P04 00710

TIOÉTER HELYETTESÍTŐVEL HELYETTESÍTETT IMIDAZOKINOLIN-SZÁRMAZÉKOK, ALKALMAZÁSUK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány tárgyát az 1-helyzetben tioéter funkciós csoportot tartalmazó imidazokinolin- és tetrahidroimidazokinolin-származékok képezik, amelyek immunválasz módosítókként hasznosak. A találmány tárgyát képezik még a fenti hatóanyagokat tartalmazó gyógyászati készítmények is. A találmány szerinti vegyületek és gyógyászati készítmények különféle citokinek bioszintézisének indukálására képesek, és különféle állapotok, köztük vírusos megbetegedések és daganatos megbetegedések kezelésére alkalmasak. A találmány szerinti vegyületek az (I) és (II) általános képleteknek megfelelőek, valamint ezen vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói – a képletekben

X jelentése $-CHR_3-$, $-CHR_3$-alkil- vagy $-CHR_3$-alkenil-;

Z jelentése -S-, -SO- vagy $-SO_2-$;

R_1 jelentése alkil-, aril-, heteroaril-, heterogyűrűs-, alkenil-, $-R_4$-aril-, $-R_4$-heteroaril-, $-R_4$-heterogyűrűs-csoport;

R_2 jelentése hidrogén, alkil-, alkenil-, aril-, heteroaril-, heterogyűrűs-, alkil-Y-alkil-, alkil-Y-alkenil-, alkil-Y-aril- és helyettesített alkil- vagy alkenilcsoport;

minden R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;

minden R_4 jelentése egymástól függetlenül alkil- vagy alkenilcsoport;

minden Y jelentése egymástól függetlenül -O- vagy $-S(O)_{0-2}-$;

n értéke 0 – 4; és

minden R jelentése egymástól függetlenül alkil-, alkoxi-, hidroxi-, halogénatom és/vagy trifluormetil-csoport.

PK

Jellemző ábra (I) és (II) alatti képletek

P04 00710

TIOÉTER HELYETTESÍTŐVEL HELYETTESÍTETT IMIDAZOKINOLIN-SZÁRMAZÉKOK, ALKALMAZÁSUK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát az 1-helyzetben tioéter funkciós csoportot tartalmazó imidazokinolin-származékok, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik. A találmány tárgyát képezi még ezen vegyületek alkalmazása immunmodulátorokként citokin bioszintézis indukálására állatokban, és betegségek, köztük vírus okozta megbetegedések és daganatos megbetegedések kezelésére.

Az 1H-imidazo[4,5-c]kinolin gyűrűrendszerre vonatkozó első megbízható közleményben Backman és munkatársai [J. Org. Chem., 15, 1278 – 1284 (1950)] 1-(6-metoxi-8-kinolinil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin szintézisét írják le, a vegyületet malária elleni szerként való felhasználásra javasolják. Ezt követően különféle helyettesített 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-származékok szintézisét írták le. Például, Jain és munkatársai [J. Med. Chem., 11, 87 – 92 (1968)] az 1-[2-(4-piperidil)etil]-1H-imidazo-[4,5-c]kinolin szintézisét írták le, a vegyületet görcsoldóként és kardiovaszkuláris szerként javasolják. Baranov és munkatársai [Chem. Abs., 85, 94362 (1976)] is ismertettek néhány 2-oxoimidazo[4,5-c]kinolin-származékot, Berenyi és munkatársai [J. Heterocyclic Chem., 18, 1537 – 1540 (1981)] pedig bizonyos 2-oxoimidazo[4,5-c]kinolin-származékot írtak le.

Később bizonyos 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin-származékot és 1- és 2-helyettesített származékaikat találták vírusellenes szerekként, hörgőtágítókként és immunmodulátorokként hasznosnak. Ezek leírása többek között az US 4 689 338, 4 698 348, 4 929 624, 5 037 968, 5 268 376, 5 346 905 és 5 389 640 számú szabadalmi leírásokban található, amelyek mindegyikét referenciaként építjük leírásunkba.

Továbbra is fennáll az igény az imidazokinolin gyűrűrendszerek iránt.

Ismeretesek bizonyos, az 1-helyzetben étertartalmú helyettesítővel bíró 1H-imidazo[4,5-c]naftiridin-4-amin-származékok, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amin-származékok és 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin-származékok. Ezek leírása az US 5 268 376, 5 389 640, 5 494 916 számú szabadalmi leírásokban és a WO 99/29693 közzétételi számú PCT szabadalmi leírásban található.

Immunválasz módosítókként hasznos vegyületek azonosítására irányuló kísérletek ellenére továbbra is fennáll az igény olyan vegyületek iránt, amelyek az im-

munválasz citokin bioszintézis indukálása vagy más mechanizmus révén való modulálására képesek.

A következőkben röviden ismertetjük a találmányt.

A vegyületek olyan új körét találtuk, amelyek állatokban citokin bioszintézis indukálására képesek. Ennek megfelelően a találmány tárgyát az 1-helyzetben tioéter-tartalmú helyettesítőt tartalmazó imidazokinolin-4-amin- és tetrahidroimidazokinolin-4-amin-származékok képezik. A vegyületek az alábbiakban részletes ismertetésre kerülő (I) és (II) általános képletekkel írhatók le. Ezek a vegyületek az (A) általános képletnek megfelelőek – a képletben X, Z, R_1, R_2 és R jelentése az (I) és (II) általános képletű vegyületekre megadott.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek citokin bioszintézis indukálására való képességük és az immunválasz más módon való modulálására való képességük folytán állatoknak beadva hasznos immunválasz módosítók. Ez ezeket a vegyületeket hasznossá teszi különféle olyan állapotok kezelésében, mint az immunválasz ilyen változására reagáló tumorok és vírusbetegségek.

A találmány tárgyát képezik továbbá a fenti immunválasz módosító vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint eljárások citokin bioszintézis indukálására állatban, állatok vírusfertőzésének kezelése és/vagy állatok daganatos megbetegedésének kezelése az (I) vagy (II) általános képletű vegyület állatnak való adagolásával.

Továbbá, a találmány eljárást nyújt a találmány szerinti vegyületek és szintézisük új köztitermékei előállítására.

A következőkben a találmányt részleteiben ismertetjük.

Amint azt az előzőekben már említettük, citokin bioszintézis indukálására és immunválasz állatban való módosítására alkalmas vegyületeket ismertünk fel. Ezek a vegyületek az (I) és (II) általános képletekkel jellemezhetők.

A találmány szerinti, az 1-helyzetben tioéter funkciós csoporttal bíró imidazokinolin-származékok az (I) általános képletnek megfelelőek – a képletben

X jelentése $-CHR_3-$, $-CHR_3$-alkil- vagy $-CHR_3$-alkenil-;

Z jelentése -S-, -SO- vagy $-SO_2-$;

R_1 jelentése

alkil-,

aril-,
heteroaril-,
heterogyűrűs-,
alkenil-,
-R_4-aril-,
-R_4-heteroaril-,
-R_4-heterogyűrűs-csoport;

R_2 jelentése
hidrogén,
alkil-,
alkenil-,
aril-,
heteroaril-,
heterogyűrűs-,
alkil-Y-alkil-,
alkil-Y-alkenil-,
alkil-Y-aril- és
alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek egy vagy több helyettesítővel helyettesítettek, a helyettesítők jelentése
-OH,
halogén-,
-$N(R_3)_2$,
-CO-$N(R_3)_2$,
-CO-(1 – 10 szénatomos alkil)-,
-CO-O-(1 – 10 szénatomos alkil)-,
-N_3,
aril-,
heteroaril-,
heterogyűrűs-,
-CO-aril- és
-CO-heteroaril-csoport;

minden R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 – 10 szénatomos alkilcsoport;

minden R_4 jelentése egymástól függetlenül alkil- vagy alkenilcsoport;

minden Y jelentése egymástól függetlenül -O- vagy $-S(O)_{0-2}-$;

n értéke 0 – 4; és

minden R jelentése egymástól függetlenül 1 – 10 szénatomos alkil-, 1 – 10 szénatomos alkoxi-, hidroxi-, halogénatom és/vagy trifluormetil-csoport;

valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói.

A találmány körébe tartoznak az olyan tetrahidroimidazokinolin-származékok is, amelyek az 1-helyzetben tioétert tartalmazó helyettesítővel bírnak. Az ilyen tetrahidroimidazokinolin-származékok a (II) általános képletnek megfelelőek – a képletben

X jelentése $-CHR_3-$, $-CHR_3$-alkil- vagy $-CHR_3$-alkenil-;

Z jelentése -S-, -SO- vagy $-SO_2-$;

R_1 jelentése

alkil-,

aril-,

heteroaril-,

heterogyűrűs-,

alkenil-,

$-R_4$-aril-,

$-R_4$-heteroaril- és

$-R_4$-heterogyűrűs-csoport;

R_2 jelentése

hidrogén,

alkil-,

alkenil-,

aril-,

heteroaril-,

heterogyűrűs-,

alkil-Y-alkil-,

alkil-Y-alkenil-,

alkil-Y-aril- és

alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek egy vagy több helyettesítővel helyettesítettek, a helyettesítők jelentése

-OH,

halogén,

$-N(R_3)_2$,

$-CO-N(R_3)_2$,

-CO-(1 – 10 szénatomos alkil)-,

-CO-O-(1 – 10 szénatomos alkil)-,

$-N_3$,

aril-,

heteroaril-,

heterogyűrűs-,

-CO-aril- és

-CO-heteroaril-csoport;

minden R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 – 10 szénatomos alkilcsoport;

minden R_4 jelentése egymástól függetlenül alkil- vagy alkenilcsoport;

minden Y jelentése egymástól függetlenül -O- vagy $-S(O)_{0-2}-$;

n értéke 0 – 4; és

minden R jelentése egymástól függetlenül 1 – 10 szénatomos alkil-, 1 – 10 szénatomos alkoxi-, hidroxi-, halogénatom és/vagy trifluormetil-csoport;

valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói.

A vegyületek előállítása

A találmány szerinti vegyületeket előállíthatjuk az I. reakcióvázlatban bemutatott módon, a képletekben R, R_1, R_2, X és n jelentése az előzőekben megadott.

Az (1) reakciólépésben (X) általános képletű 4-klór-3-nitrokinolint reagáltatunk $HO-X-NH_2$ általános képletű aminnal, így a (XI) általános képletű 3-nitrokinolin-4-amint nyerjük. A reagáltatást végezhetjük úgy, hogy az amint a (X) általános képletű vegyület megfelelő oldószerben, például kloroformban vagy diklórmetánban készült oldatához adjuk trietilamin jelenlétében, és adott esetben az elegyet melegítjük. Számos (X) általános képletű kinolin ismert (lásd például az US 4 689 338 számú

szabadalmi leírásban, amelyet referenciaként építünk leírásunkba). Számos HO-X-NH_2 általános képletű amin kereskedelmi forgalomban beszerezhető, mások ismert szintézis eljárásokkal előállíthatók.

Az I. reakcióvázlat (2) lépésében (XI) általános képletű 3-nitrokinolin-4-amint klórozva (XII) általános képletű 3-nitrokinolin-4-amint állítunk elő. Szokásos klórozó szereket használhatunk. A reagáltatást előnyösen a (XI) általános képletű vegyület tionil-kloriddal megfelelő oldószerben, például diklórmetánban való elegyítésével és melegítéssel végezzük. Más módon, a reagáltatást végezhetjük a reagensek önmagukban való alkalmazásával.

Az I. reakcióvázlat (3) lépésében (XII) általános képletű 3-nitrokinolin-4-amint redukálunk (XIII) általános képletű kinolin-3,4-diaminná. A redukálást szokásos heterogén hidrogénező katalizátor, például szénhordozós platina alkalmazásával végezzük. A reagáltatást célszerűen Parr berendezésben megfelelő oldószerben, például toluolban valósítjuk meg.

Az I. reakcióvázlat (4) lépésében (XIII) általános képletű kinolin-3,4-diamint reagáltatunk karbonsavval vagy ekvivalensével, így (XIV) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolint nyerünk. A karbonsav megfelelő ekvivalensei közé tartoznak ortoészterek és 1,1-dialkoxialkil-alkanoátok. A karbonsavat vagy ekvivalensét úgy választjuk meg, hogy a (XIV) általános képletű vegyületbe a megfelelő R_2 helyettesítőt vigye be. Például, az R_2 helyettesítőként hidrogénatomot tartalmazó vegyület előállításához trietil-ortoformiátot, az R_2 helyettesítőként butilcsoportot tartalmazó vegyületéhez trimetil-ortovalerátot alkalmazunk. A reagáltatást végezhetjük oldószer nélkül vagy inert oldószerben, például toluolban. A reagáltatást megfelelő melegítéssel végezzük ahhoz, hogy a reakció melléktermékeként képződő minden alkoholt vagy vizet eltávolítsunk. Adott esetben katalizátort, például piridin-hidrogén-kloridot alkalmazhatunk.

Más módon, a (4) lépést végrehajthatjuk úgy, hogy (i) a (XIII) általános képletű diamint $R_2C(O)Cl$ vagy $R_2C(O)Br$ általános képletű sav-halogeniddel reagáltatjuk, majd (ii) gyűrűzárást hajtunk végre. Az (i) lépésben a sav-halogenidet a diamin megfelelő oldószerben, például piridinben készült oldatához adjuk. A reagáltatást környezeti hőmérsékleten végezhetjük. A (ii) lépésben az (i) lépés termékét piridinben, piridin-hidrogén-klorid jelenlétében melegítjük.

Az I. reakcióvázlat (5) lépésében (XIV) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolint oxidálunk (XV) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxiddá az N-oxidok képzésére alkalmas szokásos oxidálószerrel. Előnyösen az (XIV) általános képletű vegyület megfelelő oldószerben, például kloroformban vagy diklórmetánban készült oldatát reagáltatjuk 3-klórperoxibenzoesavval környezeti hőmérsékleten.

Az I. reakcióvázlat (6) lépésében (XV) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot aminálunk (XVI) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná. A (6) lépésben (i) a (XV) általános képletű vegyületet acilezőszerrel reagáltatjuk, majd (ii) a kapott terméket aminálószerrel reagáltatjuk. A (6) lépés (i) része a (XV) általános képletű N-oxid acilezőszerrel való reagáltatását foglalja magában. A megfelelő acilezőszerek közé tartoznak alkil- vagy arilszulfonil-kloridok (például benzolszulfonil-klorid, metánszulfonil-klorid, p-toluolszulfonil-klorid). Előnyösek az arilszulfonil-kloridok. Legelőnyösebb a p-toluolszulfonil-klorid. A (6) lépés (ii) része az (i) rész termékének feleslegben lévő aminálószerrel való reagáltatását foglalja magában. A megfelelő aminálószerek körébe tartoznak az ammónia (például ammónium-hidroxid formájában) és az ammóniumsók (például ammónium-karbonát, ammónium-hidrogén-karbonát, ammónium-foszfát). Előnyös az ammónium-hidroxid. A reagáltatást előnyösen úgy végezzük, hogy a (XV) általános képletű N-oxidot inert oldószerben, például diklórmetánban vagy kloroformban oldjuk, az oldathoz hozzáadjuk az aminálószert, és ezután lassan beadagoljuk az acilezőszert.

Az I. reakcióvázlat (7) lépésében (XVI) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint R_1-SNa általános képletű vegyülettel reagáltatva az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XVII) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4--amint nyerjük. A reagáltatást végezhetjük a (XVI) általános képletű vegyület és az R_1SNa általános képletű vegyület megfelelő oldószerben, például N,N-dimetilformamidban vagy dimetil-szulfoxidban való elegyítésével és melegítéssel (60 - - 80 °C). A terméket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját szokásos eljárásokkal különíthetjük el.

Az I. reakcióvázlat (8) lépésében (XVII) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint oxidálunk szokásos oxidálószerrel, termékül az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XVIII) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerjük. Előnyösen a (XVII) általános képletű vegyület megfelelő oldószerben, pél-

dául kloroformban vagy diklórmetánban készült oldatát 3-klórperoxibenzoesavval reagáltatjuk környezeti hőmérsékleten. Az oxidáció mértékét a reakcióban alkalmazott 3-klórperoxibenzoesav mennyiségének beállításával szabályozzuk, azaz mintegy 1 ekvivalensnyi mennyiség alkalmazásával a szulfoxidot nyerjük, 2 ekvivalensnyi mennyiséggel szulfont állítunk elő. A terméket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját szokásos eljárásokkal különíthetjük el.

A találmány szerinti vegyületek előállíthatók a II. reakcióvázlatban bemutatott módon, a képletekben R, R_1, R_2, X és n jelentése az előzőekben megadott.

A II. reakcióvázlat (1) lépésében (XII) általános képletű 3-nitrokinolin-4-amint reagáltatunk R_1SNa általános képletű vegyülettel az I. reakcióvázlat (7) lépésében ismertetettek szerint, így (XIX) általános képletű 3-nitrokinolin-4-amint nyerünk.

A II. reakcióvázlat (2) lépésében (XIX) általános képletű 3-nitrokinolin-4-amint redukálunk az I. reakcióvázlat (3) lépésében ismertetett eljárással (XX) általános képletű kinolin-3,4-diaminná.

A II. reakcióvázlat (3) lépésében (XX) általános képletű kinolin-3,4-diaminon gyűrűzárást hajtunk végre az I. reakcióvázlat (4) lépésében ismertetett eljárással, így a (XXI) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolint nyerjük.

A II. reakcióvázlat (4) lépésében (XXI) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolint oxidálunk szokásos oxidálószer alkalmazásával (XXII) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxiddá. Előnyösen a (XXI) általános képletű vegyület megfelelő oldószerben, például kloroformban vagy diklórmetánban készült oldatát reagáltatjuk legalább 3 ekvivalens mennyiségű 3-klórperoxibenzoesavval környezeti hőmérsékleten.

A II. reakcióvázlat (5) lépésében (XXII) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot aminálunk az I. reakcióvázlat (6) lépésében ismertetett eljárással az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XVIII) általános képletű 1H-imidazo-[4,5-c]kinolin-4-aminná. A terméket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját szokásos eljárásokkal különítjük el.

A találmány szerinti vegyületek előállíthatók a III. reakcióvázlatban bemutatott módon, a képletekben R, R_1, R_2, X és n jelentése az előzőekben megadott.

A III. reakcióvázlat (1) lépésében (XI) általános képletű 3-nitro-4-amino-kinolin-1-il-alkoholt szokásos eljárás alkalmazásával (terc-butil)dimetilszilil védőcsoporttal

látunk el. Előnyösen a (XI) általános képletű vegyületet megfelelő oldószerben, például kloroformban reagáltatjuk (terc-butil)dimetilszilil-kloriddal trietilamin és katalitikus mennyiségű 4-dimetilaminopiridin jelenlétében.

A III. reakcióvázlat (2) lépésében a (XXIII) általános képletű védett 3-nitro-4--aminokinolin-1-ilt redukáljuk az I. reakcióvázlat (3) lépésében ismertetett eljárással, (XXIV) általános képletű védett 3,4-diaminokinolin-1-il-alkoholt nyerünk.

A III. reakcióvázlat (3) lépésében (XXIV) általános képletű védett 3,4-diaminokinolin-1-il-alkoholon hajtunk végre gyűrűzárást az I. reakcióvázlat (4) lépésében ismertetett eljárással, (XXV) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolint nyerünk.

A III. reakcióvázlat (4) lépésében (XXV) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolint oxidálunk az I. reakcióvázlat (5) lépésében ismertetett eljárással, (XXVI) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot nyerünk.

A III. reakcióvázlat (5) lépésében (XXVI) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]-kinolin-5N-oxidot aminálunk az I. reakcióvázlat (6) lépésében ismertetett eljárással, (XXVII) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk.

A III. reakcióvázlat (6) lépésében (XXVII) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]-kinolin-4-aminról a védőcsoportot eltávolítva (XXVIII) általános képletű 1H-imidazo-[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk. Előnyösen a (XXVII) általános képletű vegyület megfelelő oldószerben, például tetrahidrofuránban készült oldatát reagáltatjuk tetrabutil-ammónium-fluoriddal. Egyes (XXVIII) általános képletű vegyületek ismeretesek például az US 4 689 338 számú (Gerster) és az US 5 605 899 számú (Gerster és munkatársai) szabadalmi leírásokból.

A III. reakcióvázlat (7) lépésében (XXVIII) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]-kinolin-4-amint klórozunk szokásos eljárásokkal (XVI) általános képletű 1H-imidazo-[4,5-c]kinolin-4-aminná. A (XXVIII) általános képletű vegyületet melegíthetjük önmagában vagy tionil-kloriddal. Más módon, a (XXVIII) általános képletű vegyület megfelelő oldószerben, például N,N-dimetilformamidban készült oldatához trietilamin jelenlétében foszfor(III)-oxikloridot adagolhatunk szabályozott módon.

A III. reakcióvázlat (8) és (9) lépései végrehajthatók az I. reakcióvázlat (7) és (8) lépéseiben ismertetett eljárásokkal.

A találmány szerinti vegyületek előállíthatók a IV. reakcióvázlatban bemutatott módon, a képletekben R, R_1, R_2, X és n jelentése az előzőekben megadott, BOC jelentése terc-butoxikarbonil-csoport.

A IV. reakcióvázlat (1) lépésében (XXIX) általános képletű 6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il-alkohol hidroxilcsoportját a III. reakcióvázlat (1) lépésében ismertetett eljárással (terc-butil)dimetilszilil védőcsoporttal látjuk el. A (XXIX) általános képletű vegyületek ismertek, vagy ismert szintézis eljárásokkal előállíthatók [lásd például az US 5 352 784 számú (Nikolaides és munkatársai) és az US 5 693 811 számú (Lindstrom) szabadalmi leírásokban, amelyeket leírásunkba referenciaként építünk be].

A IV. reakcióvázlat (2) lépésében a (XXX) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint szokásos eljárás alkalmazásával védőcsoporttal látjuk el, így a (XXXI) általános képletű védett 1H-imidazo[4,5-c]kinolint nyerjük. A (XXX) általános képletű vegyületet előnyösen megfelelő oldószerben, például tetrahidrofuránban trietilamin és 4-dimetilaminopiridin jelenlétében di(terc-butil)-dikarbonáttal reagáltatjuk. A reagáltatást végezhetjük emelt hőmérsékleten (60 °C).

A IV. reakcióvázlat (3) lépésében (XXXI) általános képletű vegyület (terc-butil)dimetilszilil védőcsoportját távolítjuk el a III. reakcióvázlat (6) lépésében ismertetett eljárással, így (XXXII) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il-alkoholt nyerünk.

A IV. reakcióvázlat (4) lépésében (XXXII) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]-kinolin-1-il-alkoholt alakítunk (XXXIII) általános képletű metánszulfonáttá. Előnyösen a (XXXII) általános képletű vegyület megfelelő oldószerben, például diklórmetánban készült oldatát metánszulfonil-kloriddal reagáltatjuk trietilamin jelenlétében. A reagáltatást csökkentett hőmérsékleten végezhetjük (-10 °C).

A IV. reakcióvázlat (5) lépésében (XXXIII) általános képletű metánszulfonátot reagáltatunk R_1SH általános képletű tiollal, (XXXIV) általános képletű tioétert nyerünk. Előnyösen a (XXXIII) általános képletű vegyület megfelelő oldószerben, például N,N-dimetilformamidban készült oldatát reagáltatjuk a tiollal trietilamin jelenlétében. A reagáltatást végezhetjük emelt hőmérsékleten (80 °C).

A IV. reakcióvázlat (6) lépésében a terc-butoxikarbonil védőcsoportot távolítjuk el hidrolízissel savas körülmények mellett, így a (II) általános képletű vegyületek

körébe tartozó (XXXV) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerjük. Előnyösen a (XXXIV) általános képletű vegyület megfelelő oldószerben, például diklórmetánban készült oldatát szobahőmérsékleten reagáltatjuk hidrogén-klorid dioxános oldatával. A terméket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját szokásos eljárásokkal különíthetjük el.

A IV. reakcióvázlat (7) lépésében (XXXV) általános képletű tioétert oxidálunk az I. reakcióvázlat (8) lépésében ismertetett eljárással a (II) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XXXVI) általános képletű szulfonná vagy szulfoxiddá. A terméket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját szokásos eljárásokkal különíthetjük el.

A találmány szerinti vegyületek előállíthatók az V. reakcióvázlatban bemutatott eljárással, a képletekben R, R_1, R_2, X és n jelentése az előzőekben megadott.

Az V. reakcióvázlat (1) lépésében (XXIX) általános képletű 6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il-alkoholt klórozunk a III. reakcióvázlat (7) lépésében ismertetett eljárással (XXXVII) általános képletű vegyületté.

Az V. reakcióvázlat (2) lépésében (XXXVII) általános képletű vegyületet reagáltatunk R_1-SNa általános képletű vegyülettel az I. reakcióvázlat (7) lépésében ismertetett eljárással, termékül a (II) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XXXV) általános képletű tioétert nyerünk. A terméket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját szokásos eljárásokkal különíthetjük el.

Az V. reakcióvázlat (3) lépésében (XXXV) általános képletű tioétert oxidálunk az I. reakcióvázlat (8) lépésében ismertetett eljárással, a (II) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XXXVI) általános képletű szulfont vagy szulfoxidot nyerjük. A terméket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját szokásos eljárásokkal különíthetjük el.

Az „alkil", „alkenil" és az előtagként szereplő „alk" megjelöléseken egyenes vagy elágazó láncú, valamint gyűrűs csoportokat, azaz cikloalkil- és cikloalkenil-csoportokat is értünk. Ha más megjelölés nem szerepel, ezek a csoportok 1 – 20 szénatomosak, alkenilcsoportok esetén 2 – 20 szénatomosak. Előnyösek az összesen legfeljebb 10 szénatomot tartalmazó csoportok. A gyűrűs csoportok lehetnek monociklusosak vagy policiklusosak, előnyösen 3 – 10 gyűrű-szénatomot tartalmaznak. A

gyűrűs csoportok példái körében említjük a ciklopropil-, ciklopropilmetil-, ciklopentil-, ciklohexil- és adamantilcsoportot.

Továbbá, az -X- csoportok alkil- és alkenil-egységei lehetnek helyettesítő nélküliek, vagy hordozhatnak egy vagy több helyettesítőt, amely helyettesítők jelentése alkil-, alkenil-, aril-, heteroaril-, heterogyűrűs-, arilalkil-, heteroarilalkil- és heterogyűrűsalkil-csoport.

A „halogénalkil" megjelölésen egy vagy több halogénatommal helyettesített csoportokat értünk, beleértve a perfluorozott csoportokat is. Ez vonatkozik azon csoportokra is, amelyek a „halogén" előtaggal bírnak. A megfelelő halogénalkil-csoportok példái között említjük a klórmetil-, trifluormetil-csoportot és hasonlókat.

Az „aril" megjelölésen karbociklusos aromás gyűrűket vagy gyűrűrendszereket értünk. Az arilcsoportok példái közé tartoznak a fenil-, naftil-, bifenil-, fluorenil- és indenilcsoport. A „heteroaril" megjelölés olyan aromás gyűrűket vagy gyűrűrendszereket foglal magában, amelyek legalább egy gyűrű-heteroatomot (például O, S, N) tartalmaznak. A megfelelő heteroarilcsoportok közé tartoznak a furil-, tienil-, piridil-, kinolinil-, izokinolinil-, indolil-, izoindolil-, triazolil-, pirrolil-, tetrazolil-, imidazolil-, pirazolil-, oxazolil-, tiazolil-, benzofuranil-, benzotiofenil-, karbazolil-, benzoxazolil-, pirimidinil-, benzoimidazolil-, kinoxalinil-, benzotiazolil-, naftiridinil-, izoxazolil-, izotiazolil-, purinil-, kinazolilcsoport, stb.

A „heterogyűrűs" megjelölés olyan nem-aromás gyűrűket vagy gyűrűrendszereket foglal magában, amelyek legalább egy gyűrű-heteroatomot (például O, S, N) tartalmaznak, e megjelölés felöleli a fenti heteroarilcsoportok teljesen telített és részlegesen telítetlen származékait. A heterogyűrűs csoportok példái között említjük a pirrolidinil-, tetrahidrofuranil-, morfolinil-, tiomorfolinil-, piperidinil-, piperazinil-, tiazolidinil-, imidazolinil-, izotiazolidinil-csoportot és hasonlókat.

Az aril-, heteroaril- és heterogyűrűs csoportok helyettesítő nélküliek vagy egy vagy több helyettesítőt hordozhatnak, amelyek jelentése egymástól függetlenül alkil-, alkoxi-, alkiltio-, halogénalkil-, halogénalkoxi-, halogénalkiltio-csoport, halogénatom, nitro-, hidroxi-, merkapto-, ciano-, karboxi-, formil-, aril-, ariloxi-, ariltio-, arilalkoxi-, arilalkiltio-, heteroaril-, heteroariloxi-, heteroariltio-, heteroarilalkoxi-, heteroarilalkiltio-, amino-, alkilamino-, dialkilamino-, heterogyűrűs-, heterogyűrűsalkil-, alkilkarbonil-, alkenilkarbonil-, alkoxikarbonil-, halogénalkilkarbonil-, halogénalkoxikarbonil-, alkiltio-

karbonil-, arilkarbonil-, heteroarilkarbonil-, ariloxikarbonil-, heteroariloxikarbonil-, ariltiokarbonil-, heteroariltiokarbonil-, alkanoiloxi-, alkanoiltio-, alkanoilamino-, arilkarboniloxi-, arilkarboniltio-, arilkarbonilamino-, alkilaminoszulfonil-, alkilszulfonil-, arilszulfonil-, heteroarilszulfonil-, arildiazinil-, alkilszulfonilamino-, arilszulfonilamino-, arilalkilszulfonilamino-, alkilkarbonilamino-, alkenilkarbonilamino-, arilkarbonilamino-, arilalkilkarbonilamino-, heteroarilkarbonilamino-, heteroarilalkilkarbonilamino-, alkilszulfonilamino-, alkenilszulfonilamino-, arilszulfonilamino-, arilalkilszulfonilamino-, heteroarilszulfonilamino-, heteroarilalkilszulfonilamino-, alkilaminokarbonilamino-, alkenilaminokarbonilamino-, arilaminokarbonilamino-, arilalkilaminokarbonilamino-, heteroarilaminokarbonilamino-, heteroarilalkilkarbonilamino-csoport és heterogyűrűs csoport esetén oxocsoport. Bármely más olyan csoport, amelyet „helyettesített" vagy „adott esetben helyettesített" csoportként jelölünk meg, ugyancsak az előzőekben felsorolt helyettesítők közül hordozhat egy vagy több helyettesítőt.

Bizonyos helyettesítők általában előnyösek. Például az előnyös X csoportok közé tartoznak az etilén- és n-butilén-csoport, előnyös R_1 csoportok az alkil- és arilcsoportok, az arilcsoportok körében előnyös a fenilcsoport vagy helyettesített fenilcsoport. Előnyösen R helyettesítő nincs jelen (azaz n értéke 0). Az előnyös R_2 helyettesítők körébe tartoznak a hidrogénatom, 1 – 4 szénatomos alkilcsoport (azaz metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, izobutil- és ciklopropilmetil-csoport), metoxietil- és etoximetil-csoport jelentések. Ezen előnyös helyettesítők közül - ha jelen vannak – egy vagy több a találmány szerinti vegyületben bármely kombinációban jelen lehet.

A találmány magában foglalja a fenti vegyületek bármely gyógyászati szempontból elfogadható formáját, beleértve izomerjeiket (például diasztereomereket és enantiomereket), sóikat, szolvátjaikat, polimorfjaikat és hasonlókat. Különösen ha a vegyület optikailag aktív, a találmány specifikusan magában foglalja a vegyület minden enantiomerjét, valamint az enantiomerek racém elegyeit.

Gyógyászati készítmények és biológiai aktivitás.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a fent leírt találmány szerinti vegyület gyógyászatilag hatásos mennyiségét tartalmazzák gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyaggal kombinálva.

A „terápiásan hatásos mennyiség" megjelölésen a vegyület olyan mennyiségét értjük, amely terápiás hatás, például citokin indukálás, tumorellenes aktivitás és/vagy vírusellenes aktivitás kiváltásához elegendő. Bár a találmány szerinti gyógyászati készítményekben alkalmazott hatóanyag pontos mennyisége különböző, szakember számára ismert tényezőktől függően változó, például befolyásolják a vegyület fizikai és kémiai természete, a hordozóanyag természete, a tervezett adagolási rend, várható, hogy a kezelendő lénynek mintegy 100 ng/kg és mintegy 50 mg/kg közötti, előnyösen mintegy 10 μg/kg és mintegy 5 mg/kg közötti dózist biztosító készítmény megfelelő mennyiségű hatóanyagot tartalmaz. A szokásos dózisformák bármelyike alkalmazható, például tabletták, szögletes tabletták, parenterális készítmények, szirupok, krémek, kenőcsök, aeroszol készítmények, transzdermális tapaszok, nyálkahártyán át ható tapaszok és hasonlók.

A találmány szerinti vegyületek adagolhatók a kezelési rend egyetlen terápiás szereként, vagy adagolhatók egy vagy több más hatóanyaggal kombinálva, köztük további immunválasz módosítókkal, vírusellenes szerekkel, antibiotikumokkal, stb. kombinálva.

Az alábbi tesztek szerinti vizsgálatokban a találmány szerinti vegyületek bizonyos citokinek termelését kiváltónak bizonyultak. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a találmány szerinti vegyületek immunválasz módosítókként hasznosak, az immunválasz különféle utakon való modulálására képesek, így hasznosak különféle rendellenességek kezelésében.

Azon citokinek körébe, amelyek termelése a találmány szerinti vegyületekkel indukálható, általában az interferon-α (IFN-α) és/vagy tumor nekrózis faktor-α (TNF-α), valamint bizonyos interleukinek (IL) tartoznak. Azon citokinek közé, amelyek bioszintézise a találmány szerinti vegyületekkel indukálható tartoznak az IFN-α, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10 és IL-12, valamint más citokinek különféle fajtái. Ezek és más citokinek többek között képesek a vírustermelés és a tumorsejt szaporodás gátlására, ezek a hatások a találmány szerinti vegyületeket vírusfertőzések és tumorok kezelésében hasznossá teszik. Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezi egy eljárás citokin bioszintézis indukálására állatban, amely abban áll, hogy az állatnak a találmány szerinti vegyület vagy készítmény hatásos mennyiségét adjuk be.

Bizonyos találmány szerinti vegyületeket különösen előnyösnek találtunk IFN-α expresszálására hematopoietikus sejtek populációjában, például pDC2 sejteket (prekurzor 2-típusú dendrites sejtek) tartalmazó PBMC (perifériás vér mononukleáris sejtek) populációban gyulladásos citokinek jelentős szintjének egyidejű termelődése nélkül.

A citokinek termelésének kiváltására vonatkozó képességen kívül a találmány szerinti vegyületek befolyásolják a természetes (veleszületett) immunválasz más szempontjait is. Például, stimulálható a természetes ölősejt (killer sejt) aktivitás, ami olyan hatás, ami a citokin indukció következménye lehet. A találmány szerinti vegyületek aktiválhatnak makrofágokat is, amelyek viszont nitrogén-monoxid kiválasztását és további citokinek termelését stimulálják. Továbbá, a találmány szerinti vegyületek ß-limfociták proliferációját és differenciálódását okozhatják.

A találmány szerinti vegyületek a szerzett immunválaszra is hatással vannak. Például, bár nem gondoljuk, hogy bármely közvetlen hatást gyakorolnának a T-sejtekre vagy közvetlenül hatnának a T-sejt citokinek indukálására, a találmány szerinti vegyületek adagolása indirekt módon indukálja a T-helper 1 típusú (Th1) citokin IFN-γ termelését és gátolja a T-helper 2 típusú (Th2) IL-4, IL-5 és IL-13 citokinek termelését. Ez az aktivitás azt jelenti, hogy a találmány szerinti vegyületek hasznosak az olyan betegségek kezelésére, amelyeknél a Th1 válasz növekvő irányú szabályozása és/vagy a Th2 válasz csökkentő irányú szabályozása kívánatos. Annak tükrében, hogy a találmány szerinti vegyületek képesek a Th2 immunválasz gátlására, a találmány szerinti vegyületek hasznossága várható atópiás megbetegedések, például atópiás dermatitisz, asztma, allergia, allergiás nátha; szisztémás lupusz eritomatózis kezelésében, vakcina adjuvánsként sejt által közvetített immunitásnál; és, várhatóan, a kiújuló gombás megbetegedések és klamídia kezelésénél.

A találmány szerinti vegyületeket immunválasz módosító hatásaik különféle állapotok széles körének kezelésére teszik alkalmassá. Citokinek termelését, például IFN-α és/vagy TNF-α termelését kiváltó képességük alapján a találmány szerinti vegyületek különösen hasznosak vírus-megbetegedések és tumorok kezelésére. Immunmoduláló aktivitásuk alapján várható, hogy a találmány szerinti vegyületek hasznosak olyan betegségek kezelésére, mint – a korlátozás szándéka nélkül – vírus-megbetegedések, köztük genitáliák szemölcsei, közönséges szemölcsök, talpon lévő

szemölcsök, hepatitisz B, hepatitisz C, I és II típusú herpesz szimplex vírus, fertőző szemölcs, himlő (variola), különösen variola major, HIV, CMV, VZV, rinovírus, adenovírus, influenza és parainfluenza, intraepiteliális neopláziák, például nyaki intraepiteliális neoplázia, humán papillomavírus (HPV) és ezzel kapcsolatos neopláziák, gombás megbetegedések, például kandida, aszpergillusz és kriptokokkális meningitisz; daganatos megbetegedések, például bazális-sejt karcinóma, hajassejt leukémia, Kaposi szarkóma, vesesejt karcinóma, pikkelyessejt-karcinóma, mielogén leukémia, Kahler betegség (multiple mielóma), melanóma, nem-Hodgkin limfóma, bőr T-sejt limfóma és más rákos betegségek; parazitás betegségek, például pneumocisztisz carnii, kriptosporidiózis, hisztoplazmózis, toxoplazmózis, tripanoszóma fertőzés és leishmaniázis; bakteriális fertőzések, például tuberkulózis és mikobaktérium avium. A találmány szerinti vegyületek alkalmazásával kezelhető további betegségek és állapotok körébe tartoznak az aktines keratózis, ekcéma, eozinofília, esszenciális trombocitémia, lepra, szklerózis multiplex, Ommen tünetegyüttes, diszkoid lupusz, Bowen-kór, Bowenoid papulózis, foltos kopaszság, sebészeti beavatkozást követő keloid-képződés gátlása, valamint sebészeti beavatkozást követő más típusú varak gátlása. Továbbá, a találmány szerinti vegyületek fokozhatják vagy elősegíthetik sebek gyógyulását, köztük krónikus sebekét. A találmány szerinti vegyületek hasznosak lehetnek sejt által közvetített immunitás visszaszorítását követő opportunista fertőzések és tumorok kezelésében, például transzplantált betegeknél, rákos betegeknél és HIV betegeknél.

A találmány szerinti vegyületek citokin bioszintézis indukálására hatásos mennyisége az a mennyiség, ami egy vagy több sejttípust, például monocitákat, makrofágokat, dendrites sejteket és B-sejteket arra késztet, hogy egy vagy több citokint, például IFN-α-t, TNF-α-t, IL-1-t, IL-6-t, IL-10-et és IL-12-t arra késztessen, hogy az ilyen citokinek alapszintjénél nagyobb mennyiségben termeljen. A pontos mennyiség szakember számára ismert tényezőktől függően változó, de várhatóan mintegy 100 ng/kg és mintegy 50 mg/kg közötti, előnyösen mintegy 10 μg/kg és mintegy 5 mg/kg közötti. A találmány tárgyát képezi még állatok vírusfertőzésének kezelésére és daganatos megbetegedésének kezelésére szolgáló eljárás is, amely abban áll, hogy az állatnak a találmány szerinti vegyület vagy készítmény hatásos dózisát adjuk be. A vírusfertőzés kezelésére vagy gátlására hatásos mennyiség az a mennyiség,

amely a vírusfertőzés egy vagy több manifesztációjának, például a vírus léziónak, a vírusterhelésnek és a vírusszaporodás sebességének csökkenését és a mortalitásnak a kezeletlen kontroll állatokhoz viszonyított csökkenését okozza. A pontos mennyiség szakember számára ismert tényezőktől függően változó, de várhatóan mintegy 100 ng/kg és mintegy 50 mg/kg közötti, előnyösen mintegy 10 µg/kg és mintegy 5 mg/kg közötti. A vegyület daganatos állapot kezelésére hatásos dózisa az a mennyiség, amely a tumorméret csökkenését vagy a tumoros helyek számának csökkenését váltja ki. A pontos mennyiség ismét függ szakember számára ismert tényezőktől, de várhatóan mintegy 100 ng/kg és mintegy 50 mg/kg közötti, előnyösen mintegy 10 µg/kg és mintegy 5 mg/kg közötti.

A továbbiakban a találmányt példákban mutatjuk be, a példák a bemutatást szolgálják a korlátozás szándéka nélkül.

1. Példa

2-Butil-1-[4-(feniltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(1) képletű vegyület]

A rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 109,70 g, 525,87 mmol 4-klór-3-nitrokinolint és 500 ml diklórmetánt adunk. Az oldathoz 79,82 g, 788,81 mmol trietilamint és 46,87 g, 525,87 mmol 4-amino-1-butanolt adunk, homogén, sötétsárga oldatot nyerünk. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 30 percig forralva a reakciót lejátszódottnak találjuk. Az oldatot lehűtjük, kloroform és telített vizes ammónium-klorid-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kloroformmal extraháljuk (egyszer). A szerves fázisokat egyesítjük, vákuumban besűrítjük. 104,67 g, 400,60 mmol 4-[(3-Nitrokinolin-4-il)amino]butan-1-olt nyerünk sötétsárga, szilárd anyagként. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

B rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 5,0 g, 19,14 mmol 4-[(3-nitrokinolin-4-il)amino]butan-1-olt, 2,91 g, 28,71 mmol trietilamint, 3,75 g, 24,9 mmol terc-butildimetilszilil-kloridot, 0,10 g 4-dimetilaminopiridint és 40 ml kloroformot adunk, sötétsárga oldatot nyerünk. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, erre az időre a reakció lejátszódik. Az oldatot etil-acetát és telített vizes ammónium-klorid között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd vákuum-

ban besűrítjük. 6,05 g, 16,11 mmol N-(4-{[Terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-3-nitrokinolin-4-amint nyerünk sárgászöld, szilárd anyagként. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

MS (CI) a $C_{19}H_{29}N_3O_3Si$ képletre m/z 376 (MH^+), 342, 210.

C rész

Parr berendezés tartályába 6,05 g, 16,11 mmol N-(4-{[Terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-3-nitrokinolin-4-amint, 3,0 g 5 % fémtartalmú szénhordozós platinakatalizátort és 32 ml toluolt adunk. A lombikot Parr rázóberendezésre tesszük, és 3,5 kg/cm^2 (50 psi) hidrogéngáz nyomás alá helyezzük. Az elegyet 1 órán át rázatjuk, majd további 3,0 g katalizátort és 15 ml toluolt adunk hozzá, ismét 3,5 kg/cm^2 (50 psi) hidrogéngáz nyomás alá helyezzük, és a rázatást folytatjuk. 1 Óra elteltével a reakciót teljesnek találjuk. A katalizátort redős szűrőpapíron szűrjük. A szűrőpogácsát 50 ml toluollal mossuk, a szűrleteket egyesítjük. Az illékony anyagokat vákuumban eltávolítva 5,57 g, 16,11 mmol N-(4-{[Terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)kinolin-3,4-diamint nyerünk sötét olajként. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

D rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 5,57 g, 16,11 mmol N-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)kinolin-3,4-diamint, 5,23 g, 32,22 mmol trimetil-ortovalerátot és 47 ml toluolt adunk. A reakcióelegyet olyan mértékben melegítjük, hogy lassú desztillálás mellett forrásban legyen, ezzel a metanol melléktermék eltávolítását könnyítjük meg. A reakció ilyen forralás mellett 15 óra alatt lejátszódik. A reakcióelegyet lehűtjük, az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk. 4,65 g, 11,30 mmol 2-Butil-1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolint nyerünk sűrű, sötétbarna olaj formájában. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

MS (CI) a $C_{24}H_{37}N_3OSi$ képletre m/z 412 (MH^+), 298.

E rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 4,65 g, 11,30 mmol 2-butil-1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolint és 57 ml kloroformot mérünk. Az oldathoz 15 perc alatt részletekben hozzáadunk 2,78 g, 12,43 mmol szilárd 3-klórperbenzoesavat, majd az elegyet környezeti hőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután további 0,5 g, 2,9 mmol 3-klórperbenzoesavat adunk hozzá, 30 perc

elteltével a kiindulási anyag teljesen elfogy. Az oldatot kloroform és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. 4,83 g, 11,30 mmol 2-butil-1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot nyerünk sötét olaj formájában. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

F rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 11,30 mmol 2-butil-1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot és 57 ml vízmentes dimetil-formamidot adunk nitrogéngáz atmoszférában. Az elegyhez cseppenként 1,91 g, 12,43 mmol foszfor(III)-oxikloridot adunk, az adagolás befejezésére homogén oldatot nyerünk. Az elegyet 1,5 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, erre az időre a reakció lejátszódik, az elegyet diklórmetán és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban besűrítjük. 3,65 g, 10,42 mmol 2-butil-4-klór-1-(4-klórbutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolint nyerünk sötétbarna, szilárd anyagként. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

MS (CI) a $C_{18}H_{21}Cl_2N_3$ képletre m/z 350 (MH^+), 314.

G rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 1,18 g, 3,37 mmol 2-butil-4-klór-1-(4-klórbutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolint, 0,56 g, 5,05 mmol benzoltiolt, 0,68 g, 6,74 mmol trietilamint és 15 ml dimetil-formamidot adunk nitrogéngáz atmoszférában. Az elegyet 80 °C-ra melegítjük, homogén oldatot nyerünk, az oldatot 2,5 órán át 80 °C hőmérsékleten tartjuk. HPLC elemzés szerint a reakcióelegyben kiindulási anyag nincs jelen, az elegy 2-butil-4-klór-1-[4-(feniltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin és 2-butil-4-(feniltio)-1-[4-(feniltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin 3 : 1 arányú elegye. Az oldatot lehűtjük, etil-acetát és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűr-

jük, és vákuumban besűrítjük. 1,43 g Terméket nyerünk, amely a fenti vegyületek 3 : 1 arányú elegye. A terméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

H rész

1,38 g 3 : 1 Arányú 2-butil-4-klór-1-[4-(feniltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin és 2-butil-4-(feniltio)-1-[4-(feniltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin elegyet és 30 ml 7 %-os metanolos ammóniaoldatot bombában elegyítünk, és az elegyet 150 °C-ra melegítjük. A reakció 5 óra elteltével teljesen lejátszódik. Az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot vízzel keverjük, majd szilárd nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk (pH = 10). A vizes elegyet kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. Sárga, kristályos szilárd anyagot nyerünk. 0,8 g Szilárd anyagot 50 ml etil-acetátban oldunk, és visszafolyató hűtő alatt forrásba hozzuk. 0,4 g Aktívszenet adunk hozzá, a kapott elegyet 5 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az aktívszenet redősszűrőn szűrjük, színtelen oldatot nyerünk. Az oldatot vákuumban besűrítjük, a kapott szilárd anyagot etil-acetátból és hexánból átkristályosítjuk. 0,51 g, 1,25 mmol 2-Butil-1-[4-(feniltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk fehér tűkristályok formájában. Olvadáspont: 118 – 120 °C.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{28}N_4S$ képlet alapján:

számított: C % = 71,25, H % = 6,98, N % = 13,85,

talált: C % = 71,12, H % = 6,81, N % = 13,62;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,02 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,16 – 7,30 (m, 6H), 6,46 (széles s, 2H), 4,52 (t, J=7,6 Hz, 2H), 3,02 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,89 (t, J=7,8 Hz, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,43 (szextett, J=7,3 Hz, 2H), 0,94 (t, J=7,3 Hz, 3H);

MS (CI) a $C_{24}H_{28}N_4S$ képletre m/z 405 (MH^+), 282, 241.

2. Példa

2-Butil-1-[2-(feniltio)etil]-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin-(hidrogén-klorid) [(2) képletű vegyület]

A rész

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 1,0 g, 3,47 mmol 2-(4-amino-2-butil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)etanolt, 1,62 g, 10,75 mmol

(terc-butil)dimetilszilil-kloridot, 1,58 g, 15,62 mmol trietilamint, 0,1 g 4-dimetilaminopiridint és 30 ml kloroformot adunk, heterogén reakcióelegyet nyerünk. Az elegyet 60 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük, erre az időre a reakció teljesen lejátszódik. Az oldatot etil-acetát és telített vizes ammónium-klorid-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. 2-Butil-1-(2-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}etil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo-[4,5-c]kinolin-4-amin és 2-butil-N-[terc-butil(dimetil)szilil]-1-(2-{[terc-butil(dimetil)szilil]-oxi}etil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin 3 : 1 arányú elegyét nyerjük (1,79 g) sötétbarna olajként. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

B rész

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba 2-butil-1-(2-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}etil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin és 2-butil-N-[terc-butil-(dimetil)szilil]-1-(2-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}etil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin 3 : 1 arányú elegyét (1,6 g) és 85 ml 1 mol/literes diklórmetános ecetsavoldatot adunk, homogén oldatot nyerünk. Az elegyet környezeti hőmérsékleten 30 percig keverjük, erre az időre a reakció lejátszódik. Az oldatot kloroform és sóoldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. Sötétbarna olajat nyerünk, ezt szilikagélen kromatografálva tisztítjuk (95 : 4 : 1 diklórmetán/metanol/ammónium-hidroxid [14,8 mol/literes, vizes]), 1,24 g, 3,10 mmol 2-butil-1-(2-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk színtelen olajként.

C rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 0,83 g, 2,06 mmol 2-butil-1-(2-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}etil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint, 1,79 g, 8,24 mol di(terc-butil)-dikarbonátot, 0,52 g, 5,15 mmol trietilamint, 0,1 g 4-dimetilaminopiridint és 21 ml vízmentes tetrahidrofuránt mérünk nitrogéngáz atmoszféra alatt. Az elegyet 60 °C-ra melegítjük, homogén oldatot nyerünk, ezt 2,5 órán át 60 °C hőmérsékleten tartjuk, erre az időre a reakció lejátszódik. A reakcióoldatot környezeti hőmérsékletre hűtjük, és 2,27ml, 2,27 mmol 1 mol/literes tetrahidrofurános tetrabutilammónium-fluorid-oldatot adunk hozzá. Az elegyet 30 percig környezeti

hőmérsékleten keverjük, erre az időre a reakció lejátszódik. Az oldatot etil-acetát és telített vizes ammónium-klorid-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. Halvány-sárga, szilárd anyagot nyerünk. Ezt az anyagot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk (95 : 5 diklórmetán/metanol). 0,55 g, 1,13 mmol Di(terc-butil)-[2-butil-1-(2-hidroxietil)--6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-ilimidodikarbonát]-ot nyerünk tiszta gumiként.

D rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 0,55 g, 1,13 mmol di(terc-butil)-[2-butil-1-(2-hidroxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-ilimidodikarbonát]-ot és 11 ml vízmentes diklórmetánt mérünk nitrogéngáz atmoszférában. A kapott homogén oldatot metanol/jég fürdőben -10 °C-ra hűtjük. A lehűtött oldathoz 0,23 g, 2,26 mmol trietilamint és 0,19 g, 1,70 mmol metánszulfonil-kloridot adunk. 15 Perces -10 °C hőmérsékleten történő keverést követően a reakció teljesen végbemegy. Az elegyet etil-acetát és telített vizes ammónium-klorid-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát--oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. 0,61 g, 1,08 mmol 2-{4-[bisz(terc-butoxikarbonil)amino]-2-butil--6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il}etil-metánszulfonátot nyerünk gumis, sárga, szilárd anyagként. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

MS (CI) a $C_{27}H_{42}N_4O_7S$ képletre számítva m/z 567 (MH^+), 467, 367, 271.

E rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba nitrogéngáz atmoszférában 0,61 g, 1,08 mmol 2-{4-[bisz(terc-butoxikarbonil)amino]-2-butil-6,7,8,9-tetrahidro-1H--imidazo[4,5-c]kinolin-1-il}etil-metánszulfonátot, 0,21 g, 1,88 mmol benzoltiolt, 0,25 g, 2,43 mmol trietilamint és 11 ml vízmentes dimetil-formamidot adunk. Az elegyet 80 °C hőmérsékleten melegítve sötétsárga, homogén oldatot nyerünk, 2,5 órás 80 °C hőmérsékleten való melegítés során a reakció teljesen lejátszódik. Az oldatot lehűtjük, etil-acetát és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vá-

kuumban besűrítjük. Sárga olajat nyerünk, ezt szilikagélen kromatografálva tisztítjuk (95 : 5 diklórmetán/metanol). 0,54 g, 0,93 mmol Di(terc-butil)-{2-butil-1-[2-(feniltio)-etil]-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-ilimidokarbonátot nyerünk halványsárga olaj formájában.

MS (CI) a $C_{32}H_{44}N_4O_4S$ képletre számítva m/z 581 (MH^+) 481, 381, 245.

F rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 0,50 g, 0,86 mmol di(terc-butil)-{2-butil-1-[2-(feniltio)etil]-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-ilimidokarbonátot, 5 ml 4 mol/literes dioxános hidrogén-klorid-oldatot és 5 ml diklórmetánt mérünk. A reakció keverés mellett környezeti hőmérsékleten 2 óra alatt lejátszódik. Az illékony anyagokat vákuumban eltávolítva piszkosfehér, szilárd anyagot nyerünk. Ezt az anyagot acetonitrilből átkristályosítjuk, 0,17 g, 1,30 mmol 2-butil-1-[2-(feniltio)etil]--6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin-(hidrogén-klorid)-ot nyerünk laza, fehér tűkristályok formájában. Olvadáspont: 237 – 238 °C.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{28}N_4S \cdot (H_2O)_{1/4} \cdot (HCl)_2$ képlet alapján:

számított: C % = 57,70, H % = 6,71, N % = 12,23,

talált: C % = 57,62, H % = 6,57, N % = 12,41;

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,81 (széles s, 2H), 7,22 – 7,39 (m, 5H), 4,64 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,40 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,75 (m, 6H), 1,71 (m, 6H), 1,34 (szextett, J=7,3 Hz, 2H), 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3H);

MS (CI) a $C_{22}H_{28}N_4S \cdot (H_2O)_{1/4} \cdot (HCl)_2$ képletre m/z 381 (MH^+), 245, 137.

3. Példa

2-Butil-1-[4-(fenilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(3) képletű vegyület]

A rész

Az 1. példa E részében ismertetett általános eljárás alkalmazásával 16,0 g, 37,87 mmol 2-butil-1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolint 2--butil-1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxiddá oxidálunk, 16,61 g, 38,87 mmol terméket nyerünk cserszínű szilárd anyagként, ezt további tisztítás nélkül használjuk fel.

B rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 16,61 g, 38,87 mmol 2-butil-1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot, 75 ml 14,8 mol/literes vizes ammónium-hidroxid-oldatot és 200 ml kloroformot adunk. Az oldathoz gyors keverés közben részletekben hozzáadunk 8,15 g, 42,76 mmol p-toluolszulfonil-kloridot. A reakció enyhén exoterm. 10 Percig szobahőmérsékleten végzett keverés alatt a reakció lejátszódik. A reakcióoldatot kloroform és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. Piszkosfehér, szilárd anyagot nyerünk, ezt etil-éterrel eldörzsöljük, és szűréssel gyűjtjük, 9,3 g, 21,80 mmol 2-butil-1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk finom fehér por formájában. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

C rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 9,2 g, 21,56 mmol 2-butil-1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint, 23,72 ml, 23,72 mmol 1 mol/literes tetrahidrofurános tetrabutilammónium-fluorid-oldatot és 100 ml vízmentes tetrahidrofuránt adunk, homogén, halványnarancs-színű oldatot nyerünk. A reakció környezeti hőmérsékleten 1 órás keverés alatt lejátszódik. Keverés közben 100 ml vizet adunk az elegybe, ez enyhe hőfejlődéssel jár. Az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk, a besűrítést szilárd csapadék kiválásáig folytatjuk. A szilárd csapadékot szűrjük, 20 ml vízzel és 20 ml acetonnal mossuk, fehér, szilárd anyagot nyerünk. Ezt az anyagot 50 ml etil-éterrel eldörzsöljük, és szűrjük. 6,12 g, 19,59 mmol 4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)bután-1-olt nyerünk finom fehér, szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 184 – 186 °C.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{24}N_4O$ képlet alapján:

számított: C % = 69,20, H % = 7,74, N % = 17,93,

talált: C % = 69,05, H % = 8,02, N % = 18,03;

MS (CI) a $C_{22}H_{24}N_4O$ képletre m/z 313 (MH^+).

D rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 7,3 g, 23,37 mmol 4-(4-amino--2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)bután-1-olt, 3,55 g, 35,06 mmol trietilamint és 93 ml vízmentes dimetil-formamidot adunk nitrogéngáz atmoszférában. Az oldathoz keverés közben cseppenként hozzáadunk 3,94 g, 25,70 mmol foszfor-oxikloridot, exoterm reakció játszódik le, sötétsárga, heterogén reakcióelegyet nyerünk. A reakcióelegyet 60 °C hőmérsékletre melegítve homogén oldatot kapunk, ezt 5 órán át 60 °C hőmérsékleten tartva a kiindulási anyag teljesen elfogy. Az elegyről az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk, sötétbarna olajat nyerünk. Ezt kloroform és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kloroformmal extraháljuk (egyszer). A szerves fázisokat egyesítjük, az illékony anyagot vákuumban lepároljuk, így 7,70 g 2 : 1 arányú N'-[2-butil-1-(4-klórbutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-il]-N,N-dimetilimidoformamid és 2-butil-1-(4-klórbutil)--1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin elegyet nyerünk piszkosfehér, szilárd anyagként. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

E rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 1,3 g 2 : 1 arányú N'-[2-butil-1--(4-klórbutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-il]-N,N-dimetilimidoformamid és 2-butil-1-(4--klórbutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin elegyet, 1,67 g, 10,11 mmol benzolszulfinsav-nátriumsót és 15 ml vízmentes dimetil-formamidot adunk nitrogéngáz atmoszférában. A kapott oldatot 100 °C-ra melegítve homogén oldatot nyerünk, az oldatot 90 órán át 100 °C hőmérsékleten tartjuk, erre az időre a kiindulási anyag teljesen elfogy. Az oldatot lehűtjük, majd kloroform és víz között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. Sötétsárga gumit nyerünk, ezt 20 ml metanolban és 3,02 ml, 12,1 mmol 4 mol/literes dioxános hidrogén-klorid-oldatban oldjuk. A kapott halványnarancs-színű oldatot környezeti hőmérsékleten 12 órán át keverjük, erre az időre a reakció teljesen lejátszódik. Az illékony anyagokat vákuumban eltávolítva halványsárga gumit nyerünk. Ezt az anyagot kloroform és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kloroformmal extraháljuk (egyszer). A szerves fázisokat egyesítjük, sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárít-

juk, és vákuumban besűrítjük. Halványsárga, szilárd anyagot nyerünk, ezt szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (95 : 5 diklórmetán/metanol), piszkosfehér, szilárd anyagot nyerünk. A 0,63 g szilárd anyagot 50 ml etil-acetátban oldjuk, és visszafolyató hűtő alatt forrásba hozzuk, 0,6 g aktívszenet adunk hozzá, és a kapott elegyet 5 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután a szenet redősszűrőn szűrjük, színtelen oldatot nyerünk. Az oldatot vákuumban besűrítjük, a kapott szilárd anyagot etil-acetátból és hexánból átkristályosítjuk. 0,37 g, 0,85 mmol 2-Butil-1-[4-(fenilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk fehér, pelyhes szilárd anyagként. Olvadáspont: 179 – 180 °C.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{28}N_4O_2S$ képlet alapján:

számított: C % = 66,03, H % = 6,46, N % = 12,83,

talált: C % = 65,88, H % = 6,49, N % = 12,76;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,98 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,73 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,41 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,45 (széles s, 2H), 4,51 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,90 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,86 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,69 – 1,90 (m, 6H), 1,43 (szextett, J=7,3 Hz, 2H), 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3H);

MS (CI) a $C_{24}H_{28}N_4O_2S$ képletre m/z 437 (MH^+), 295.

4. Példa

2-Butil-1-[4-(metiltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(4) képletű vegyület]

A rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 6,17 g 2 : 1 arányú N'-[2-butil-1-(4-klórbutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-il]-N,N-dimetilimidoformamid és 2-butil-1-(4-klórbutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin elegyet, 21,15 ml, 84,56 mmol 4 mol/literes dioxános hidrogén-klorid-oldatot és 200 ml metanolt adunk, halványnarancs-színű oldatot nyerünk. A reakció környezeti hőmérsékleten keverés mellett 43 óra alatt lejátszódik. Az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk, a kapott halványsárga, szilárd anyagot kloroform és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kloroformmal extraháljuk (egyszer). A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. 4,65 g, 14,05 mmol 2-Butil-1-(4-klórbutil)-1H-imidazo[4,5-

-c]kinolin-4-amint nyerünk piszkosfehér, szilárd anyag formájában. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

MS (CI) a $C_{18}H_{23}ClN_4$ képletre számítva m/z 331 (MH^+), 295.

B rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 1,5 g, 4,53 mmol 2-butil-1-(4--klórbutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint, 0,48 g, 6,80 mmol nátrium-tiometoxidot és 18 ml vízmentes dimetil-formamidot adunk nitrogéngáz atmoszférában. Az elegyet 60 °C hőmérsékletre melegítve homogén oldatot nyerünk, 16 órán át 60 °C hőmérsékleten végzett reagáltatás során a kiindulási anyag teljesen elfogy. Az oldatot lehűtjük, kloroform és víz között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Az egyesített vizes fázisokat kloroformmal extraháljuk (egyszer). Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban besűrítjük. Sötétbarna olajat nyerünk. Ezt az anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (90 : 10 diklórmetán/metanol), halványsárga, szilárd anyagot nyerünk. Ezt a szilárd anyagot dimetil-formamidból és vízből átkristályosítva 0,83 g, 2,42 mmol 2-butil-1-[4--(metiltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk halványsárga tűkristályok formájában. Olvadáspont: 127 – 130 °C.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{26}N_4S$ képlet alapján:

számított: C % = 66,63, H % = 7,65, N % = 16,36,

talált: C % = 66,68, H % = 7,53, N % = 16,35;

^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 8,04 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,25 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,43 (széles s, 2H), 4,52 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,92 (t, J=7,8 HZ, 2H), 2,53 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (p, J=7,8 Hz, 2H), 1,71 (p, j=7,3 Hz, 2H), 1,46 (szextett, J=7,3 Hz, 2H), 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3H);

MS (CI) a $C_{19}H_{26}N_4S$ képletre m/z 343 (MH^+), 295, 241.

5. PÉLDA

2-Butil-1-[4-(metilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(5) képletű vegyület]

A rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 1,2 g, 3,50 mmol 2-butil-1-[4--(metiltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint és 18 ml kloroformot adunk. A kapott oldathoz 15 perc alatt részletekben hozzáadunk 1,72 g, 7,71 mmol szilárd 3-klórperbenzoesavat. A reakció környezeti hőmérsékleten 5 percig végzett keverés alatt lejátszódik. Az oldatot kloroform és 1 %-os vizes nátrium-karbonát-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. Halványbarna, szilárd anyagot nyerünk, ezt szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (90 : 10 diklórmetán/metanol), piszkosfehér, szilárd anyagot nyerünk. Ezt a szilárd anyagot acetonitrilből és vízből átkristályosítjuk, 0,61 g, 1,63 mmol 2-butil-1-[4-(metilszulfonil)-butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk piszkosfehér tűkristályok formájában. Olvadáspont: 164 – 165 °C.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{26}N_4O_2S$ képlet alapján:

számított: C % = 60,94, H % = 7,00, N % = 14,96,

talált: C % = 60,71, H % = 6,94, N % = 14,94;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,03 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,46 (széles s, 2H), 4,56 (t, J=7,6 Hz, 2H), 3,21 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,93 (t, J=7,8 Hz, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,81 (p, J=7,3 Hz, 2H), 1,45 (szextett, J=7,3 Hz, 2H), 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3H);

MS (CI) a $C_{19}H_{26}N_4O_2S$ képletre m/z 375 (MH^+), 295.

6. PÉLDA

1-[2-(Feniltio)etil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(6) képletű vegyület]

A rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 8,46 g, 37,06 mmol 2-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)etanolt és 68,99 g, 57,99 mmol tionil-kloridot adunk nitrogéngáz atmoszférában. Az elegyet 80 °C hőmérsékletre melegítve heterogén elegyet nyerünk, ezt 2 órán át 80 °C hőmérsékleten tartjuk, ez idő alatt a kiindulási

anyag teljesen elfogy. Az oldatot lehűtjük, 400 ml vizet adunk hozzá, majd keverés közben pH = 10-re állítjuk szilárd nátrium-karbonát adagolásával, ennek elérésére szilárd csapadék válik ki az oldatból. Ezt a szilárd anyagot szűrjük, 7,86 g, 31,86 mmol 1-(2-klóretil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk piszkosfehér, szilárd anyagként. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

B rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 2,0 g, 8,11 mmol 1-(2-klóretil)--1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint, 1,79 g, 12,16 mmol nátrium-benzoltiolátot és 40 ml vízmentes dimetil-szulfoxidot adunk nitrogéngáz atmoszférában. A reakcióelegyet 100 °C hőmérsékletre melegítve homogén oldatot nyerünk, az oldatot 30 percig 100 °C hőmérsékleten tartva a kiindulási anyag teljesen elfogy. A forró oldatot 300 ml gyorsan kevert vízbe öntjük, az oldatból szilárd anyag válik ki. Ezt a szilárd anyagot szűrjük, piszkosfehér, szilárd terméket nyerünk, ezt acetonitrillel eldörzsöljük, majd szűrjük. 2,08 g, 6,49 mmol 1-[2-(Feniltio)etil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4--amint nyerünk piszkosfehér por formájában. Olvadáspont: 233 – 235 °C.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{16}N_4S$ képlet alapján:

számított: C % = 67,47, H % = 5,03, N % = 17,49,

talált: C % = 67,20, H % = 4,95, N % = 17,52;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,14 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,60 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,28 – 7,44 (m, 6H), 7,12 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,58 (széles s, 2H), 4,79 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,48 (t, J=6,8 Hz, 2H);

MS (CI) a $C_{18}H_{16}N_4S$ képletre m/z 321 (MH^+), 185, 137.

7. Példa

1-[4-(Fenilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(7) képletű vegyület]

A rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 20,0 g, 55,04 mmol N,N-dibenzil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint, 3,3 g, 82,56 mmol 60 %-os nátrium-hidrid diszperziót és 275 ml vízmentes dimetil-formamidot adunk nitrogéngáz atmoszférában. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd 19,23 g, 88,06 mmol 4-klór-1-jódbutánt adunk hozzá, és a kapott homogén oldatot környezeti hőmérsékleten 48 órán át keverjük, erre az időre a kiindulási anyag elfogy. Az oldatot etil-acetát és víz között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített

vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. A kapott halványsárga, szilárd anyagot etil-acetátból és hexánból átkristályosítjuk. 20,7 g, 45,49 mmol N,N-Dibenzil-1-(4-klórbutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk fehér tűkristályok formájában.

MS (CI) a $C_{28}H_{27}ClN_4$ képletre számítva m/z 455 (MH^+), 365, 329, 239.

B rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 7,0 g, 15,38 mmol N,N-dibenzil-1-(4-klórbutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint, 3,46 g, 26,15 mmol nátrium-benzoltiolátot és 77 ml vízmentes dimetil-formamidot adunk nitrogéngáz atmoszférában. A reakcióelegyet 60 °C-ra melegítve heterogén elegyet nyerünk, ezt 4 órán át 60 °C hőmérsékleten tartjuk, erre az időre a kiindulási anyag teljesen elfogy. Az oldatot lehűtjük, etil-acetát és víz között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban besűrítjük. Színtelen olajat nyerünk, ezt szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (80 : 20 hexán/etil-acetát). 7,5 g, 14,19 mmol N,N-Dibenzil-1-[4-(feniltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk színtelen olajként.

MS (CI) a $C_{34}H_{32}N_4S$ képletre számítva m/z 529 (MH^+), 439, 349.

C rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 3,64 g, 6,88 mmol N,N-dibenzil-1-[4-(feniltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint és 34 ml kloroformot adunk. A kapott oldathoz 5 perc alatt részletekben hozzáadunk 3,39 g, 15,14 mmol szilárd 3-klórperbenzoesavat. Az elegyet környezeti hőmérsékleten 5 percen át keverjük, erre az időre a reakció lejátszódik. Az oldatot ezután kloroform és 1 %-os vizes nátrium-karbonát-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. Vörös gumit nyerünk, ezt szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (diklórmetán). 2,85 g, 5,08 mmol N,N-Dibenzil-1-[4-(fenilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk halványrózsaszín gumi formájában.

MS (CI) a $C_{34}H_{32}N_4O_2S$ képletre számítva m/z 561 (MH^+), 471, 381.

D rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 1,0 g, 1,78 mmol N,N-dibenzil--1-[4-(fenilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint, 2,68 g, 17,83 mmol triflinsavat és 14 ml vízmentes diklórmetánt adunk nitrogéngáz atmoszférában. Az elegyet környezeti hőmérsékleten 24 órán át keverjük, erre az időre a reakció lejátszódik. Az oldatot kloroform és feleslegben lévő vizes nátrium-hidroxid-oldat (20 %)között megosztjuk. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kloroformmal háromszor extraháljuk. A szerves fázist egyesítjük, vákuumban besűrítjük, halványbarna, szilárd anyagot nyerünk. Ezt szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (90 : 10 diklórmetán/metanol), finom fehér port nyerünk, amelyet acetonitrilből átkristályosítunk. Így 0,32 g, 0,84 mmol 1--[4-(fenilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk fehér tűkristályok formájában. Olvadáspont: 175 – 177 °C.

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{20}N_4O_2S$ képlet alapján:

számított: C % = 63,14, H % = 5,30, N % = 14,73,

talált: C % = 63,14, H % = 5,24, N % = 14,77;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,44 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,59 (széles s, 2H), 4,59 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,38 (t, J=7,8 Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,58 (m, 2H);

MS (CI) a $C_{20}H_{20}N_4O_2S$ képletre m/z 381 (MH^+), 239.

8. Példa

1-[4-(Metilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(8) képletű vegyület]

A rész

A 7. példa B részében ismertetett általános eljárással 5,0 g, 10,99 mmol N,N--dibenzil-1-(4-klórbutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint N,N-dibenzil-1-[4-(metiltio)-butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná alakítunk 1,16 g, 16,48 mmol nátrium-tiometoxid alkalmazásával. A kapott anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (80 : 20 hexán/etil-acetát), 4,91 g, 10,52 mmol terméket nyerünk színtelen olaj formájában.

MS (CI) a $C_{29}H_{30}N_4S$ képletre számítva m/z 467 (MH^+), 377, 287, 185.

B rész

A 7. példa C részében ismertetett általános eljárással 4,91 g, 15,52 mmol N,N-dibenzil-1-[4-(metiltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint N,N-dibenzil-1-[4--(metilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná oxidálunk, a kapott terméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (80 : 20 hexán/etil-acetát), 4,53 g, 9,08 mmol halványnarancs-színű szilárd terméket nyerünk.

MS (CI) a $C_{29}H_{30}N_4O_2S$ képletre számítva m/z 499 (MH^+), 409, 319.

C rész

A 7. példa D részében ismertetett általános eljárással 4,53 g, 9,08 mmol N,N--dibenzil-1-[4-(metilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint 1-[4-(metilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná alakítunk. Ezt az anyagot metanolból és vízből átkristályosítva 1,33 g, 4,18 mmol cím szerinti vegyületet nyerünk fehér tűkristályok formájában. Olvadáspont: 203 – 204 °C.

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{18}N_4O_2S$ képlet alapján:

számított: C % = 56,58, H % = 5,70, N % = 17,60,

talált: C % = 56,33, H % = 5,63, N % = 17,41;

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,27 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,59 (széles s, 2H), 4,65 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,19 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,74 (m, 2H);

MS (CI) a $C_{15}H_{18}N_4O_2S$ képletre m/z 319 (MH^+), 239.

9. PÉLDA

1-[4-(Feniltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(9) képletű vegyület]

A rész

Az 1. példa D részében ismertetett általános eljárással 101,21 g, 292,90 mmol N-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)kinolin-3,4-diamint 65,11 g, 439,35 mmol trietil-ortoformiát alkalmazásával 1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)--1H-imidazo[4,5-c]kinolinná ciklizálunk. A kapott 75,0 g, 210,93 mmol terméket barna olajként különítjük el, és további tisztítás nélkül használjuk.

B rész

Az 1. példa E részében ismertetett általános eljárás alkalmazásával 42,2 g, 118,69 mmol 1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolint 44,10 g,

118,69 mmol 1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidá oxidálunk, a terméket izoláljuk, cserszínű, szilárd anyagot nyerünk, ezt további tisztítás nélkül használjuk fel.

C rész

A 3. példa B részében ismertetett általános eljárással 44,10 g, 118,69 mmol 1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot 1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná aminálunk. Ezt az anyagot etil-éterrel eldörzsöljük, és szűrjük. 21,54 g, 58,12 mmol Terméket nyerünk halványbarna, szilárd anyag formájában, ezt a terméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

D rész

A 3. példa C részében ismertetett általános eljárással 21,5 g, 58,02 mmol 1-(4-{[terc-butil(dimetil)szilil]oxi}butil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint 4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butan-1-ollá alakítunk. A kapott anyagot hideg (0 °C-os) metanollal eldörzsöljük, és szűrjük. 13,92 g, 54,30 mmol terméket nyerünk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

MS (CI) a $C_{14}H_{16}N_4O$ képletre m/z 257 (MH^+), 185.

E rész

A 6. példa A részében ismertetett általános eljárással 5,0 g, 19,51 mmol 4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butan-1-olt klórozással 4,92 g, 17,91 mmol 1-(4-klórbutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná alakítunk, a terméket elkülönítjük, és a kapott piszkosfehér, szilárd anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

F rész

A 6. példa B részében ismertetett általános eljárást alkalmazzuk azzal az eltéréssel, hogy a reakció hőmérsékletét 80 °C-ra csökkentjük, 1,5 g, 5,46 mmol 1-(4-klórbutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint 1-[4-(feniltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná alakítunk. A kapott 1,53 g szilárd terméket 90 ml acetonitrilben oldjuk, és forrásig melegítjük. 0,9 g Aktívszenet adunk hozzá, és a kapott elegyet visszafolyató hűtő alatt 5 percig forraljuk, majd a szenet redős szűrőn szűrjük, színtelen oldatot nyerünk. 0,86 g, 2,47 mmol Cím szerinti vegyületet különítünk el fehér tűkristályok formájában. Olvadáspont: 158 – 160 °C.

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{20}N_4S$ képlet alapján:

számított: C % = 68,94, H % = 5,79, N % = 16,08,

talált: C % = 68,70, H % = 5,74, N % = 16,08;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,14 – 7,19 (m, 1H), 6,60 (széles s, 2H), 4,62 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,00 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,61 (m, 2H);

MS (CI) a $C_{20}H_{20}N_4S$ képletre m/z 349 (MH^+), 185.

10. PÉLDA

1-[4-(Metiltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(10) képletű vegyület]

A rész

A 6. példa B részében ismertetett általános eljárást alkalmazzuk azzal az eltéréssel, hogy a reakcióhőmérsékletet 80 °C-ra csökkentjük, 1,5 g, 5,46 mmol 1-(4-klórbutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nátrium-benzoltiolát helyett 0,88 g, 12,56 mmol nátrium-tiometoxid alkalmazásával 1-[4-(metiltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]-kinolin-4-aminná alakítunk. A kapott 1,26 g szilárd terméket 40 ml acetonitrilben oldjuk, és forrásig melegítjük. 0,7 g aktívszenet adunk hozzá, és a kapott elegyet 5 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd a szenet redősszűrőn szűrjük, színtelen oldatot nyerünk. Az oldatot vákuumban besűrítjük, a kapott szilárd anyagot acetonitrilből átkristályosítjuk. 0,66 g, 2,30 mmol Cím szerinti vegyületet nyerünk fehér tűkristályok formájában. Olvadáspont: 163 – 164 °C.

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{18}N_4S$ képlet alapján:

számított: C % = 62,91, H % = 6,34, N % = 19,56,

talált: C % = 62,70, H % = 6,19, N % = 19,45;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,59 (széles s, 2H), 4,62 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,50 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,95 (p, J=7,3 Hz, 2H), 1,59 (p, J=7,3 Hz, 2H);

MS (CI) a $C_{15}H_{18}N_4S$ képletre m/z 287 (MH^+), 185.

11. PÉLDA

2-Butil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(11) képletű vegyület]

A rész

Az 1. példa A részében ismertetett általános eljárás alkalmazásával 107,7 g, 525,87 mmol 4-klór-3-nitrokinolint 4-aminobutanol helyett 79,82 g, 788,81 mmol 5-amino-1-pentanol alkalmazásával 5-[(3-nitrokinolin-4-il)amino]pentán-1-ollá alakítunk. A kapott 117,22 g, 425,77 mmol sötétsárga szilárd terméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

MS (CI) a $C_{14}H_{17}N_3O_3$ képletre m/z 276 (MH^+), 224.

B rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 5,0 g, 18,16 mmol 5-[(3-nitrokinolin-4-il)amino]pentán-1-olt és 40,78 g, 0,34 mmol tionil-kloridot adunk nitrogéngáz atmoszférában. Az elegyet 80 °C hőmérsékletre melegítve homogén oldatot nyerünk, ezt 1 órán át 80 °C hőmérsékleten reagáltatva a kiindulási anyag teljesen elfogy. Az elegyről az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk, a kapott olajat vízzel elegyítjük, és szilárd nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk (pH 10-re). A kapott szilárd anyagot szűrjük, 4,80 g, 16,34 mmol N-(5-klórpentil)-3-nitrokinolin-4-amint nyerünk, ezt további tisztítás nélkül használjuk fel.

C rész

A 6. példa B részében ismertetett általános eljárást alkalmazzuk azzal az eltéréssel, hogy a reakcióhőmérsékletet 80 °C-ra csökkentjük, 4,75 g, 16,17 mmol N-(5-klórpentil)-3-nitrokinolin-4-amint nátrium-benzoltiolát helyett 1,43 g, 19,40 mmol nátrium-tiometoxid alkalmazásával N-[5-(metiltio)pentil]-3-nitrokinolin-4-aminná alakítunk. A kapott 3,28 g, 10,74 mmol terméket halványsárga, szilárd anyagként izoláljuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

MS (CI) a $C_{15}H_{19}N_3O_2S$ képletre m/z 306 (MH^+), 272, 117.

D rész

Az 1. példa C részében ismertetett általános eljárással 3,20 g, 10,48 mmol N-[5-(metiltio)pentil]-3-nitrokinolin-4-amint 2,89 g, 10,48 mmol N^4-[5-(metiltio)pentil]kinolin-3,4-diaminná redukálunk, a terméket elkülönítjük, barna olajat nyerünk, ezt további tisztítás nélkül használjuk fel.

E rész

Az 1. példa D részében ismertetett általános eljárással 2,89 g, 10,48 mmol N^4-[5-(metiltio)pentil]kinolin-3,4-diaminon gyűrűzárást hajtunk végre, így 2-butil-1-[5--(metiltio)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolint nyerünk. A kapott anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (etil-acetát). 2,10 g, 6,15 mmol Halványbarna olajat nyerünk.

F rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 2,1 g, 6,15 mmol 2-butil-1-[5--(metiltio)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolint és 31 ml kloroformot adunk. Az oldathoz 10 perc alatt részletekben hozzáadunk 4,41 g, 19,68 mmol szilárd 3-klórperbenzoesavat, és az elegyet környezeti hőmérsékleten 30 percig keverjük, erre az időre a kiindulási anyag teljesen elfogy. Az oldatot kloroform és telített vizes nátrium-hidrogén--karbonát-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium--szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. 2,40 g, 6,15 mmol 2-Butil-1--[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot nyerünk cserszínű, szilárd anyagként. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

G rész

A 3. példa B részében ismertetetett általános eljárás alkalmazásával 2,40 g, 6,15 mmol 2-butil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot 2-butil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná aminálunk. A kapott 2,24 g szilárd terméket 40 ml acetonitrilben oldjuk, és forrásig melegítjük. Az elegyhez 1 g aktívszenet adunk, és a kapott elegyet 5 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd a szenet redősszűrőn kiszűrjük, halványbarna oldatot nyerünk. Hűtést követően 0,90 g, 2,32 mmol 2-butil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint izolálunk fehér tűkristályok formájában. Olvadáspont: 173 – 175 °C.

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{28}N_4O_2S$ képlet alapján:

számított: C % = 61,83, H % = 7,26, N % = 14,42,

talált: C % = 61,58, H % = 7,27, N % = 14,36;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,01 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,45 (széles s, 2H), 4,51 (t, J=7,6 Hz,

2H), 3,10 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,92 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,76 (m, 6H), 1,54 (m, 2H), 1,46 (szextett, J=7,3 Hz, 2H), 0,99 (t, J=7,3 Hz, 3H);

MS (CI) a $C_{20}H_{28}N_4O_2S$ képletre m/z 389 (MH^+).

12. PÉLDA

2-Metil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(12) képletű vegyület]

A rész

Az 1. példa D részében ismertetett általános eljárás alkalmazásával 4,53 g, 16,37 mmol N^4-[5-(metiltio)pentil]kinolin-3,4-diamint ciklizálunk 2,95 g, 24,6 mmol 1,1,1-trimetoxietán és 0,1 g piridin-hidrogén-klorid alkalmazásával, így 2-metil-1-[5-(metiltio)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolint nyerünk. A kapott anyagot etil-éterrel eldörzsöljük, és szűréssel gyűjtjük, 3,78 g, 12,62 mmol terméket nyerünk halványbarna, szilárd anyag formájában, ezt a terméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

B rész

A 11. példa F részében leírt általános eljárást alkalmazzuk, 3,78 g, 12,62 mmol 2-metil-1-[5-(metiltio)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolint 4,38 g, 12,62 mmol 2-metil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxiddá oxidálunk, a terméket cserszínű, szilárd anyag formájában különítjük el, és további tisztítás nélkül használjuk.

C rész

A 3. példa B részében ismertetett általános eljárás szerint járunk el, 4,38 g, 12,62 mmol 2-metil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot aminálunk, így 2-metil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk. A kapott szilárd anyagot acetonitrillel eldörzsöljük, és szűréssel gyűjtjük. 0,8 g, 2,31 mmol Cím szerinti vegyületet nyerünk piszkosfehér, szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 235 – 240 °C.

Elemzési eredmények a $C_{17}H_{22}N_4O_2S$ képlet alapján:

számított: C % = 58,94, H % = 6,40, N % = 16,17,

talált: C % = 58,77, H % = 6,34, N % = 16,39;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,02 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,25 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,49 (széles s, 2H), 4,50 (t, J=7,3 Hz,

2H), 3,12 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,53 (m, 2H);

MS (CI) a $C_{17}H_{22}N_4O_2S$ képletre m/z 347 (MH^+), 267.

13. Példa

2-Etil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(13) képletű vegyület]

A rész

Az 1. példa D részében ismertetett általános eljárás alkalmazásával 4,53 g, 16,37 mmol N^4-[5-(metiltio)pentil]kinolin-3,4-diamint ciklizálunk 4,3 g, 24,56 mmol trietil-ortopropionát és 0,1 g piridin-hidrogén-klorid alkalmazásával. Az anyagot éterrel eldörzsöljük, és szűréssel gyűjtjük. 3,25 g, 10,37 mmol 2-Etil-1-[5-(metiltio)pentil]-1H--imidazo[4,5-c]kinolint nyerünk piszkosfehér por formájában, ezt a terméket további tisztítás nélkül használjuk.

B rész

A 11. példa F része szerinti általános eljárással 3,25 g, 10,37 mmol 2-etil-1-[5--(metiltio)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolint 3,75 g, 10,37 mmol 2-etil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxiddá oxidálunk, a terméket cserszínű, szilárd anyag formájában izoláljuk, és tisztítás nélkül használjuk fel.

C rész

A 3. példa B részében ismertetett általános eljárás alkalmazásával 3,75 g, 10,37 mmol 2-etil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot 2-etil--1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná aminálunk. A kapott szilárd anyagot egymást követően etanolból, majd acetonitrilből kristályosítjuk, 1,4 g, 3,88 mmol cím szerinti vegyületet nyerünk piszkosfehér tűkristályok formájában. Olvadáspont: 189 – 191 °C.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{24}N_4O_2S$ képlet alapján:

számított: C % = 59,98, H % = 6,71, N % = 15,54,

talált: C % = 59,71, H % = 6,68, N % = 15,64;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,01 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,45 (széles s, 2H), 4,50 (t, J=7,6 Hz, 2H), 3,10 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,95 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, J=7,3 Hz, 3H);

MS (CI) a $C_{18}H_{24}N_4O_2S$ képletre m/z 361 (MH^+), 281.

14. PÉLDA

1-[5-(Metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(14) képletű vegyület]

A rész

Az 1. példa D részében ismertetett általános eljárás alkalmazásával 4,53 g, 16,37 mmol N^4-[5-(metiltio)pentil]kinolin-3,4-diamint 3,64 g, 24,56 mmol trietil-ortoformiát és 0,1 g piridin-hidrogén-klorid alkalmazásával 1-[5-(metiltio)pentil]-1H-imidazo-[4,5-c]kinolinná ciklizálunk. A kapott 4,05 g, 14,19 mmol terméket barna olajként izoláljuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

B rész

A 11. példa F részében ismertetett általános eljárás alkalmazásával 4,05 g, 14,19 mmol 1-[5-(metiltio)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolint 4,73 g, 14,19 mmol 1-[5--(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxiddá oxidálunk, a kapott terméket cserszínű, szilárd anyagként izoláljuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

C rész

A 3. példa B részében ismertetett általános eljárás alkalmazásával 4,73 g, 14,19 mmol 1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot 1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná aminálunk. A kapott anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (95 : 5 diklórmetán/metanol), halványsárga, szilárd anyagot nyerünk. Ezt a szilárd anyagot dimetil-formamidból átkristályosítva 0,43 g, 1,29 mmol cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga szemcsés, szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 199 – 201 °C.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{20}N_4O_2S$ képlet alapján:

számított: C % = 57,81, H % = 6,06, N % = 16,85,

talált: C % = 57,01, H % = 6,06, N % = 16,70;

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,20 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,27 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,57 (széles s, 2H), 4,61 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,09 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,91 (p, J=7,6 Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,45 (m, 2H);

MS (CI) a $C_{16}H_{20}N_4O_2S$ képletre m/z 333 (MH^+).

15. PÉLDA

2-Hexil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(15) képletű vegyület]

A rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 3,17 g, 11,46 mmol N^4-[5-(metiltio)pentil]kinolin-3,4-diamint és 46 ml vízmentes piridint adunk nitrogéngáz atmoszférában. A kapott homogén oldatot jeges vízfürdőben 0 °C-ra hűtjük, és a lehűtött oldathoz 1,87 g, 12,61 mmol heptanoil-kloridot adunk önmagában. A reakció szobahőmérsékleten keverés mellett 1 óra alatt teljesen lejátszódik. Az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk, a kapott olajat kloroform és víz között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. 4,44 g, 11,46 mmol N-(4-{[5-(Metiltio)pentil]amino}kinolin-3-il)-heptánamidot nyerünk, ezt barna olajként izoláljuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

B rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 4,44 g, 11,46 mmol N-(4-{[5-(metiltio)pentil]amino}kinolin-3-il)heptánamidot, 0,13 g, 1,15 mmol piridin-hidrogén-kloridot és 50 ml vízmentes piridint adunk nitrogéngáz atmoszférában. A reakció az elegy visszafolyató hűtő alatt végzett keverése mellett 1,5 óra alatt lejátszódik. Az oldatot lehűtjük, etil-acetát és víz között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. 4,0 g, 10,82 mmol 2-Hexil-1-[5-(metiltio)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolint nyerünk barna olaj formájában, a terméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

C rész

A 11. példa F részében ismertetett általános eljárást alkalmazzuk, 4,0 g, 10,82 mmol 2-hexil-1-[5-(metiltio)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolint 4,52 g, 10,82 mmol 2-hexil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxiddá oxidálunk, a terméket cserszínű, szilárd anyag formájában izoláljuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

D rész

A 3. példa B részében ismertetett általános eljárást alkalmazzuk, 4,0 g, 10,82 mmol 2-hexil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot aminálunk 2-hexil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná. Az anyagot acetonitrilből átkristályosítva 2,25 g, 5,40 mmol cím szerinti vegyületet nyerünk piszkosfehér tűkristályok formájában. Olvadáspont: 168 – 171 °C.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{32}N_4O_2S$ képlet alapján:

számított: C % = 63,43, H % = 7,74, N % = 13,45,

talált: C % = 63,06, H % = 7,66, N % = 13,81;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,01 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,51 (széles s, 2H), 4,51 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,10 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,93 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,71 – 1,87 (m, 6H), 1,54 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,33 (m, 4H), 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3H);

MS (CI) a $C_{22}H_{32}N_4O_2S$ képletre m/z 417 (MH^+), 337.

16. Példa

2-(2-Metoxietil)-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(16) képletű vegyület]

A rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 3,56 g, 12,93 mmol N^4-[5-(metiltio)pentil]kinolin-3,4-diamint és 52 ml vízmentes piridint adunk nitrogéngáz atmoszférában. A kapott homogén oldatot jeges vízfürdőben 0 °C-ra hűtjük. A lehűtött oldathoz 2,74 g, 22,36 mmol 3-metoxipropionil-kloridot adunk önmagában. A sav-klorid beadagolása után az elegyet 14 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, erre az időre az acilezett köztitermék teljesen elfogy. Az oldatot lehűtjük, kloroform és telített vizes ammónium-klorid között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. 3,0 g, 8,73 mmol 2-(2-Metoxietil)-1-[5-(metiltio)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolint nyerünk, ezt a terméket barna olajként izoláljuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

B rész

A 11. példa F részében ismertetett általános eljárás alkalmazásával 3,0 g, 8,73 mmol 2-(2-metoxietil)-1-[5-(metiltio)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolint 3,41 g,

8,73 mmol 2-(2-metoxietil)-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N--oxiddá, a terméket cserszínű, szilárd anyagként izoláljuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

C rész

A 3. példa B részében ismertetett általános eljárást alkalmazzuk, 3,41 g, 8,73 mmol 2-(2-metoxietil)-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N--oxidot 2-(2-metoxietil)-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná aminálunk. A kapott szilárd anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (95 : 5 diklórmetán/metanol), gumis, szilárd anyagot nyerünk. Ezt a szilárd anyagot acetonitrilből átkristályosítva 0,54 g, 1,38 mmol cím szerinti vegyületet nyerünk piszkosfehér por formájában. Olvadáspont: 158 – 160 °C.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{26}N_4O_3S$ képlet alapján:

számított: C % = 58,44, H % = 6,71, N % = 14,35,

talált: C % = 58,24, H % = 6,76, N % = 14,70;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,02 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,50 (széles s, 2H), 4,53 (t, J=7,6 Hz, 2H), 3,83 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,19 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,11 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,57 (m, 2H);

MS (CI) a $C_{19}H_{26}N_4O_3S$ képletre m/z 391 (MH^+), 359.

17. Példa

2-Butil-1-[5-(metiltio)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(17) képletű vegyület]

A rész

Az 1. példa C részében ismertetett általános eljárást alkalmazzuk, 2,0 g, 6,80 mmol N-(5-klórpentil)-3-nitrokinolin-4-amint 1,79 g, 6,80 mmol N^4-(5-klórpentil)-kinolin-3,4-diaminná redukálunk, a terméket barna olajként izoláljuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

B rész

Az 1. példa D részében ismertetett általános eljárás alkalmazásával 1,79 g, 6,80 mmol N^4-(5-klórpentil)kinolin-3,4-diamint ciklizálunk 2,55 g, 15,72 mmol trimetil--ortovalerát és 0,079 g piridin-hidrogén-klorid jelenlétében 2-butil-1-(5-klórpentil)-1H-

-imidazo[4,5-c]kinolinná, a kapott 1,95 g, 5,91 mmol terméket piszkosfehér, szilárd anyagként izoláljuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

C rész

Az 1. példa E részében ismertetett általános eljárást alkalmazzuk, 1,95 g, 5,91 mmol 2-butil-1-(5-klórpentil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolint oxidálunk 2,04 g, 5,91 mmol 2-butil-1-(5-klórpentil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxiddá, a terméket cserszínű, szilárd anyagként izoláljuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

D rész

A 3. példa B részében ismertetett általános eljárást alkalmazzuk, 2,04 g, 5,91 mmol 2-butil-1-(5-klórpentil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot 2-butil-1-(5-klórpentil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná aminálunk. A kapott szilárd anyagot etanolból átkristályosítva 0,85 g, 2,46 mmol fenti terméket nyerünk finom fehér por formájában. Olvadáspont: 144 – 146 °C.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{25}ClN_4$ képlet alapján:

számított: C % = 66,17, H % = 7,31, N % = 16,24,

talált: C % = 66,44, H % = 7,55, N % = 16,29;

MS (CI) a $C_{19}H_{25}ClN_4$ képletre m/z 345 (MH^+), 309.

E rész

A 6. példa B része szerinti általános eljárást alkalmazzuk azzal az eltéréssel, hogy a reakció hőmérsékletét 80 °C-ra csökkentjük, 2,0 g, 5,80 mmol 2-butil-1-(5-klórpentil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nátrium-benzoltiolát helyett 0,68 g, 8,70 mmol nátrium-tiometoxid alkalmazásával 2-butil-1-[5-(metiltio)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná alakítunk. A kapott szilárd anyagot kloroform és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban besűrítjük. A kapott fehér, szilárd anyagot acetonitrilből átkristályosítva 1,91 g, 5,36 mmol cím szerinti vegyületet nyerünk finom fehér, szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 112 – 114 °C.

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{28}N_4S$ képlet alapján:

számított: C % = 67,38, H % = 7,92, N % = 15,71,

talált: C % = 67,26, H % = 8,08, N % = 15,74;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,01 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,25 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,45 (széles s, 2H), 4,50 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,92 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,46 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,42 – 1,61 (m, 6H), 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3H);

MS (CI) a $C_{20}H_{28}N_4S$ képletre m/z 357 (MH^+), 309.

18. PÉLDA

2-Butil-1-[5-(metilszulfinil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(18) képletű vegyület]

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 1,0 g, 2,80 mmol 2-butil-1-[5-(metiltio)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint és 14 ml kloroformot adunk. A reakcióelegyhez 5 perc alatt részletekben 0,69 g, 3,09 mmol szilárd 3-klórperbenzoesavat adunk, és az elegyet környezeti hőmérsékleten 20 percig keverjük, erre az időre a kiindulási anyag teljesen elfogy. Az oldatot kloroform és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. Piszkosfehér, szilárd anyagot nyerünk, amely ^{1}H NMR vizsgálat szerint a kívánt termék 3-klórbenzoesavsója. A szilárd anyagot vízben elkeverjük, és szilárd nátrium-karbonát adagolásával pH 10-re lúgosítjuk. A kapott szabad bázist szűrjük, fehér, szilárd anyagot nyerünk, ezt acetonitrilből átkristályosítjuk. Így 0,40 g, 1,07 mmol 2-butil-1-[5-(metilszulfinil)-pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk fehér por formájában. Olvadáspont: 119 - 121 °C.

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{28}N_4OS\ (H_2O)_1$ képlet alapján:

számított: C % = 61,51, H % = 7,74, N % = 14,35,

talált: C % = 61,64, H % = 7,82, N % = 14,32;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,01 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,44 (széles s, 2H), 4,51 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,92 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,57 – 2,74 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3H);

MS (CI) a $C_{20}H_{28}N_4OS\ (H_2O)_1$ képletre m/z 373 (MH^+), 309, 253.

19. PÉLDA

2-Butil-1-[3-(metilszulfonil)propil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(19) képletű vegyület]

A rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 20,75 g, 83,93 mmol 3-[(3--nitrokinolin-4-il)amino]propán-1-olt, 15,0 g, 125,89 mmol tionil-kloridot és 420 ml diklórmetánt mérünk. A kapott fényessárga homogén oldatot szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, erre az időre a kiindulási anyag teljesen elfogy. Az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó szilárd anyagot 400 ml vízzel keverjük, és szilárd nátrium-karbonát adagolásával pH 10-re lúgosítjuk. Szűréssel nyerjük a terméket, 21,63 g, 81,41 mmol fényessárga, szilárd N-(3-klórpropil)-3-nitrokinolin-4-amint nyerünk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

B rész

Az 1. példa C részében ismertetett általános eljárás alkalmazásával 10,0 g, 37,63 mmol N-(3-klórpropil)-3-nitrokinolin-4-amint 8,87 g, 37,63 mmol N^4-(3-klórpropil)kinolin-3,4-diaminná redukálunk, a terméket barna olaj formájában izoláljuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

C rész

Az 1. példa D részében ismertetett általános eljárás alkalmazásával 8,87 g, 37,63 mmol N^4-(3-klórpropil)kinolin-3,4-diamint 7,33 g, 45,16 mmol trimetil-ortovalerát és 0,43 g piridin-hidrogén-klorid alkalmazásával 2-butil-1-(3-klórpropil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolinná ciklizálunk. A kapott szilárd anyagot etil-éterrel eldörzsöljük, és szűréssel gyűjtjük. 9,00 g, 29,82 mmol Terméket nyerünk piszkosfehér, szilárd anyag formájában. A kapott terméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

D rész

Az 1. példa E részében ismertetett általános eljárást alkalmazzuk, 9,0 g, 29,82 mmol 2-butil-1-(3-klórpropil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolint 9,48 g, 29,82 mmol 2--butil-1-(3-klórpropil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxiddá oxidálunk, a terméket cserszínű, szilárd anyag formájában izoláljuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

E rész

A 3. példa B részében ismertetett általános eljárást alkalmazzuk, 9,48 g, 29,82 mmol 2-butil-1-(3-klórpropil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot 2-butil-1-(3-

-klórpropil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná aminálunk. A kapott szilárd anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (95 : 5 diklórmetán/metanol). 6,4 g, 20,20 mmol Terméket nyerünk cserszínű, szilárd anyagként.

F rész

A 6. példa B részében ismertetett általános eljárást alkalmazzuk azzal az eltéréssel, hogy a reakció hőmérsékletét 80 °C-ra csökkentjük. 2,0 g, 6,31 mmol 2-Butil--1-(3-klórpropil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nátrium-benzoltiolát helyett 0,74 g, 9,47 mmol nátrium-tiometoxid alkalmazásával 2-butil-1-[3-(metiltio)propil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná alakítunk. A kapott szilárd anyagot kloroform és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. 2,0 g, 6,09 mmol Cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyagként. A kapott anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

G rész

Az 5. példa A részében ismertetett általános eljárás szerint járunk el, 2,0 g, 6,09 mmol 2-butil-1-[3-(metiltio)propil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint oxidálunk 2--butil-1-[3-(metilszulfonil)propil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná. A kapott szilárd anyagot metanollal eldörzsöljük, és szűréssel gyűjtjük. 0,96 g, 2,66 mmol Cím szerinti vegyületet nyerünk piszkosfehér por formájában. Olvadáspont: 233 – 236 °C.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{24}N_4O_2S$ képlet alapján:

számított: C % = 59,98, H % = 6,71, N % = 15,54,

talált: C % = 59,71, H % = 6,65, N % = 15,43;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,10 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,25 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,47 (széles s, 2H), 4,66 (t, J=7,8 Hz, 2H), 3,40 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,94 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,46 (szextett, J=7,3 Hz, 2H), 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3H);

MS (CI) a $C_{18}H_{24}N_4O_2S$ képletre m/z 361 (MH^+), 281, 235.

20. PÉLDA

2-Butil-1-[3-(fenilszulfonil)propil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin [(20) képletű vegyület]

A rész

Mágneses keverőrúddal ellátott gömblombikba 0,68 g, 6,21 mmol benzoltiolt, 0,25 g, 6,21 mmol 60 %-os nátrium-hidrid diszperziót és 28 ml vízmentes dimetil-formamidot adunk nitrogéngáz atmoszférában. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd 1,64 g, 5,18 mmol 2-butil-1-(3-klórpropil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint adunk hozzá, és a kapott zavaros oldatot 80 °C hőmérsékletre melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 2,5 órán át, erre az időre a kiindulási anyag teljesen elfogy. A forró oldatot 200 ml gyorsan kevert vízbe öntjük. A kapott elegyet kloroformmal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban besűrítjük. Halványsárga olajat nyerünk. Ezt az anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (95 : 5 diklórmetán/metanol), 1,38 g, 3,53 mmol 2-butil-1-[3-(feniltio)propil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk fehér, szilárd anyagként.

B rész

Az 5. példa A részében ismertetett általános eljárást alkalmazzuk, 1,38 g, 3,53 mmol 2-butil-1-[3-(feniltio)propil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint oxidálunk 2-butil-1-[3-(fenilszulfonil)propil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminná. A kapott szilárd anyagot etanolból kristályosítjuk, így 0,85 g, 2,01 mmol cím szerinti vegyületet nyerünk piszkosfehér por formájában. Olvadáspont: 224 – 227 °C.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{26}N_4OS$ képlet alapján:

számított: C % = 65,38, H % = 6,20, N % = 13,26,

talált: C % = 65,25, H % = 6,23, N % = 13,20;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,96 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,40 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,17 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,46 (széles s, 2H), 4,60 (t, J=7,8 Hz, 2H), 3,66 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,86 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,73 (p, J=7,6 Hz, 2H), 1,39 (szextett, J=7,3 Hz, 2H), 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3H);

MS (CI) a $C_{23}H_{26}N_4O_2S$ képletre m/z 423 (MH^+), 322, 281.

CITOKIN INDUKCIÓ HUMÁN SEJTEKBEN

A citokin indukció vizsgálatára in vitro humán vérsejt-rendszert alkalmazunk. Az aktivitást a tenyészközegbe kiválasztott interferon és tumor nekrózis faktor (α) (IFN, illetve TNF) mérésére alapozzuk a Testerman és munkatársai [„Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", Journal of Leukocyte Biology, 58, 365 – 372 (1995. szeptember)] által leírt módon.

Tenyésztésre szolgáló vérsejtkészítmény

Egészséges humán donoroktól véna-punkcióval teljes vért gyűjtünk EDTA tartalmú vacutainer csövekbe. A teljes vérből a perifériás vér mononukleáris sejteket (PBMC) sűrűséggradiens centrifugálással különítjük el Histopaque®-1077 alkalmazásával. A PBMC-ket Hank-féle kiegyensúlyozott sóoldattal kétszer mossuk, majd RPMI komplett tápközegben 3 – 4-szer 10^6 sejt/ml koncentrációra szuszpendáljuk. A PBMC szuszpenziót 48-lyukú lapos aljú steril szövettenyésztő lemezekre visszük (Costar, Cambridge, MA vagy Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ, US), a lyukak a vizsgálandó vegyületet tartalmazó egyenlő térfogatú RPMI komplett tápközeget tartalmaznak.

A vegyületek előkészítése

A vegyületeket dimetil-szulfoxidban (DMSO) oldjuk. A DMSO koncentrációnak nem szabad meghaladnia az 1 % végkoncentrációt a lyukakba való beadagolásnál. A vegyületeket általában először 0,12 – 30 μmol/liter koncentrációban vizsgáljuk. A 0,12 μmol/liter koncentrációnál aktivitást mutató vegyületeket ezután alacsonyabb koncentrációkban is vizsgáljuk.

Inkubálás

A vizsgálandó vegyület 60 μmol/liter koncentrációjú oldatát a komplett RPMI tápközeget tartalmazó első lyukba adjuk, és a lyukakban háromszoros sorozathígításokat készítünk. A PBMC szuszpenziót egyenlő térfogatokban a lyukakba adjuk, és a vizsgálandó vegyület koncentrációját a kívánt tartományba (0,12 – 30 μmol/liter) állítjuk be. A PBMC szuszpenzió végső koncentrációja 1,5 – 2-ször 10^6 sejt/ml. A lemezeket steril műanyag fedéllel borítjuk, enyhén elegyítjük, majd 18 – 24 órán át 5 % szén-dioxidot tartalmazó légtérben 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk.

Elválasztás

Az inkubálást követően a lemezeket 5 – 10 percig 1000 fordulat/perc mellett (~ 200 x g) centrifugáljuk 4 °C hőmérsékleten. A sejtmentes tenyészet felülúszót steril polipropilén pipettával eltávolítjuk, és steril polipropilén csövekbe visszük át. A mintákat elemzésig -30 és -70 °C közötti hőmérsékleten tároljuk. A mintákat interferon-α és tumor nekrózis faktor-α vonatkozásában ELISA alkalmazásával vizsgáljuk.

Interferon (α) és tumor nekrózis faktor (α) vizsgálata ELISA alkalmazásával

Az interferon-(α) koncentrációt ELISA alkalmazásával a Human Multi-Species kit (PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ, US) alkalmazásával határozzuk meg. Eredményeinket pg/ml egységben fejezzük ki.

A tumor nekrózis faktor-(α) koncentrációt a Genzyme cég (Cambridge, MA, US), az R&D Systems (Minneapolis, MN, US) vagy a Pharmingen (San Diego, CA, US) cégektől beszerezhető kitek alkalmazásával határozzuk meg. Eredményeinket pg/ml egységben fejezzük ki.

Az alábbi táblázatban a vegyületeknek azon legalacsonyabb koncentrációját adjuk meg, amelynél az interferon indukálás, illetve a tumor nekrózis faktor indukálás már bekövetkezik. A „*" jelölés azt jelzi, hogy a vizsgált koncentrációk egyikében sem észleltünk indukciót, a legmagasabb vizsgált koncentráció általában 0,12, 0,37, 1,11, 3,33, 10 vagy 30 μmol/liter volt.

Citokin indukció humán sejtekben		
A példa száma	Legalacsonyabb hatásos koncentráció (μmol/liter)	
	Interferon	Tumor nekrózis faktor
1.	0,12	0,12
2.	0,12	0,37
3.	0,04	0,12
4.	0,01	0,01
5.	0,01	0,04
6.	3,33	10
7.	3,33	10
8.	10	*
9.	3,33	3,33
10.	1,11	1,11
11.	0,01	0,12
12.	0,12	10
13.	0,12	3,33
14.	3,33	10
15.	0,04	*
16.	0,01	0,04
17.	0,01	0,04
18.	0,01	0,12
19.	0,04	0,37
20.	0,04	0,37

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik – a képletben

X jelentése $-CHR_3-$, $-CHR_3$-alkil- vagy $-CHR_3$-alkenil-;

Z jelentése -S-, -SO- vagy $-SO_2-$;

R_1 jelentése

alkil-,

aril-,

heteroaril-,

heterogyűrűs-,

alkenil-,

$-R_4$-aril-,

$-R_4$-heteroaril-,

$-R_4$-heterogyűrűs-csoport;

R_2 jelentése

hidrogén,

alkil-,

alkenil-,

aril-,

heteroaril-,

heterogyűrűs-,

alkil-Y-alkil-,

alkil-Y-alkenil-,

alkil-Y-aril- és

alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek egy vagy több helyettesítővel helyettesítettek, a helyettesítők jelentése

-OH,

halogén,

$-N(R_3)_2$,

$-CO-N(R_3)_2$,

-CO-(1 – 10 szénatomos alkil)-,

-CO-O-(1 – 10 szénatomos alkil)-,

$-N_3$,
aril-,
heteroaril-,
heterogyűrűs-,
-CO-aril- és
-CO-heteroaril-csoport;

minden R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 – 10 szénatomos alkilcsoport;

minden R_4 jelentése egymástól függetlenül alkil- vagy alkenilcsoport;

minden Y jelentése egymástól függetlenül -O- vagy $-S(O)_{0-2}-$;

n értéke 0 – 4; és

minden R jelentése egymástól függetlenül 1 – 10 szénatomos alkil-, 1 – 10 szénatomos alkoxi-, hidroxi-, halogénatom és/vagy trifluormetil-csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében Z jelentése -S-.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében Z jelentése $-SO_2-$.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R_1 jelentése alkilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R_1 jelentése arilcsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R_1 jelentése fenilcsoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R_1 jelentése heteroarilcsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében X jelentése $(CH_2)_{2-6}-$.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R_2 jelentése H.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R_2 jelentése -alkil--O-alkil-csoport.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R_2 jelentése alkilcsoport.

12. Az alábbi körbe tartozó valamely vegyület vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója:

2-butil-1-[4-(feniltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
2-butil-1-[2-(feniltio)etil]-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
2-butil-1-[4-(fenilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
2-butil-1-[4-(metiltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
2-butil-1-[4-(metilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
1-[2-(feniltio)etil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
1-[4-(fenilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
1-[4-(metilszulfonil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
1-[4-(feniltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
1-[4-(metiltio)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
2-butil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
2-metil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
2-etil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
2-hexil-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
2-(2-metoxietil)-1-[5-(metilszulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
2-butil-1-[5-(metiltio)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
2-butil-1-[5-(metilszulfinil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin,
2-butil-1-[3-(metilszulfonil)propil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin, és
2-butil-1-[3-(fenilszulfonil)propil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin.

13. A (II) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik – a képletben

X jelentése $-CHR_3-$, $-CHR_3$-alkil- vagy $-CHR_3$-alkenil-;

Z jelentése -S-, -SO- vagy $-SO_2-$;

R_1 jelentése

alkil-,
aril-,
heteroaril-,
heterogyűrűs-,
alkenil-,
$-R_4$-aril-,
$-R_4$-heteroaril- és

-R_4-heterogyűrűs-csoport;

R_2 jelentése

hidrogén,

alkil-,

alkenil-,

aril-,

heteroaril-,

heterogyűrűs-,

alkil-Y-alkil-,

alkil-Y-alkenil-,

alkil-Y-aril- és

alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek egy vagy több helyettesítővel helyettesítettek, a helyettesítők jelentése

-OH,

halogén,

-$N(R_3)_2$,

-CO-$N(R_3)_2$,

-CO-(1 – 10 szénatomos alkil)-,

-CO-O-(1 – 10 szénatomos alkil)-,

-N_3,

aril-,

heteroaril-,

heterogyűrűs-,

-CO-aril- és

-CO-heteroaril-csoport;

minden R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 – 10 szénatomos alkilcsoport;

minden R_4 jelentése egymástól függetlenül alkil- vagy alkenilcsoport;

minden Y jelentése egymástól függetlenül -O- vagy -$S(O)_{0-2}$-;

n értéke 0 – 4; és

minden R jelentése egymástól függetlenül 1 – 10 szénatomos alkil-, 1 – 10 szénatomos alkoxi-, hidroxi-, halogénatom és/vagy trifluormetil-csoport.

14. A 13. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R_1 jelentése fenilcsoport.

15. A 13. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R_2 jelentése alkilcsoport.

16. A 13. igénypont szerinti vegyület, amelyben R_2 jelentése -alkil-O-alkil-csoport.

17. Gyógyászati készítmény, amely terápiásan hatásos mennyiségű 1. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

18. Gyógyászati készítmény, amely a 12. igénypont szerinti vegyületek valamelyikének terápiásan hatásos mennyiségét és gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

19. Eljárás citokin bioszintézis indukálására állatban, ***azzal jellemezve***, hogy az állatnak az 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás, ***azzal jellemezve***, hogy IFN-α bioszintézist indukálunk.

21. Eljárás vírusos megbetegedés kezelésére állatban, ***azzal jellemezve***, hogy az állatnak az 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

22. Eljárás állat daganatos betegségének kezelésére, ***azzal jellemezve***, hogy az állatnak az 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

23. Eljárás citokin bioszintézis indukálására állatban, ***azzal jellemezve***, hogy az állatnak a 12. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

24. A 23. igénypont szerinti eljárás, ***azzal jellemezve***, hogy IFN-α bioszintézist indukálunk.

25. Eljárás vírusos megbetegedés kezelésére állatban, ***azzal jellemezve***, hogy az állatnak egy, a 12. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

26. Eljárás állat daganatos betegségének kezelésére, ***azzal jellemezve***, hogy az állatnak egy, a 12. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

27. Gyógyászati készítmény, amely valamely, a 13. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét és gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

28. Eljárás citokin bioszintézis indukálására állatban, ***azzal jellemezve***, hogy az állatnak a 13. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

29. A 29. igénypont szerinti eljárás, ***azzal jellