), 1.58 (kvintet,J=7.5Hz,2H)

Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
94		402.25	(DMSO-d ₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.19 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.08 (d, J=8Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.3Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.87 (bs, 2H), 6.77 (s, 2H), 4.65 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.26 (q, J=6.5Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.92 (kvintet, J=8Hz, 2H), 1.54 (kvintet, J=8.5Hz, 2H)
95		398.21	(DMSO-d ₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.79 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.1Hz, 1H), 7.2 (bs, 2H), 4.62 (t, J=7Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.06 (q, J=5.5Hz, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.99 (kvintet, J=6.5Hz, 2H), 1.84 (kvintet, J=8Hz, 2H), 1.43 (m, 6H)

Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
96		395.12	(DMSO-d ₆) δ 8.88 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.72 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.32 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.1Hz, 1H), 6.93 (bs, 2H), 4.64 (t, J=7Hz, 2H), 3.28 (q, J=6Hz, 2H), 1.90 (kvintet, J=7Hz, 2H), 1.56 (kvintet, J=8Hz, 2H)
97		395.20	(DMSO-d ₆) δ 8.57 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.42 (dd, J=1.9Hz, J=4.6Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2Hz, J=7.6Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.41 (dd, J=4.9Hz, J=7.6Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.90 (bs, 2H), 4.66 (t, J=7Hz, 2H), 3.27 (q, J=6.5Hz, 2H), 1.96 (kvintet, J=8.5Hz, 2H), 1.56 (kvintet, J=7.5Hz, 2H)



Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
100		418.11	(DMSO-d ₆) δ 9.6-8.5 (b,2H), 8.66 (t,J=5.5 Hz,1H), 8.54 (s,1H), 8.23 (d,J=8.0Hz,1H), 8.00 (d,J=8.0Hz,2H), 7.87 (d,J=8.0Hz,2H), 7.81 (d,J=8Hz,1H), 7.70 (t,J=8.0 Hz,1H), 7.53 (t,J=8.0Hz,1H), 4.72 (t,J=7.0Hz,2H), 3.88 (s,3H), 3.31 (q,J=5.5Hz,2H), 1.93 (kvintet,J=7.0,2H), 1.61 (kvintet,J=7.0Hz,2H)
101		454.19	(DMSO-d ₆) δ 9.6-8.6 (b,2H), 8.51 (s,1H), 8.22 (d,J=8.5Hz,1H), 7.84 (d,J=8.5Hz,1H), 7.78 (t,J=5.5 Hz,1H), 7.73 (t,J=8.5Hz,1H), 7.58 (t,J=8.5Hz,1H), 4.68 (t,J=7.0Hz,2H), 3.57 (s,3H), 3.07 (q,J=5.5Hz,2H), 2.26 (t,J=7.0Hz,2H), 1.84 (kvintet,J=7.0Hz,2H), 1.48 (sextet,J=7.0Hz,4H), 1.38 (kvintet,J=7.0Hz,2H), 1.71 (m,8H)

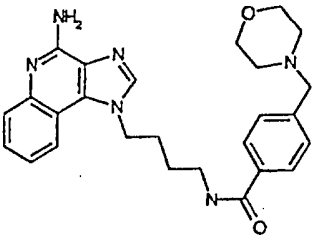
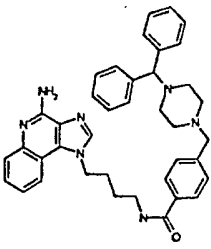
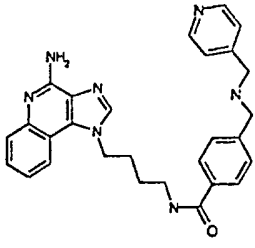
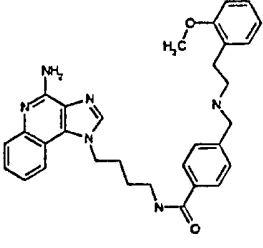
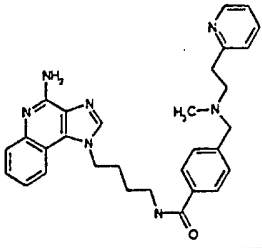
Příklad č.	Struktura	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
102	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCCNC(=O)c3cc(F)c(F)c(F)c3</chem>	444.11	Sloučenina je trifluoroctová sůl

Příklad 103-107

Sloučeniny shrnuté v níže uvedené tabulce se připravily podle níže popsaného syntetického postupu.

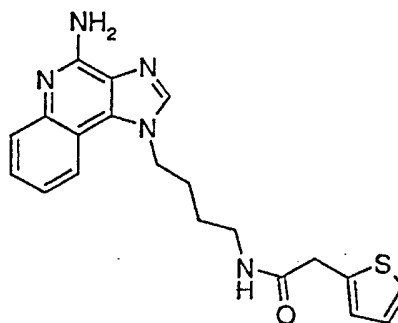
10mg Část (25 μmol) N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chi-nolin-1-yl)butyl]-4-(chlormethyl)benzamidu (příklad 7) se ve zkumavce opatřené šroubovacím uzávěrem rozpustila v 1 ml *N,N*-dimethylformamidu a přidal se vhodný amin (2 ekviv.) společně s přibližně 70 mg (270 μmol) *N,N*-(diisopropyl)aminomethylpolystyrenových kuliček (PS-DIEA, 3,86 mekviv./g, Argonaut). Směs se ohřála na 50 °C a protřepávala přes noc při frekvenci 500 min^{-1} . Potom se přidal další 1 až 2 ekviv. aminu a v ohřevu a protřepávání se pokračovalo další noc. Produkt se izoloval vstříkáním přefiltrované reakční směsi do semi-preparativního HPLC systému (Shimadzu LC-6A čerpadla, Rainin Microsorb C18 kolona, 21,4 x 250 mm, velikost částic 8 μm , póry 60A, 9,9 ml/min, eluční gradient od 2% do 95% B během 25 minut, drženo při koncentraci 95% B 5 minut, přičemž A = 0,1 % kyselina trifluoroctová/voda a B=0,1% kyselina trifluoroctová/acetonitril, detekce píku při 254 nm, jímány 5ml frakce). Semi-preparativní HPLC frakce se analyzovaly HPLC s reverzní fází a příslušné frakce se sušily za vakua a poskytly sloučeninu ve formě trifluoracetátu. Sloučenina se rozpustila přibližně ve 3 až 5 ml 2:1 dichlormethan-methanolu a protřepávaly 1 až 2 hodiny s přibližně 80 mg (300 μmol) diisopropylaminomethyl-polystyrenové pryskyřice (Argonaut PS-DIEA, 3,86 mmol/g) ve snaze uvolnit volný amin a následně se přefiltrovaly a po vysušení za vakua poskytly

sloučeninu ve formě amorfní pevné látky. Každý aminový produkt se analyzoval LC/APCI-MS.

Příklad č.	Struktura volné báze	APCI-MS m/e
103		459.26
104		624.51
105		480.34
106		523.31
107		508.32

Příklad 108

N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-
2-(2-thienyl)acetamidu



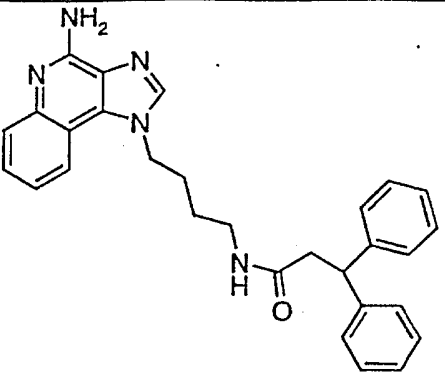
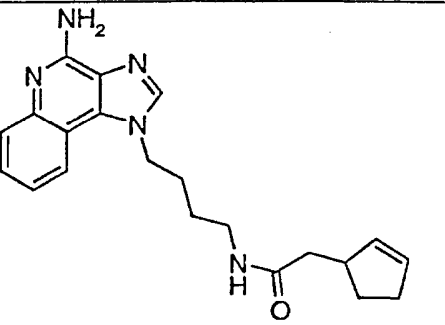
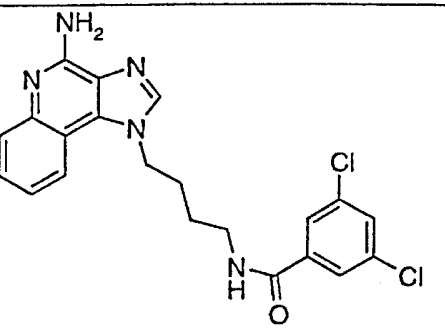
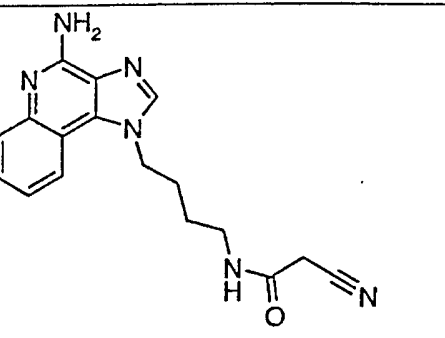
Tato sloučenina se připravila za použití postupu z příkladů 68 až 102. (DMSO-*d*₆) δ 8,28 (s, 1H), 8,09 (m, 2H) 7,70 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,54 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,36 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J*=0,9 Hz, *J*=5,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J*=3,4 Hz, *J*=5,2 Hz, 1H), 6,82 ((d, *J*=3,1 Hz, 1H), 4,63 (t, *J*=7 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,10 (q, *J*=6,5 Hz, 2H), 1,85 (kvintet, *J*=7,5 Hz, 2H), 1,46 (kvintet, *J*=7,5 Hz, 2H); MS (APCI) *m/e* 380,22 (M+H).

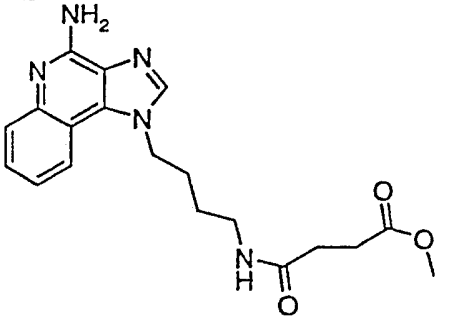
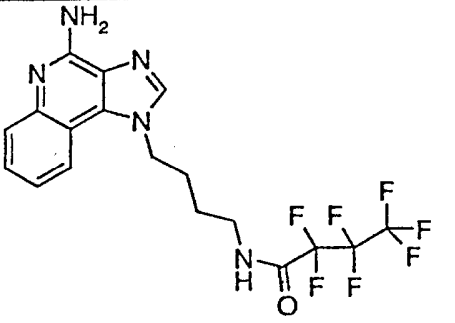
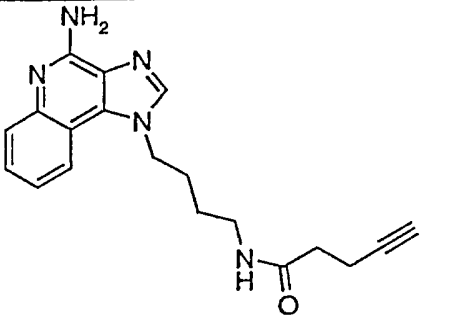
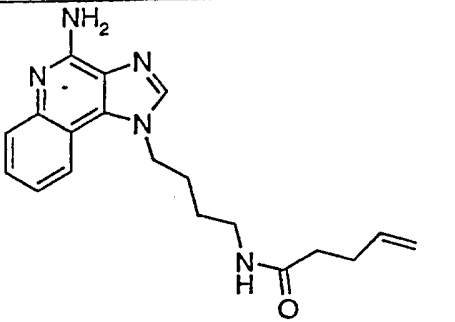
Příklady 109 - 119

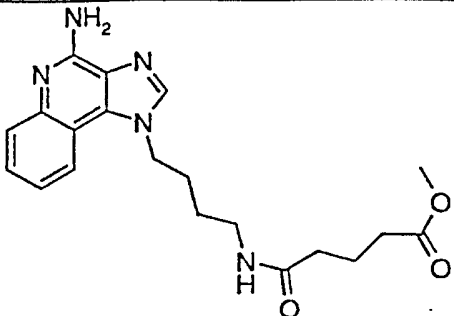
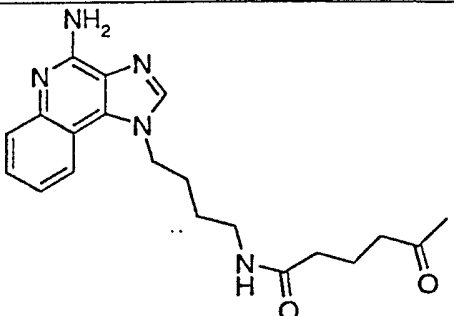
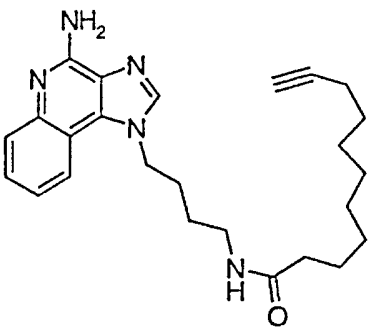
Sloučeniny shrnuté v níže uvedené tabulce se připravily za použití syntetického postupu naznačeného v reakčním schématu III.

1-(4-Aminobutyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (10 mg, 0,04 mmol) se ve zkumavce opatřené závitkem suspenzoval v 10 ml dichlormethanu. Přidala se kyselina (0,05 mmol) a směs se rychle protřepala. Do směsi se přidal 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid, hydrochlorid (EDC, 10 mg, 0,05 mmol) a směs se přes noc protřepávala

při teplotě okolí. Do zkumavky se přidalo přibližně 90 mg aminomethylpolystyrenové pryskyřice (Bachem, ~ mekviv./g, 100-200 mesh) a směs se přes noc vařila pod zpětným chladičem a protřepávala. Směs se následně přefiltrovala, čímž se odstranila pryskyřice, a purifikovala semi-preparativní HPLC s reverzní fází (Rainin Microsorb C18 kolona, 21,4 x 250 mm, velikost částic 8 μ m, póry 60A, 10 ml/min, eluční gradient od 2% do 95% B během 25 minut, drženo při koncentraci 95% B 5 minut, přičemž A = 0,1 % kyselina trifluoroctová/voda a B=0,1% kyselina trifluoroctová/acetonitril, detekce píku při 254 nm při spouštěcím jímání frakcí). Semi-preparativní HPLC frakce se analyzovaly pomocí LC-APCI/MS a vhodné frakce se sloučily a lyofilizovaly ve snaze získat trifluoracetát požadovaného amidu. Sloučeniny se analyzovaly LC-MS (APCI).

Příklad číslo	Struktura volné báze	Zjištěné množství
109	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCCNC(=O)C(c3ccccc3)c4ccccc4</chem>	464.18
110	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCCNC(=O)CC1=CC=CC=C1</chem>	364.15
111	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCCNC(=O)c1cc(Cl)cc(Cl)c1</chem>	427.98, 429.97
112	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCCCNC(=O)CC#N</chem>	323.19

Příklad číslo	Struktura volné báze	Zjištěné množství
113	 <chem>CCOC(=O)CCCCNCCCCN1C=NC2=C(N)N=CN=C12</chem>	370.18
114	 <chem>CC(F)(F)C(F)(F)C(F)(F)C(=O)NCCCCN1C=NC2=C(N)N=CN=C12</chem>	452.10
115	 <chem>CC#CCCC(=O)NCCCCN1C=NC2=C(N)N=CN=C12</chem>	336.16
116	 <chem>C=CCCC(=O)NCCCCN1C=NC2=C(N)N=CN=C12</chem>	338.20

Příklad číslo	Struktura volné báze	Zjištěné množství
117		384.20
118		368.28
119		420.30

Příklady 120 - 146

Sloučeniny shrnuté v níže uvedené tabulce se připravily za použití syntetického postupu popsáno ve výše uvedeném reakčním schématu V.

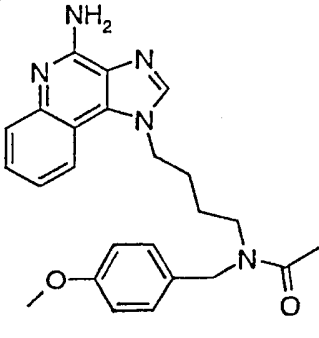
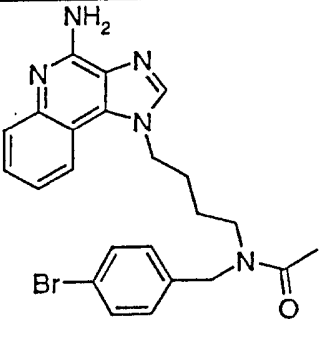
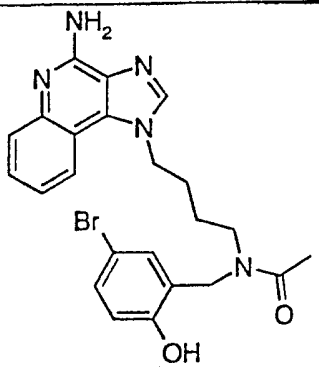
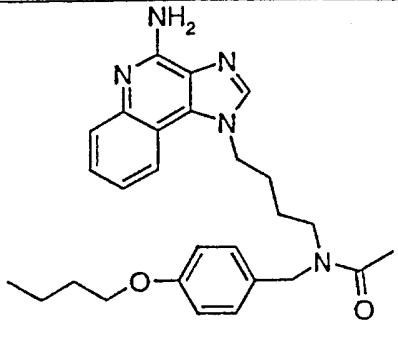
Část A

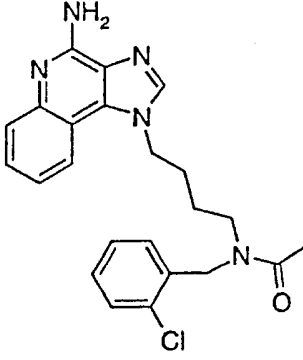
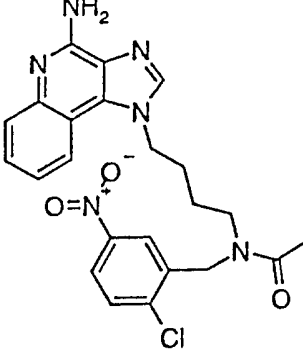
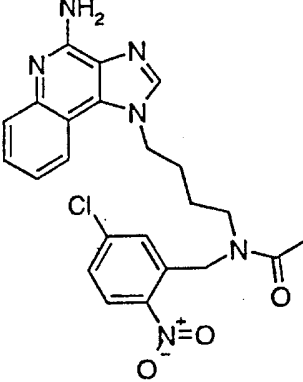
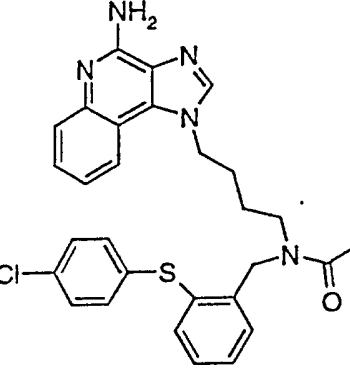
1-(4-Aminobutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (25 mg, 0,1 mmol) se ve zkumavce opatřené závitkem suspenzoval v 5 ml dichlormethanu. Přidal se aldehyd (přibližně

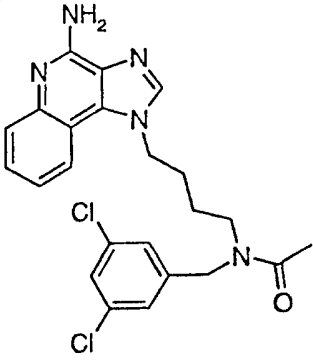
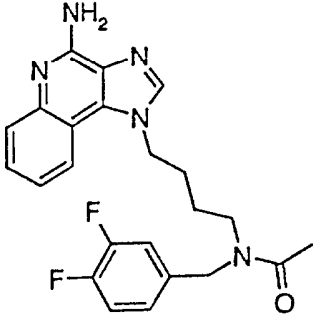
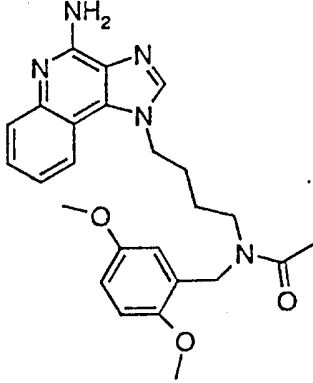
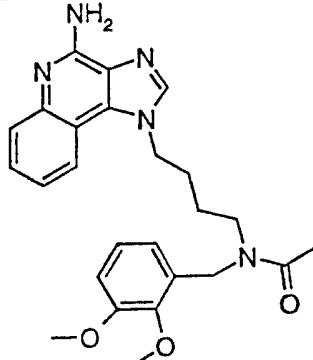
0,1 mmol). Směs se půl hodiny vařila pod zpětným chladičem a protřepávala při frekvenci 500 min^{-1} . Směs se během několika minut nechala ochladit a přidal se triacetoxyborohydrid sodný (38 mg, 0,18 mmol). Směs se protřepávala při teplotě okolí 3 dny, následně se prudce zchladila přidáním 0,5 ml methanolu a odpařila do sucha. Směs se purifikovala semi-preparativní HPLC s reverzní fází (Rainin Microsorb C18 kolona, 21,4 x 250 mm, velikost částic 8 μm , póry 60A, 10 ml/min, eluční gradient od 2% do 95% B během 25 minut, drženo při koncentraci 95% B 5 minut, přičemž A = 0,1 % kyselina trifluoroctová/voda a B=0,1% kyselina trifluoroctová/acetonitril, detekce píku při 254 nm při spouštěcím jímání frakcí). Semi-preparativní HPLC frakce se analyzovaly pomocí LC-APCI/MS a vhodné frakce se sloučily a lyofilizovaly ve snaze získat trifluoracetát požadovaného sekundárního aminu. Sloučeniny se analyzovaly LC-MS (APCI).

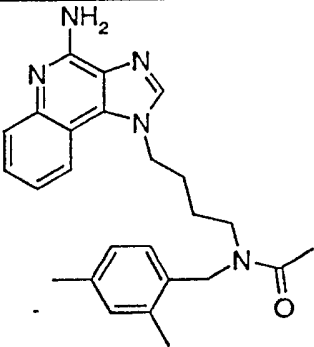
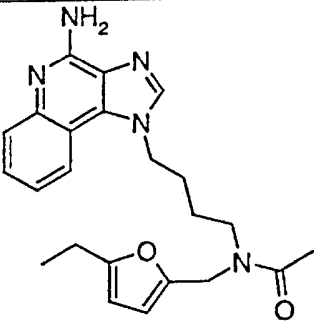
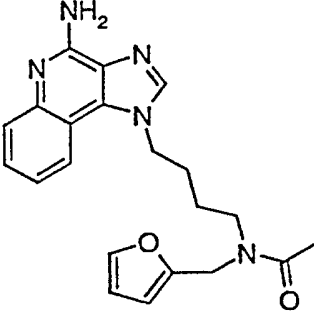
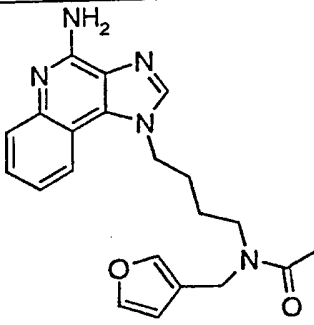
Část B

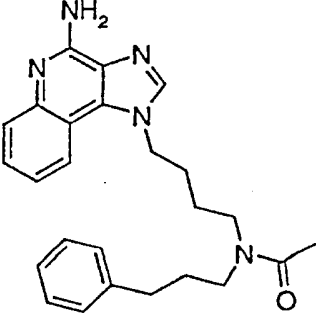
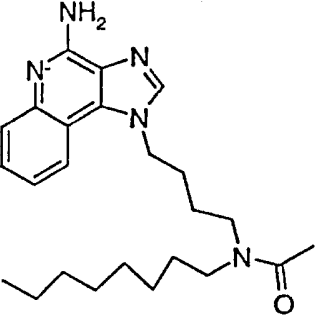
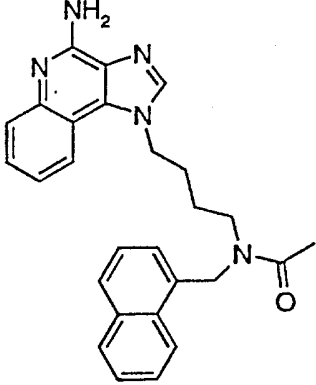
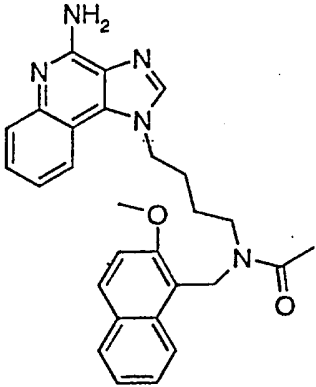
Sekundární aminy z části A (přibližně 3 až 30 μmol ve formě di-trifluoracetátu) se rozpustily vždy v 1 ml pyridinu a přidal se přibližně 10 ekviv. 0,1 M roztoku anhydridu kyseliny octové v dichlormethanu. Směs se nechala jednu hodinu stát a potom se přidal 200 μl methanolu. Směsi se odpařily do sucha ve vakuové odstředivce. Směsi se purifikovaly pomocí semi-preparativní HPLC s reverzní fází z části A. Sloučeniny se analyzovaly pomocí LC-MS (APCI).

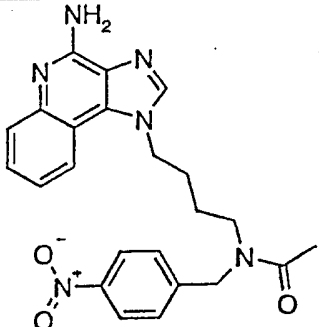
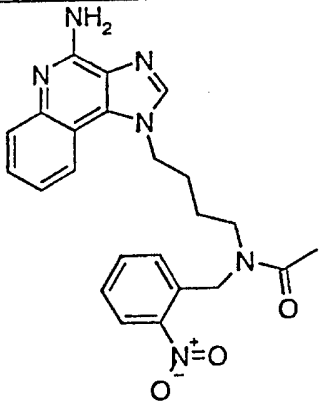
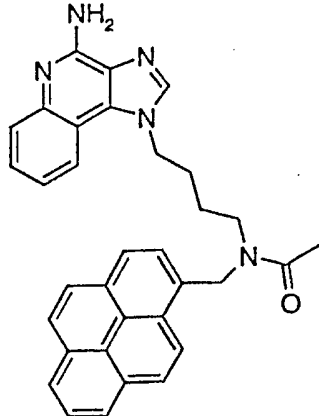
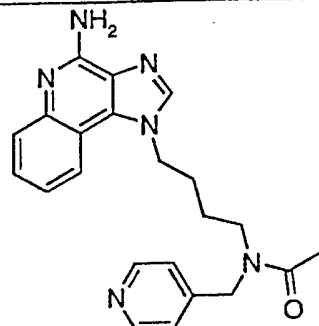
Příklad číslo	Struktura volné báze	Zjištěné množství
120	 <chem>CC(=O)N(CCCCNc1nc2ccccc2n1)Cc1ccc(OC)cc1</chem>	418.1
121	 <chem>CC(=O)N(CCCCNc1nc2ccccc2n1)Cc1ccc(Br)cc1</chem>	466.0,468.0
122	 <chem>CC(=O)N(CCCCNc1nc2ccccc2n1)Cc1ccc(O)c(Br)c1</chem>	482.0,484
123	 <chem>CC(=O)N(CCCCNc1nc2ccccc2n1)Cc1ccc(OCCC)cc1</chem>	460.1

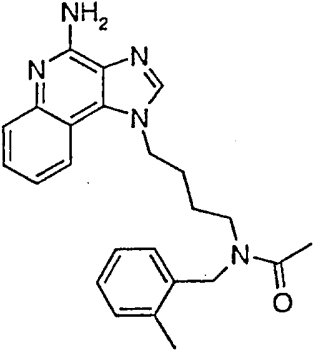
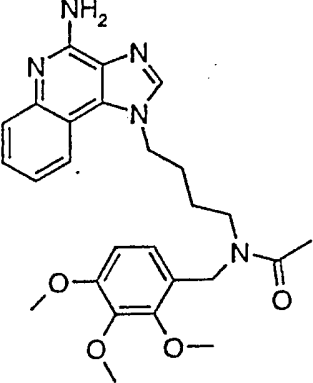
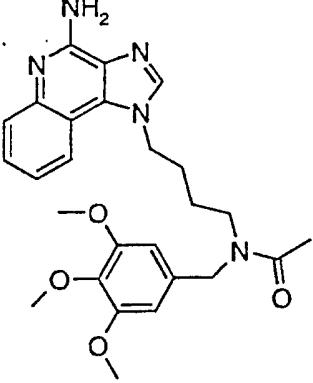
Příklad číslo	Struktura volné báze	Zjištěné množství
124		422.0
125		467.0,469.0
126		467.0,469.0
127		530.0

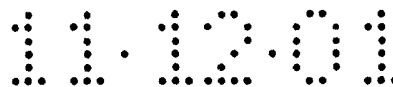
Příklad číslo	Struktura volné báze	Zjištěné množství
128		456.0,458.0
129		424.0
130		448.1
131		448.1

Příklad číslo	Struktura volné báze	Zjištěné množství
132		416.1
133		406.1
134		378.0
135		378.0

Příklad číslo	Struktura volné báze	Zjištěné množství
136		416.1
137		410.0
138		438.0
139		468.1

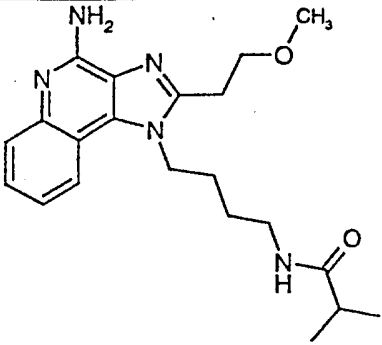
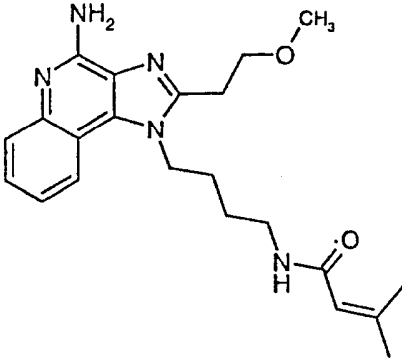
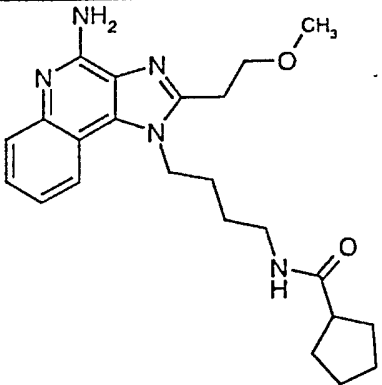
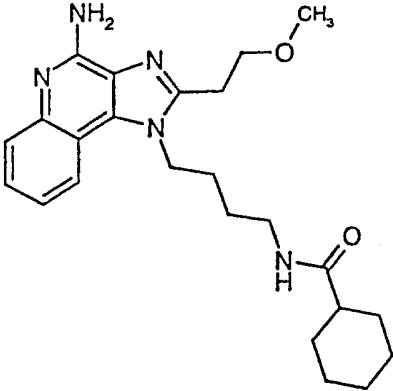
Příklad číslo	Struktura volné báze	Zjištěné množství
140		433.0
141		433.0
142		512.0
143		389.0

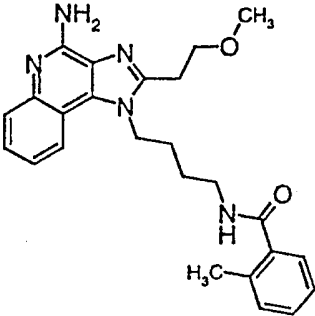
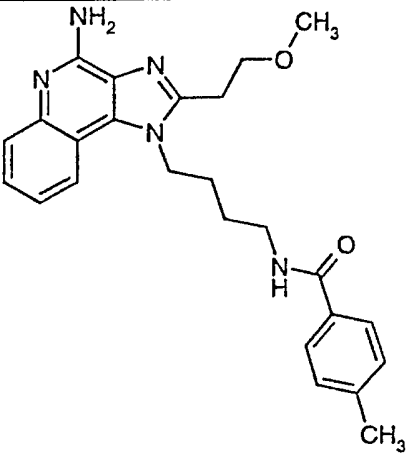
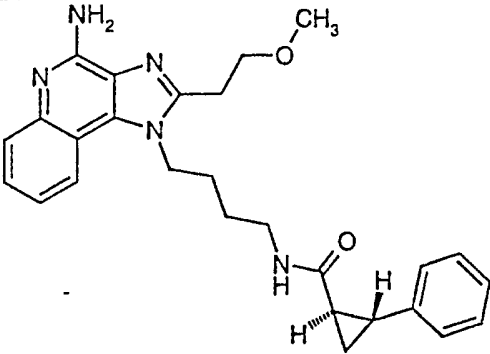
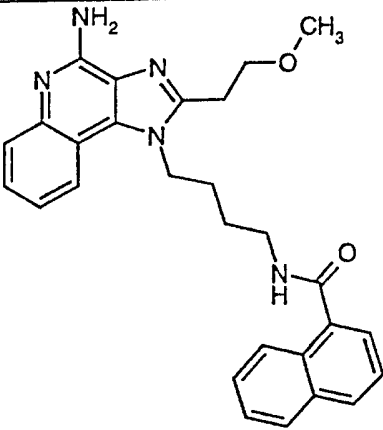
Příklad číslo	Struktura volné báze	Zjištěné množství
144	 <chem>CC(=O)NCCCCN1C=NC2=C1C=CC=C2N</chem>	402.1
145	 <chem>CC(=O)NCCCCN1C=NC2=C1C=CC=C2N</chem>	478.1
146	 <chem>CC(=O)NCCCCN1C=NC2=C1C=CC=C2N</chem>	478.1

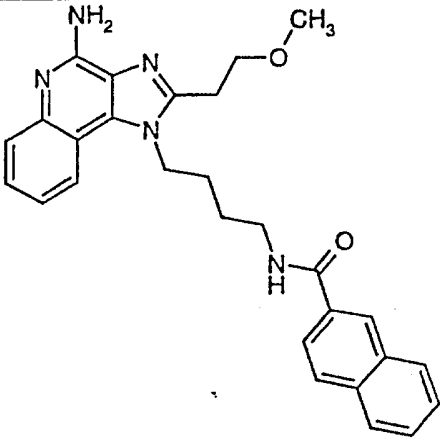
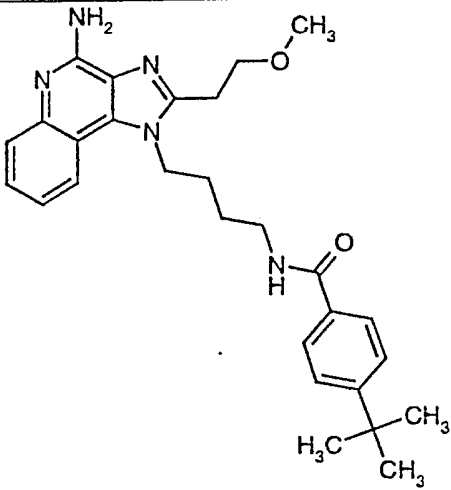
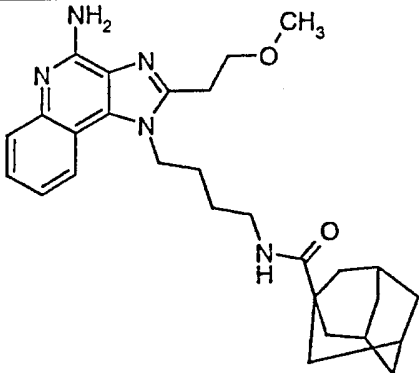
Příklady 147 - 159

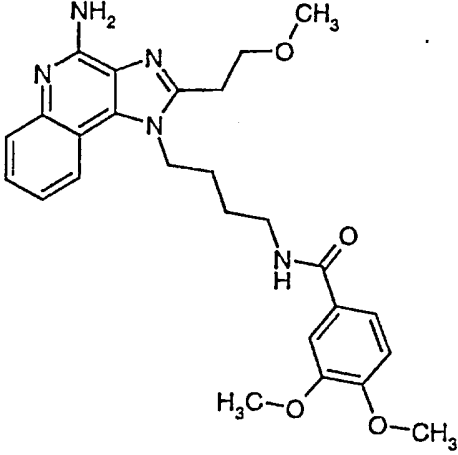
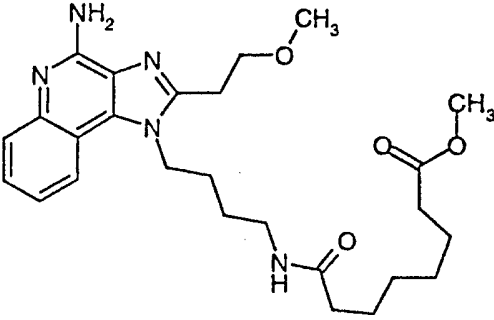
Sloučeniny shrnuté v níže uvedené tabulce se připravily za použití syntetického postupu popsaného ve výše uvedeném reakčním schématu II.

Do 7,4ml lahvičky se umístil 1-(4-aminobutyl)-2-methoxyethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (50 mg). Přidal se diisopropylethylamin (1,2 ekviv.) a dichlormethan (1 ml). Roztok obsahující chlorid karboxylové kyseliny (1,1 ekviv.) v dichlormethanu (1 ml). Lahvička se na dvě hodiny umístila při teplotě okolí na protřepávačku. Reakční směs se analyzovala pomocí LC/MS, která potvrdila tvorbu produktu. Rozpouštědlo se odstranilo a zbytek se purifikoval semi-preparativní HPLC (Capcell Pak C18 kolona, 35 x 20 mm, velikost částic 5 μ m, 20 ml/min, eluční gradient od 5 % do 95 % B během 10 minut, 2 minuty udržován 95 % B, přičemž A=0,1% kyselina trifluoroctová/voda a B=0,1% kyselina trifluoroctová/acetonitril, detekce píku při 254 nm při spouštěcím jímání frakcí). Semi-preparativní HPLC frakce se analyzovaly pomocí LC-APCI/MS a vhodné frakce se sloučily a lyofilizovaly ve snaze získat trifluoracetát požadovaného amidu.

Příklad #	Struktura volné báze	APCI-MS m/e
147		384.2
148		396.2
149		410.2
150		424.2

Příklad #	Struktura volné báze	APCI-MS m/e
151		432.2
152		432.3
153		458.2
154		468.2

Příklad #	Struktura volné báze	APCI-MS m/e
155		468.2
156		474.2
157		476.3

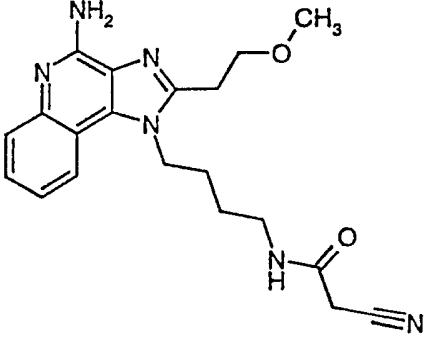
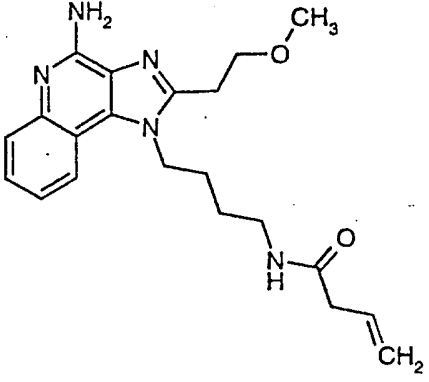
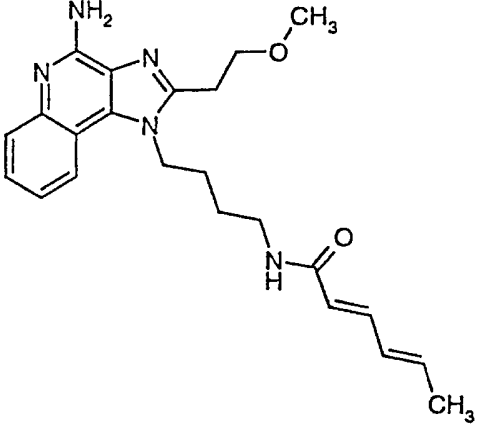
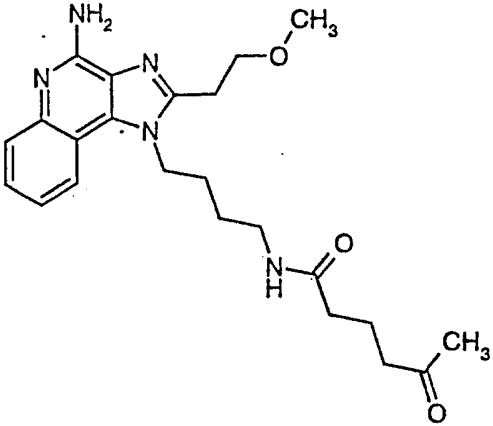
Příklad #	Struktura volné báze	APCI-MS m/e
158		478.3
159		484.30

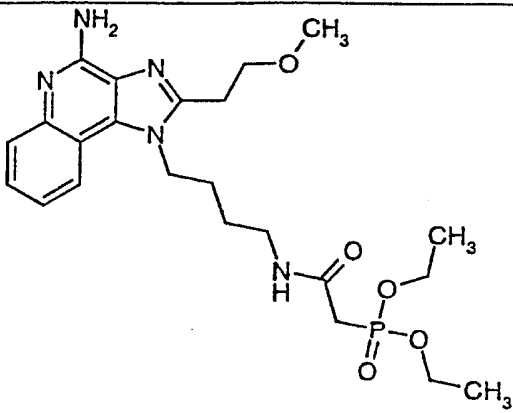
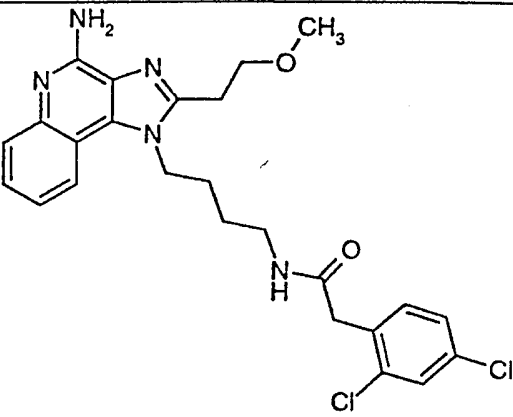
Příklady 160 - 168

Sloučeniny shrnuté v níže uvedené tabulce se připravily za použití syntetického postupu popsáno ve výše uvedeném reakčním schématu III.

Do 7,4ml lahvičky se umístil 1-(4-aminobutyl)-2-methoxyethyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (50 mg), karbolyková kyselina (1,0 ekviv.) a dichlormethan (1 ml). Lahvička se na dvě hodiny umístila při teplotě okolí na protřepáčku. Reakční směs se analyzovala pomocí LC/MS, která potvrdila tvorbu produktu. Rozpouštědlo se odstranilo a zbytek se purifikoval semi-preparativní HPLC (Capcell Pak C18 kolona, 35 x 20 mm, velikost částic 5 µm, 20 ml/min, eluční gradient od 5 % do 95 % B během 10 minut, 2 minuty udržován 95 % B, přičemž A=0,1% kyselina trifluoroctová/

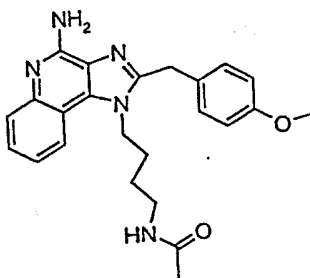
voda a B=0,1% kyselina trifluoroctová/acetonitril, detekce píku při 254 nm při spouštěcím jímání frakcí). Semi-preparativní HPLC frakce se analyzovaly pomocí LC-APCI/MS a vhodné frakce se sloučily a lyofilizovaly ve snaze získat trifluoracetát požadovaného amidu.

Příklad #	Struktura volné báze	APCI-MS m/e
160	 <chem>CN1=CC=C2N(CCN1CCOC)C(=O)CC#N</chem>	381.2
161	 <chem>CN1=CC=C2N(CCN1CCOC)C(=O)CC=C</chem>	382.2
162	 <chem>CC=CC(=O)NCCN1C=CC=C2N(CCN1CCOC)C(=O)C=C</chem>	408.3
163	 <chem>CC(=O)CC(=O)NCCN1C=CC=C2N(CCN1CCOC)C(=O)C=C</chem>	426.2

Příklad #	Struktura volné báze	APCI-MS m/e
167		492.3
168		500.2, 502.2

Příklad 169

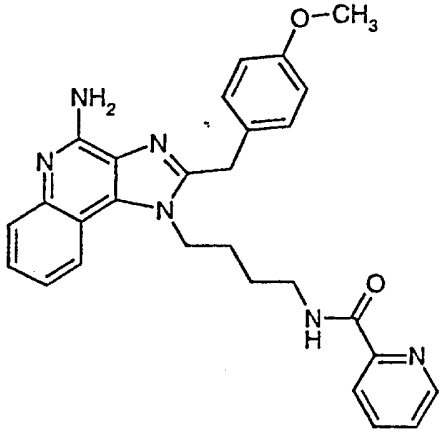
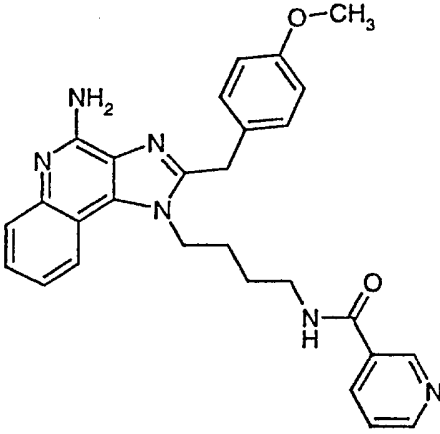
N^1 -[4-(4-Amino-2-(4-methoxybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]acetamidu, trifluoracetát



Za použití postupu z příkladů 147 až 159 se 1-(4-aminobutyl)-2-(4-methoxybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin uvedl do reakce s acetylchloridem z vzniku N^1 -[4-(4-amino-2-(4-methoxybenzyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butyl]acetamidu, trichloracetátu. APCI-MS m/e 418,2.

Příklady 170 a 171

Příklady z níže uvedené tabulky se připravily uvedením 1-(4-aminobutyl)-2-(4-methoxybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu do reakce s vhodnou karboxylovou kyselinou za použití postupu z příkladů 160 až 168.

Příklad #	Struktura volné báze	APCI-MS m/e
170		481.2
171		481.2

Příklady 172 - 174

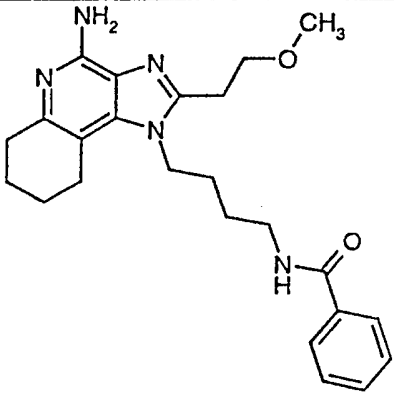
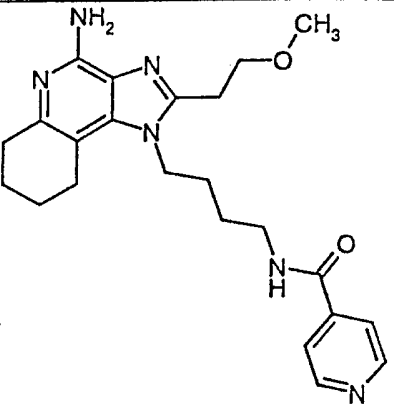
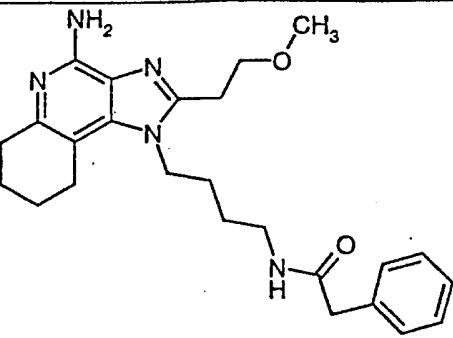
Příklady z níže uvedené tabulky se připravily za použití syntetického postupu, který schematicky naznačuje výše uvedené reakční schéma VI.

Část A

Katalytické množství oxidu platičitého se přidalo do roztoku 1-(4-aminobutyl)-2-methoxyethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]-chinolin-4-aminu (7,7 g, 24,5 mmol) v kyselině trifluor-octové (250 ml). Reakční směs se hydrogenovala při tlaku $3,44 \cdot 10^5$ Pa na přístroji Parr. Vývoj reakce se monitoroval pomocí LC/MS. Další katalyzátor se přidal 7., 11. a 17. den po zahájení reakce. Po 25 dnech se reakce ukončila. Reakční směs se přefiltrovala přes vrstvu filtru Celite, čímž se odstranil katalyzátor, a filtrát se zahustil za vakua. zbytek se sloučil s 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (100 ml) a míchala přes noc. Směs se alkalizovala (pH = 11) přidáním hydroxidu amonného a následně extrahovala dichlor-methanem (3 x 300 ml). extrakty se sloučily a po zahuštění za vakua poskytly 3,5 g 1-(4-aminobutyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-methoxyethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě pevné látky.

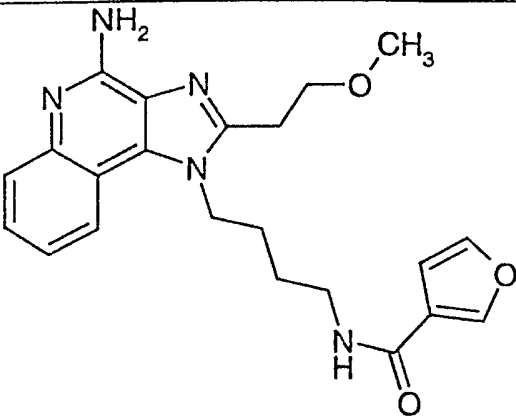
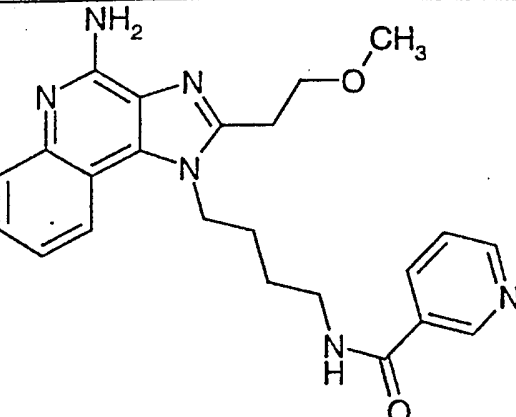
Část B

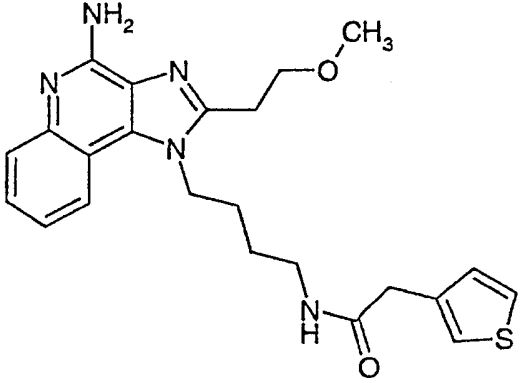
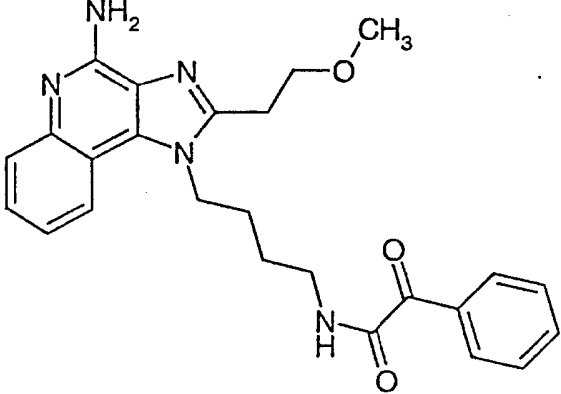
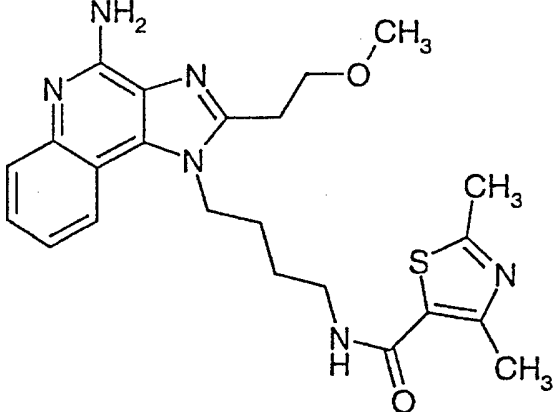
Za použití způsobu z výše uvedených příkladů DC 147 až 159. Materiál z části A se uvedl do reakce s chloridem vhodné kyseliny za vzniku požadovaného amidu.

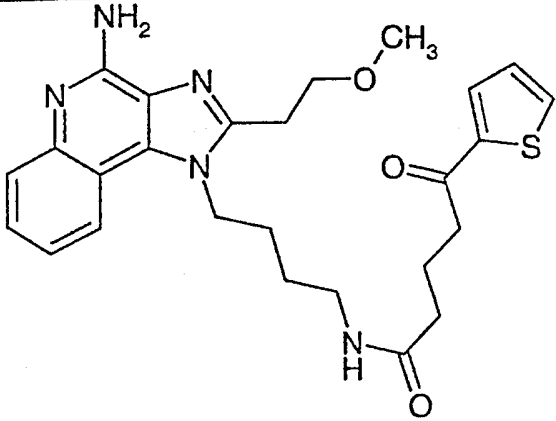
příklad #	Struktura volné báze	APCI-MS m/e
172		422.2
173		423.1
174		436.2

Příklady 175 až 180

Příklady z níže uvedené tabulky se připravily syntetickým postupem, který naznačuje výše uvedené reakční schéma III a za použití obecného postupu z příkladů 160 až 168.

Příklad #	Struktura volné báze	množství
175		408.2
176		419.1

Příklad #	Struktura volné báze	množství
177	 <chem>COCCc1nc2c(c1N)nc3ccccc23CCCCNC(=O)Cc4ccsc4</chem>	438.2
178	 <chem>COCCc1nc2c(c1N)nc3ccccc23CCCCNC(=O)C(=O)c4ccccc4</chem>	446.2
179	 <chem>COCCc1nc2c(c1N)nc3ccccc23CCCCNC(=O)c4c(C)nc(C)s4</chem>	453.2

Příklad #	Struktura volné báze	množství
180		480.2

Indukce cytokinů v lidských buňkách

Pro testování indukce cytokinů pomocí sloučenin podle vynálezu se použil *in vitro* systém lidských krvinek. Aktivita se hodnotila na základě měření sekrece interferonu a nádor nekrotizujícího faktoru (α) (IFN a TNF, resp.) do kultivačního média, jak popsal Testerman a kol., v „Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609“, *Journal of Leukocyte Biology*, **58**, 365-372 (září, 1995).

Příprava krvinek pro kultivaci

Celá krev zdravého lidského dárce se venepunkcí jímaly do zkumavek Vacutainer. Z celé krve se hustotně gradientovým odstředováním za použití Histopaque-1077 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) oddělily jednojaderné buňky periferní krve (PBMC). PBMC se suspendovaly při koncentraci 3 až $4 \cdot 10^6$ buněk/ml v RPMI 1640 mediu obsahujícím 10% fetální bovinní sérum, 2 mM L-glutamin a 1% roztok penicilin/streptomycinu (RPMI kompletní). PBMC suspenze se přenesla do 48jamkových sterilních tkáňových

kultivačních ploten s plochým dnem (Coster, Cambridge, MA nebo Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) obsahujících stejný objem RPMI kompletního média obsahujícího testovanou sloučeninu.

Inkubace

Roztok testované sloučeniny se přidal při koncentraci $60 \mu\text{M}$ do první jamky obsahující kompletní RPMI a provedla se řada (třikrát nebo desetkrát) ředění. PBMC suspenze se následně přidala do jamek v ekvivalentním objemu, který umožní dosáhnout požadovaného rozmezí koncentrací sloučeniny. Finální koncentrace PBMC suspenze je $1,5$ až 2×10^6 buněk/ml. Plotny se překryly sterilními plastovými výky, mírně promíchaly a následně 18 až 24 hodin inkubovaly při teplotě $37 \text{ }^\circ\text{C}$ v atmosféře oxidu uhličitého.

Separace

Po inkubaci ploten následuje 5 až 10minutové odstředování při frekvenci 100 min^{-1} ($\sim 200 \times G$) při $4 \text{ }^\circ\text{C}$. Supernatant buněčné kultury se odstraní pomocí sterilní polypropylenové pipety a přenesl do sterilních polypropylenových zkumavek. Vzorky se udržovaly až do zahájení analýzy při teplotě $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ až $-70 \text{ }^\circ\text{C}$. Vzorky se analyzovaly na interferon (α) buď pomocí ELISA nebo biologického testu a na nádor nekrotizující faktor (α) pomocí ELISA.

Biologický test na interferon

Interferon se určil pomocí biologického testu za použití A549 buněk lidského plicního karcinomu exponované encefalomyokarditidou. Detailně popsal provádění biologického testu G.L.Brennan a L.H. Kronenberg v „Automated Bioassay of Interferons in Micro-test Plates“, Biotechniques, June/July, 78, 1983, který je zde zmíněn formou odkazu. Uvedený biologický test má stručně následující průběh. Buňky A549 se 24 hodin inkubují ředěními vzorků nebo standardním interferonem při teplotě 37 °C. Inkubované buňky se následně infikují inokulem viru encefalomyokarditidy. Infikované buňky se inkubovaly dalších 24 hodin při 37 °C, než se hodnotil virový cytopatický účinek. Virový cytopatický účinek se kvantifikoval zabarvením krystalickou violetí a následným vizuálním hodnocením ploten. Výsledky jsou vyjádřeny jako α reference jednotek/ml, vztaženo k hodnotě získané pro NIH humánní leukocytový IFN standard.

Elisa analýza interferonu (α) a nádor nekrotizujícího faktoru (α)

Koncentrace interferonu (α) se určila pomocí ELISA za použití Human Multi-Species kit od PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ.

Příprava sloučeniny

Sloučeniny se solubilizovaly v dimethylsulfoxidu (DMSO). Koncentrace DMSO by neměla přesáhnout konečnou koncentraci 1 % pro přidání do kultivačních jamek.

Koncentrace nádor nekrotizující faktoru (α) (TNF) se určila za použití Elisa kitů dostupných od společnosti Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis, MN; nebo Pharmingen, San Diego, CA.

Níže uvedená tabulka uvádí pro každou sloučeninu nejnižší zjištěnou koncentraci pro indukci interferonů a nejnižší zjištěnou koncentraci pro indukci nádor nekrotizujícího faktoru. „**“ Označuje, že při žádné z testovaných koncentrací (0,12 μ M; 0,37 μ M; 1,11 μ M; 3,33 μ M; 10 μ M; a 30 μ M) nebyla pozorována indukce. „***“ Označuje, že při žádné z testovaných koncentrací (0,0001 μ M; 0,001 μ M; 0,01 μ M; 0,1 μ M; 1 μ M; a 10 μ M) nebyla pozorována indukce. Není-li stanoveno jinak, použila se k určení biosyntézy interferonů ELISA.

Indukce cytokinu v lidských buňkách		
Příklad	Nejnižší účinná koncentrace (μM)	
číslo	Interferon	Nádor nekrotizující faktor
1	0.37	10
3	0.37	1.11
4	0.04	0.37
5	0.04	0.37
6	0.12	1.11
7	1.11	**
8	0.04	**
9	0.37	3.33
10	3.33	**
11	1.11	**
12	3.33	**
13	1.11	3.33
14	3.33	**
15	3.33	**
16	1.11	30
17	3.33	10
18	3.33	**
19	10	**

Indukce cytokinu v lidských buňkách		
Příklad:	Nejnižší účinná koncentrace (μM)	
číslo	Interferon	Nádor nekrotizující faktor
20	3.33	**
21	0.12	1.11
22	0.37	10
23	1.11	**
24	0.12	3.33
25	3.33	**
26	0.37	10
27	**	**
28	0.12	**
29	0.12	**
31	1.11	**
32	3.33	**
33	0.37	**
34	**	3.33
35	1.11	**
36	1.11	10
37	0.37	**
38	0.12	3.33
39	3.33	**
40	0.37	30
41	1.11	**
42	30	3.33
43	0.12	**
44	1.11	**
45	3.33	**
46	**	10
68*	1.11	10
69*	0.12	1.11

Indukce cytokinu v lidských buňkách		
Příklad: číslo	Nejnižší účinná koncentrace (μM)	
	Interferon	Nádor nekrotizující faktor
70*	0.37	3.33
71*	0.12	3.33
72*	0.37	10
73*	0.37	10
74*	0.37	10
75*	1.11	**
76*	3.33	**
77*	1.11	10
78*	0.12	10
79*	0.37	**
80*	1.11	10
81*	3.33	30
82*	0.12	10
83*	1.11	**
84*	0.12	10
85	1.11	10
86	1.11	10
87	3.33	30
88	10	**
89	1.11	10
90	3.33	10
91	3.33	**
92	3.33	**
93	1.11	30
94	0.04	3.33
95	3.33	30
96	0.37	10
97	0.12	3.33

Indukce cytokinu v lidských buňkách		
Příklad:	Nejnižší účinná koncentrace (μM)	
číslo	Interferon	Nádor nekrotizující faktor
98	1.11	10
99	0.37	3.33
100	10	3.33
101	3.33	**
102	3.33	**
103	0.37	10
104	**	**
105	0.12	10
106	3.33	**
107	0.12	10
108	0.12	10
109	**	**
110	1.11	3.33
111	1.11	**
112	10	**
113	3.33	**
114	1.11	10
115	1.11	30
116	0.37	10
117	3.33	**
118	1.11	**
119	**	**
120	0.37	**
121	1.11	**
122	3.33	**
123	3.33	**
124	1.11	3.33
125	1.11	**

Indukce cytokinu v lidských buňkách		
Příklad:	Nejnižší účinná koncentrace (µM)	
číslo	Interferon	Nádor nekrotizující faktor
126	3.33	**
127	**	**
128	3.33	1.11
129	3.33	**
130	1.11	10
131	3.33	**
132	1.11	3.33
133	3.33	**
134	0.37	**
135	0.12	**
136	1.11	**
137	10	**
138	1.11	**
139	**	**
140	1.11	**
141	0.37	**
142	3.33	**
143	0.12	**
144	1.11	**
145	1.11	**
146	3.33	**
148	0.01	1
149	0.001	1
150	0.001	0.1
151	0.0001	***
153	0.0001	0.1
154	0.0001	***
155	0.0001	1

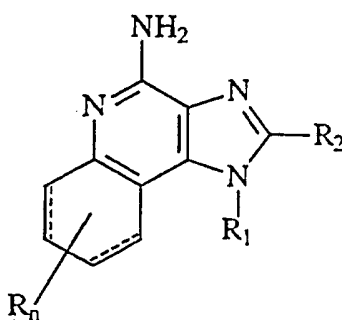
Indukce cytokinu v lidských buňkách		
Příklad číslo	Nejnižší účinná koncentrace (μM)	
	Interferon	Nádor nekrotizující faktor
155	0.01	0.1
156	0.001	1
158	0.001	1
159	0.01	1
172	0.0001	1
173	0.001	1
174	0.001	1

Interferon určený za použití biologických testů

Předcházející příkladná provedení mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická kompozice v y z n a č e n á t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I:



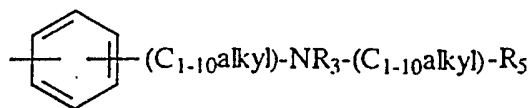
I,

kde

R_1 znamená -alkyl- NR_3 -CO- R_4 nebo -alkenyl- NR_3 -CO- R_4 , kde R_4 znamená arylovou, heteroarylovou, alkylovou nebo alkenylovou skupinu, z nichž každá může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- alkynylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- (alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);

-O-alkylové skupiny;
-O-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
-O-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
-O-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
-O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
-CO-arylové skupiny;
-CO-(substituované arylové skupiny);
-CO-heteroarylové skupiny;
-CO-(substituované heteroarylové skupiny);
-COOH;
-CO-O-alkylové skupiny;
-CO-alkylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-alkylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
-P(O)(OR₃)₂;
-NR₃-CO-O-alkylové skupiny;
-N₃;
-atomu halogenu;
-nitroskupiny;
-kyanoskupiny;
-halogenalkylové skupiny;
-O-halogenalkylové skupiny;
-CO-halogenalkylové skupiny;
-hydroxyskupiny;
-merkaptoskupiny; a v případě alkylové, alkenylové nebo heterocyklické skupiny oxoskupiny; nebo R₄ znamená



kde **R₅** znamená arylovou skupinu, (substituovanou arylovou skupinu), heteroarylovou skupinu, (substituovanou heteroarylovou skupinu), heterocyklickou nebo (substituovanou heterocyklickou skupinu);

R₂ se zvolí z množiny sestávající z:

- atomu vodíku;
- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- alkyl-O-alkylové skupiny;
- alkyl-O-alkenylové skupiny; a
- alkylové nebo alkenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

hydroxylové skupiny;

-atomu halogenu;

-N(R₃)₂;

-CO-N(R₃)₂;

-CO-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;

- CO-O-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
- N₃;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- CO-arylové skupiny; a
- CO-heteroarylové skupiny;

každé **R₃** se nezávisle zvolí ze skupiny sestávající z atomu vodíku; alkylheteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl-(substituované heteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku); alkylarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl-(substituované arylové) skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku;

n je 0 až 4;

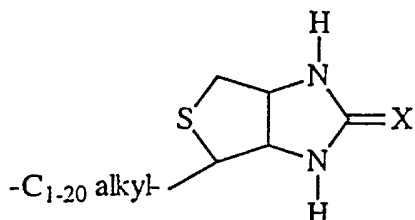
a každé **R** se nezávisle zvolí ze skupiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny 1 až 10 atomy uhlíku, atomu halogenu a trifluormethylové skupiny;

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl v kombinaci s terapeuticky účinným nosičem.

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 obecného vzorce I v y z n a č e n á t í m , že R_2 znamená atom vodíku.

3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 obecného vzorce I v y z n a č e n á t í m , že R_2 se zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, alkylové skupiny, alkyl-O-alkylové skupiny, (alkyl)₀₋₁arylové skupiny a (alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny).

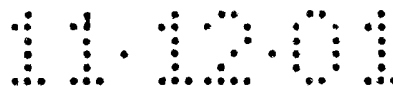
4. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 obecného vzorce I v y z n a č e n á t í m , že R_4 znamená



kde X znamená atom kyslíku atom síry nebo iminoskupinu.

5. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 obecného vzorce I v y z n a č e n á t í m , že R_4 znamená arylovou nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

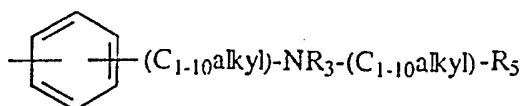
- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;



-alkynylové skupiny;
-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
-O-alkylové skupiny;
-O-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
-O-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
-O-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
-O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
-CO-arylové skupiny;
-CO-(substituované arylové skupiny);
-CO-heteroarylové skupiny;
-CO-(substituované heteroarylové skupiny);
-COOH;
-CO-O-alkylové skupiny;
-CO-alkylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-alkylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
-NR₃-CO-O-alkylové skupiny;
-P(O)(OR₃)₂;
-N₃;
-atomu halogenu;
-nitroskupiny;
-kyanoskupiny;
-halogenalkylové skupiny;
-O-halogenalkylové skupiny;

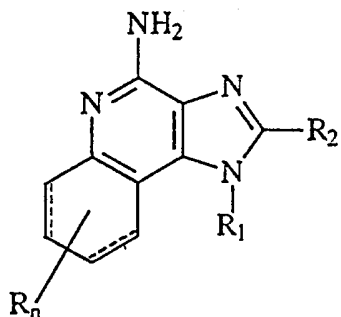
- CO-halogenalkylové skupiny;
- hydroxyskupiny; a
- merkaptoskupiny.

6. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 obecného vzorce I vyznačená tím, že R_4 znamená



7. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 obecného vzorce I vyznačená tím, že R_5 znamená 4-pyridylovou skupinu.

8. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 obecného vzorce I vyznačená tím, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorec Ia:



Ia,

kde

R_1 znamená -alkyl-NR₃-CO-R₄ nebo -alkenyl-NR₃-CO-R₄, kde R_4 znamená arylovou, heteroarylovou, alkylovou nebo alkenylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- (alkyl)₀₋₁heterocyklické skupiny;
- (alkyl)₀₋₁(substituované heterocyklické skupiny);
- O-(alkyl)₀₋₁heterocyklické skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁(substituované heterocyklické skupiny);
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁heterocyklické skupiny; a
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁(substituované heterocyklické skupiny);

R_2 se zvolí z množiny sestávající z:

- atomu vodíku;
- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroalkylové skupiny;
- (substituované heteroalkylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- alkyl-O-alkylové skupiny;
- alkyl-O-alkenylové skupiny; a
- alkylové nebo alkenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- hydroxylové skupiny;
- atomu halogenu;
- $N(R_3)_2$;
- $CO-N(R_3)_2$;
- CO-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
- CO-O-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
- N_3 ;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- CO-arylové skupiny; a
- CO-heteroarylové skupiny;

každé R_3 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z atom vodíku; alkyl-heteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl-(substituované heteroarylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkylarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl-(substituované arylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku;

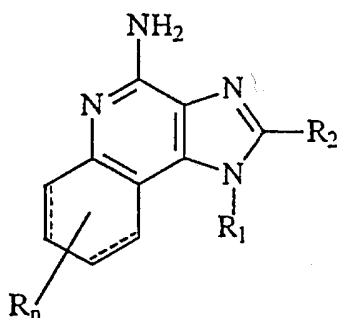
n je 0 až 4;

a každé R se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1

až 10 atomů uhlíku, atomu halogenu a trifluormethylové skupiny;

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl v kombinaci s terapeuticky přijatelným nosičem.

9. Farmaceutická kompozice v y z n a č e n á t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce Ib:



Ib,

kde

R_1 znamená -alkyl-NR₃-CO-R₄ nebo alkenyl-NR₃-CO-R₄,

kde R_4 znamená heterocyklickou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

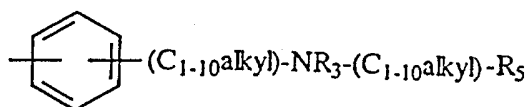
- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- alkynylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);

11.10.01

- (alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické skupiny)
- (alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
-O-alkylové skupiny;
-O-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
-O-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
-O-(alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
-O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické skupiny);
-O-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
-O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
-CO-arylové skupiny;
-CO-(substituované arylové skupiny);
-CO-heteroarylové skupiny;
-CO-(substituované heteroarylové skupiny);
-COOH;
-CO-O-alkylové skupiny;
-CO-alkylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-alkylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické skupiny);
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
-P(O)(OR₃)₂;

- NR₃-CO-O-alkylové skupiny;
- N₃;
- oxoskupiny
- atomu halogenu;
- nitroskupiny;
- kyanoskupiny;
- halogenalkylové skupiny;
- O-halogenalkylové skupiny;
- CO-halogenalkylové skupiny;
- hydroxylové skupiny; a
- merkaptoskupiny;

nebo R₄ znamená



kde R₅ znamená arylovou skupinu, (substituovanou arylovou skupinu), heteroarylovou skupinu, (substituovanou heteroarylovou skupinu), heterocyklickou skupinu nebo (substituovanou heterocyklickou skupinu);

R₂ se zvolení z množiny sestávající z:

- atomu vodíku;
- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);

-alkyl-O-alkylové skupiny;
-alkyl-O-alkenylové skupiny; a
-alkylové nebo alkenylové skupiny substituované jedním
nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající
z:

- hydroxylové skupiny;
- atomu halogenu;
- $N(R_3)_2$;
- $CO-N(R_3)_2$;
- CO-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v
alkylovém zbytku;
- CO-O-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v
alkylovém zbytku;
- N_3 ;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- CO-arylové skupiny; a
- CO-heteroarylové skupiny;

každé R_3 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z
atomu vodíku; alkyl-heteroarylové skupiny s 1 až
10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl-
(substituované heteroarylové skupiny) s 1 až 10
atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkylarylové
skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém
zbytku; alkyl(substituované arylové skupiny) s 1

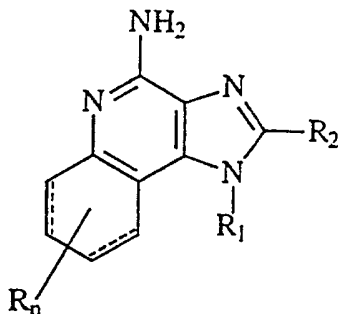
až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku;

n je 0 až 4;

a každé R se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, atomu halogenu a trifluormethylové skupiny;

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl v kombinaci s terapeuticky účinným nosičem.

10. Sloučenina obecného vzorce Ic:



Ic,

kde,

R_1 znamená -alkyl-NR₃-CO-R₄ nebo alkenyl-NR₃-CO-R₄, kde

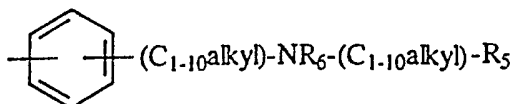
R_4 znamená arylovou, heteroarylovou, heterocyklickou, alkylovou nebo alkenylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo

substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- alkynylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- (alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny)
- (alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické skupiny);
- O-alkylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- O-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- O-(alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické skupiny);
- CO-arylové skupiny;
- CO-(substituované arylové skupiny);
- CO-heteroarylové skupiny;
- CO-(substituované heteroarylové skupiny);
- COOH;
- CO-O-alkylové skupiny;
- CO-alkylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-alkylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;

- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické skupiny);
- P(O)(OR₃)₂;
- NR₆-CO-O-alkylové skupiny;
- N₃;
- atomu halogenu;
- nitroskupiny;
- kyanoskupiny;
- halogenalkylové skupiny;
- O-halogenalkylové skupiny;
- CO-halogenalkylové skupiny;
- hydroxyskupiny;
- merkaptoskupiny; a v případě alkylové, alkenylové nebo heterocyklické skupiny, oxoskupiny;

nebo R₄ znamená



kde R_5 znamená arylovou skupinu, (substituovanou arylovou skupinu), heteroarylovou skupinu, (substituovanou heteroarylovou skupinu), heterocyklickou skupinu nebo (substituovanou heterocyklickou skupinu);

R_2 se zvolí z množiny sestávající z:

- atomu vodíku;
- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- alkyl-O-alkylové skupiny;
- alkyl-O-alkenylové skupiny; a
- alkylové nebo alkenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- hydroxylové skupiny;
- atomu halogenu;
- $N(R_6)_2$;
- $CO-N(R_6)_2$;
- CO-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
- CO-O-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
- N_3 ;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);

- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- CO-arylové skupiny; a
- CO-heteroarylové skupiny;

R_3 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylheteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkyl-(substituované heteroarylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkylarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl-(substituované arylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; a alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;

každý R_6 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku; alkylheteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl(substituované heteroarylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl-arylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl-(substituované arylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku;

n je 0 až 4;

a každé R se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, atomu halogenu a trifluormethylové skupiny

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

11. Sloučenina podle nároku 10 obecného vzorce Ic, kde jsou přerušované vazby nepřítomné.

12. Sloučenina podle nároku 10 obecného vzorce Ic, kde se R_3 zvolí z množiny sestávající z alkyl-heteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkyl-(substituované heteroarylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkylarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkyl-(substituované arylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku.

13. Sloučenina podle nároku 10 obecného vzorce Ic, kde se R_3 zvolí z množiny sestávající z alkyl-heteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkyl-(substituované heteroarylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkylarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkyl-(substituované arylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkylové skupiny s 6 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku.

14. Sloučenina podle nároku 10 obecného vzorce Ic, kde se R_3 zvolí z množiny sestávající z 2-methoxybenzyllové skupiny, 2-furylmethyllové skupiny, 3-furylmethyllové

skupiny, 2-nitrobenzylové skupiny a 4-pyridylmethylové skupiny.

15. Sloučenina podle nároku 14 obecného vzorce Ic, kde R_2 znamená atom vodíku a R_4 znamená methylovou skupinu.

16. Sloučenina podle nároku 10 obecného vzorce Ic, kde n je 0.

17. Sloučenina podle nároku 10 obecného vzorce Ic, kde se R_2 zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, alkylové skupiny, alkyl-O-alkylové skupiny, (alkyl)₀₋₁arylové skupiny, (alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny), (alkyl)₀₋₁heteroarylové skupiny a (alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny).

18. Sloučenina podle nároku 10 obecného vzorce Ic, kde se R_2 zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl-O-alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků.

19. Sloučenina podle nároku 10 obecného vzorce Ic, kde R_1 znamená $-(CH_2)_{1-6}-NR_3-CO-R_4$.

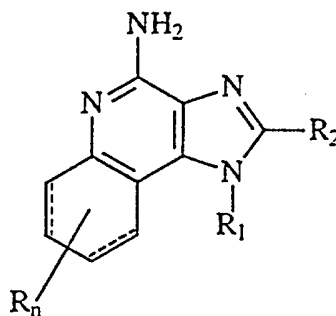
20. Sloučenina podle nároku 10 obecného vzorce Ic, kde R_4 znamená naftylovou skupinu, která je nesubstituovaná

nebo substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- alkynylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- (alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- O-alkylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- O-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- CO-arylové skupiny;
- CO-(substituované arylové skupiny);
- CO-heteroarylové skupiny;
- CO-(substituované heteroarylové skupiny);
- CO-O-alkylové skupiny;
- CO-alkylové skupiny;
- COOH;
- S(O)₀₋₂-alkylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- NR₃-CO-O-alkylové skupiny;
- P(O)(OR₃)₂;
- N₃;
- oxoskupiny;

- atomu halogenu;
- nitroskupiny;
- kyanoskupiny;
- halogenalkylové skupiny;
- O-halogenalkylové skupiny;
- CO-halogenalkylové skupiny;
- hydroxyskupiny; a
- merkaptoskupiny.

21. Sloučenina obecného vzorce Id:



Id,

kde

R_1 znamená -alkyl- NR_3 -CO- R_4 nebo alkenyl- NR_3 -CO- R_4 ,

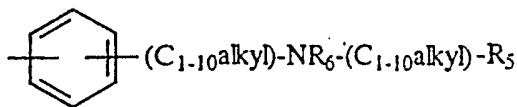
kde R_4 znamená arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- alkynylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;

- (alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- (alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny)
- (alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- (alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické skupiny);
- O-alkylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- O-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- O-(alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;
- O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické skupiny);
- CO-arylové skupiny;
- CO-(substituované arylové skupiny);
- CO-heteroarylové skupiny;
- CO-(substituované heteroarylové skupiny);
- CO-O-alkylové skupiny;
- COOH;
- CO-alkylové skupiny;
- S-(O)₀₋₂-alkylové skupiny;
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heterocyklické skupiny;

- S-(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heterocyklické skupiny);
- NR₃-CO-O-alkylové skupiny;
- P(O)(OR₃)₂;
- N₃;
- atomu halogenu;
- nitroskupiny;
- kyanoskupiny;
- halogenalkylové skupiny;
- O-halogenalkylové skupiny;
- CO-halogenalkylové skupiny;
- hydroxylové skupiny; a
- merkaptoskupiny;

nebo R₄ znamená



kde R₅ znamená arylovou, substituovanou arylovou, heteroarylovou, substituovanou heteroarylovou, heterocyklickou nebo substituovanou heterocyklickou skupinu;

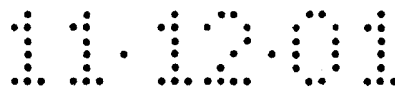
R₂ je zvolená z množiny sestávající z:

- atomu vodíku;
- alkylové skupiny;
- alkenylové skupiny;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;

-(substituované heterocyklické skupiny);
-alkyl-O-alkylové skupiny;
-alkyl-O-alkenylové skupiny; a
-alkylové nebo alkenylové skupiny substituované
jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny
sestavající z:

- hydroxylové skupiny;
- atomu halogenu;
- $N(R_3)_2$;
- $CO-N(R_3)_2$;
- CO-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku
v alkylovém zbytku;
- CO-O-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy
uhlíku v alkylovém zbytku;
- N_3 ;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- CO-arylové skupiny; a
- CO-heteroarylové skupiny;

každé R_3 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z
atomu vodíku; alkylheteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy
uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl(substituované hetero-
arylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
alkylarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém
zbytku; alkyl(substituované arylové skupiny) s 1 až 10



atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku;

n je 0 až 4;

a každé **R** se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, atomu halogenu a trifluormethylové skupiny;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl s tou výhradou, že **R₄** má jiný význam než nesubstituovaný benzenový kruh a pokud **R₄** znamená substituovaný benzenový kruh, potom se substituenty zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny, alkoxy skupiny, alkylthioskupiny, hydroxy skupiny, halogenalkylové skupiny, halogenalkylkarbonylové skupiny, halogenalkoxy skupiny, alkylkarbonylové skupiny, alkenylkarbonylové skupiny, arylkarbonylové skupiny, heteroarylkarbonylové skupiny, aryllové skupiny, arylalkylové skupiny, heteroarylové skupiny, heteroarylalkylové skupiny, heterocyklické skupiny, heterocykloalkylové skupiny, nitrilové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny, alkanoyloxyskupiny, alkanoylthio skupiny, a $-(alkyl)-NR_3-$ $-(alkyl)-R_5$ s 1 až 10 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, kde **R₅** znamená aryllovou skupinu, substituovanou aryllovou skupinu, heteroarylovou skupinu, (substituovanou heteroarylovou skupinu), heterocyklickou skupinu nebo (substituovanou heterocyklickou skupinu).

22. Sloučenina podle nároku 21 obecného vzorce Id, kde **n** je 0.

23. Sloučenina podle nároku 21 obecného vzorce Id, kde se R_2 zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, alkylové skupiny, alkyl-O-alkylové skupiny, (alkyl)₀₋₁arylové skupiny a (alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny).

24. Sloučenina podle nároku 21 obecného vzorce Id, kde se R_2 zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkyl-O-alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků.

25. Sloučenina podle nároku 24 obecného vzorce Id, kde R_2 znamená atom vodíku nebo methoxyethylovou skupinu.

26. Sloučenina podle nároku 24 obecného vzorce Id, kde R_1 znamená $-(CH_2)_{1-6}-NR_3-CO-R_4$.

27. Sloučenina podle nároku 21 obecného vzorce Id, kde R_3 znamená atom vodíku.

28. Sloučenina podle nároku 21 obecného vzorce Id, kde R_4 znamená naftylovou, chinolinylovou, isochinolinylovou nebo pyridylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

-alkylové skupiny;

-alkenylové skupiny;
-alkynylové skupiny;
-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
-O-alkylové skupiny;
-O-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
-O-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
-O-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
-O-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
-CO-arylové skupiny;
-CO-(substituované arylové skupiny);
-CO-heteroarylové skupiny;
-CO-(substituované heteroarylové skupiny);
-COOH;
-CO-O-alkylové skupiny;
-CO-alkylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-alkylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
-NR₃-CO-O-alkylové skupiny;
-P(O)(OR₃)₂;
-N₃;
-atomu halogenu;
-nitroskupiny;
-kyanoskupiny;
-halogenalkylové skupiny;

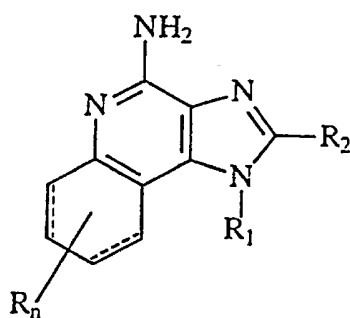
- O-halogenalkylové skupiny;
- CO-halogenalkylové skupiny;
- hydroxyskupiny; a
- merkaptoskupiny.

29. Sloučenina podle nároku 28 obecného vzorce Id, kde se R_2 zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, alkylové skupiny, alkyl-O-alkylové skupiny, (alkyl)₀₋₁arylové skupiny, (alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);

R_3 znamená atom vodíku; a

n je 0.

30. Sloučenina obecného vzorce Ie:



Ie,

kde

R_1 znamená -alkyl-NR₃-CO-R₄ nebo alkenyl-NR₃-CO-R₄, kde

R_4 znamená alkylovou nebo alkenylovou skupinu, která je substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- alkynylové skupiny;

-substituované arylové skupiny, jejíž substituent(y) se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny, alkoxy skupiny, alkylthioskupiny, hydroxyskupiny, halogenalkylové skupiny, halogenalkylkarbonylové skupiny, halogenalkoxy skupiny, alkylkarbonylové skupiny, alkenylkarbonylové skupiny, arylkarbonylové skupiny, heteroarylkarbonylové skupiny, arylové skupiny, arylalkylové skupiny, heteroarylové skupiny, heteroarylalkylové skupiny, heterocyklické skupiny, heterocykloalkylové skupiny, nitrilové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny, alkanoyloxyskupiny a alkanoylthioskupiny;

-substituované arylové skupiny;

-heteroarylové skupiny;

-substituované heteroarylové skupiny;

-O-alkylové skupiny;

-O(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny), jejíž substituent(y) se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny, alkoxy skupiny, alkylthioskupiny, hydroxyskupiny, halogenalkylové skupiny, halogenalkylkarbonylové skupiny, halogenalkoxy skupiny, alkylkarbonylové skupiny, alkenylkarbonylové skupiny, arylkarbonylové skupiny, heteroarylkarbonylové skupiny, arylové skupiny, arylalkylové skupiny, heteroarylové skupiny, heteroarylalkylové skupiny, heterocyklické skupiny, heterocykloalkylové skupiny, nitrilové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny, alkanoyloxyskupiny a alkanoylthioskupiny;

-O(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;

-O(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);

-CO-arylové skupiny;
-CO-(substituované arylové skupiny);
-CO-heteroarylové skupiny;
-CO-(substituované heteroarylové skupiny);
-COOH;
-CO-O-alkylové skupiny;
-CO-alkylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-alkylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-arylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny);
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-heteroarylové skupiny;
-S(O)₀₋₂-(alkyl)₀₋₁-(substituované heteroarylové skupiny);
-NR₃-CO-O-alkylové skupiny;
-P(O)(OR₃)₂;
-N₃;
-oxoskupiny;
-nitroskupiny;
-kyanoskupiny;
-O-halogenalkylové skupiny;
-CO-halogenalkylové skupiny;
-hydroxyskupiny; a
-merkaptoskupiny;

R₂ se zvolí z množiny sestávající z:

-atomu vodíku;
-alkylové skupiny;
-alkenylové skupiny;
-arylové skupiny;
-(substituované arylové skupiny);

- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- alkyl-O-alkylové skupiny;
- alkyl-O-alkenylové skupiny; a
- alkylové nebo alkenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny sestávající z:

- hydroxyskupiny;
- atomu halogenu;
- $N(R_3)_2$;
- $CO-N(R_3)_2$;
- CO-alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;
- N_3 ;
- arylové skupiny;
- (substituované arylové skupiny);
- heteroarylové skupiny;
- (substituované heteroarylové skupiny);
- heterocyklické skupiny;
- (substituované heterocyklické skupiny);
- CO-arylové skupiny; a
- CO-heteroarylové skupiny;

každé R_3 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku; alkylheteroarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl(substituované heteroarylové skupiny) s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkylarylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; alkyl(substituované arylové skupiny) s 1 až 10

atomy uhlíku v alkylovém zbytku a alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku;

n je 0 až 4;

a každé R se nezávisle zvolí z množiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, atomu halogenu a trifluormethylové skupiny;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

31. Sloučenina podle nároku 30 obecného vzorce Ie, kde n je 0.

32. Sloučenina podle nároku 30 obecného vzorce Ie kde se R_2 zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, alkylové skupiny, alkyl-O-alkylové skupiny, (alkyl)₀₋₁arylové skupiny a (alkyl)₀₋₁-(substituované arylové skupiny).

33. Sloučenina podle nároku 30 obecného vzorce Ie, kde se R_2 zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkyl-O-alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků.

34. Sloučenina podle nároku 30 obecného vzorce Ie, kde R_2 znamená atom vodíku nebo methoxyethylovou skupinu.

35. Sloučenina podle nároku 34 obecného vzorce Ie, kde n je 0.

36. Sloučenina podle nároku 34 obecného vzorce Ie, kde R_3 znamená atom vodíku a n znamená 0.

37. Sloučenina podle nároku 30 obecného vzorce Ie, kde R_3 znamená atom vodíku.

38. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny zvolené z množiny sestávající z:

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]benzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-2-propyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]benzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]benzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-2-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]benzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]benzamidu;

N^1 -[5-(4-amino-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)pentyl]benzamidu;

N¹-[5-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)pentyl]benzamidu;

N¹-[3-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)propyl]benzamidu;

N¹-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl]benzamidu;

N¹-[3-(4-amino-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)propyl]benzamidu;

N¹-[6-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)hexyl]benzamidu;

N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-fenylpropanamidu;

N¹-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl]-3-fenylpropanamidu;

N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-fenoxyacetamidu;

N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-ethylhexanamidu;

N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-fenoxypropanamidu;

N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-chlorbenzamidu;

N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3,4-dichlorbenzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2,6-
-dichlorbenzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-
-fluorbenzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-
-chlorbenzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-me-
thoxybenzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-
-(trifluormethyl)benzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-fe-
nylacetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-(*E*)-3-
-fenyl-2-propenamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-
-cyklopentylpropanamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-1-
-cyklopentankarboxamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-1-
-cyklohexankarboxamidu;

N^1 -[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chino-
lin-1-yl)butyl]-2-methylbenzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chino-
lin-1-yl)butyl]-1-cyklopentankarboxamidu;

N^1 -[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-1-cyklohexankarboxamidu;

N^1 -[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]benzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-fenylacetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-2-(4-methoxybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-2-(4-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2,2,2-trifluoracetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2,2,2-trifluoracetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-*(trans)*-2-fenylcyklopropan-1-karboxamidu; a

N^1 -[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-*(trans)*-2-fenylcyklopropan-1-karboxamidu

v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

39. Sloučenina zvolená z množiny sestávající z:

N^6 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-chinolinkarboxamidu;

N³-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-chinolinlinkarboxamidu;

N³-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2,6-dimethoxynikotinamidu;

N⁸-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-8-chinolinlinkarboxamidu;

N³-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]nikotinamidu;

N⁴-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]isonikotinamidu;

N⁴-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-chinolinlinkarboxamidu;

N⁴-[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-fenyl-4-chinolinlinkarboxamidu;

N³-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-(pentylsulfanyl)nikotinamidu;

N³-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-kyanonikotinamidu;

N³-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-chlornikotinamidu;

N³-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-(2,2,2-trifluorethoxy)nikotinamidu;

N²-[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-chinolinlinkarboxamidu;

N¹-[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-1-isochinolinkarboxamidu;

N²-[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-5-butyl-2-pyridinkarboxamidu;

N³-[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-indolkarboxamidu;

N²-[4-(4-amino-2-(4-methoxybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-chinolinkarboxamidu;

N³-[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-(1-pyrrolyl)nikotinamidu;

N⁵-[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-5-indolkarboxamidu;

N³-[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-5-(2-fenyl-1-ethyl)nikotinamidu;

N³-[4-(4-amino-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]nikotinamidu;

N²-[4-(4-amino-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-chinolinkarboxamidu;

N³-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-chlornikotinamidu;

N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-(2-thienyl)acetamidu;

N¹-[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-(3-thienyl)acetamidu;

N^2 -[4-(4-amino-2-(4-methoxybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-pyridinkarboxamidu;

N^3 -[4-(4-amino-2-(4-methoxybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]nikotinamidu;

N^4 -[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]isonikotinamidu;

N^3 -[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-furamidu;

N^3 -[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]nikotinamidu;

N^2 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-furamidu;

N^2 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-thiofenkarboxamidu; a

N^2 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-5-nitro-2-furamidu.

40. Sloučenina zvolená z množiny sestávající z:

N^1 -[4-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-5-(2-oxoperhydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-5-(2-oxoperhydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamidu;

N^1 -[2-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-ethyl]-5-(2-iminoperhydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentan-
amidu;

N^1 -[2-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-ethyl]-5-(2-oxoperhydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentan-
amidu; a

N^1 -[2-(4-amino-2-(ethoxymethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl]-5-(2-oxoperhydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pen-
tanamidu.

41. Sloučenina zvolená z množiny sestávající z:

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-
-(morfolinomethyl)benzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-
-[(4-pyridylmethyl)amino]methyl}benzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-
{[(2-methoxyfenethyl)amino]methyl}benzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-
-({methyl[2-(2-pyridyl)ethyl]amino}methyl)benzamidu;

N^1 -[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chino-
lin-1-yl)butyl]-2-oxo-2-fenylacetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-[(2-
-tetrahydro-1*H*-1-pyrrolyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)methyl]-
benzamidu; a

N³-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-6-morfolinonikotinamidu.

42. Sloučenina zvolená z množiny sestávající z:

N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-ethoxy-1-naftamidu;

N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-kyanobenzamidu;

N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-3-kyanobenzamidu;

N¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-1-naftamidu;

N²-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-naftamidu;

N¹-[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-4-(1-pyrrolyl)benzamidu;

N¹-[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-1-naftamidu;

N²-[4-(4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-naftamidu;

N¹-[4-(4-amino-2-(4-methoxybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-1-naftamidu;

N²-[4-(4-amino-2-(4-methoxybenzyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-naftamidu;

N^1 -[4-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-1-naftamidu;

N^2 -[4-(4-amino-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-naftamidu;

N^1 -[4-(4-amino-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-1-naftamidu; a

N^2 -[4-(4-amino-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]-2-naftamidu.

43. Sloučenina zvolená z množiny sestávající z:

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(4-methoxybenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(4-brombenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(5-brom-2-hydroxybenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(4-butoxybenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(2-chlorbenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(2-chlor-5-nitrobenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(5-chlor-2-nitrobenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -2-
-[(4-chlorfenyl)sulfanyl]benzylacetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -
-(3,5-dichlorbenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -
-(3,4-difluorbenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -
-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -
-(2,3-dimethoxybenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -
-(2,4-dimethylbenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -
-[(5-ethyl-2-furyl)methyl]acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 - (2-
-furylmethyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 - (3-
-furylmethyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 - (3-
-fenylpropyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -
-oktylacetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 - (1-
-naftylmethyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(2-methoxy-1-naftylmethyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(4-nitrobenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(2-nitrobenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(4-pyridylmethyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(2-methylbenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(2,3,4-trimethoxybenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(3,4,5-trimethoxybenzyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -cyklopentylacetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(4-fluorfenyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -isopropylacetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -(4-(trifluormethyl)fenyl)acetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -cyklohexylmethylacetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -benzylacetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -methylacetamidu;

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -ethylacetamidu; a

N^1 -[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]- N^1 -benzyl-2,2,2-trifluoracetamidu.

44. Farmaceutická kompozice v y z n a č e n á t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 10 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

45. Farmaceutická kompozice v y z n a č e n á t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 21 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

46. Farmaceutická kompozice v y z n a č e n á t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 30 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

47. Způsob indukce biosyntézy cytokinů u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství farmaceutické kompozice podle nároku 1 živočichovi.

48. Způsob léčení virového onemocnění u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství farmaceutické kompozice podle nároku 1 živočichovi.

49. Způsob léčení nádorového onemocnění u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství farmaceutické kompozice podle nároku 1 živočichovi.

50. Způsob indukce biosyntézy cytokinů u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství farmaceutické kompozice podle nároku 8 živočichovi.

51. Způsob léčení virového onemocnění u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství farmaceutické kompozice podle nároku 8 živočichovi.

52. Způsob léčení nádorového onemocnění u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství farmaceutické kompozice podle nároku 8 živočichovi.

53. Způsob indukce biosyntézy cytokinů u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství farmaceutické kompozice podle nároku 9 živočichovi.

54. Způsob léčení virového onemocnění u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství farmaceutické kompozice podle nároku 9 živočichovi.

55. Způsob léčení nádorového onemocnění u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství farmaceutické kompozice podle nároku 9 živočichovi.

56. Způsob indukce biosyntézy cytokinů u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 10 živočichovi.

57. Způsob léčení virového onemocnění u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 10 živočichovi.

58. Způsob léčení nádorového onemocnění u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 10 živočichovi.

59. Způsob indukce biosyntézy cytokinů u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 21 živočichovi.

60. Způsob léčení virového onemocnění u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 21 živočichovi.

61. Způsob léčení nádorového onemocnění u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 21 živočichovi.

62. Způsob indukce biosyntézy cytokinů u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 30 živočichovi.

11.12.01

01-3546-01-če

228

63. Způsob léčení virového onemocnění u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 30 živočichovi.

64. Způsob léčení nádorového onemocnění u živočicha v y z n a č e n ý tím , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 30 živočichovi.

Zastupuje: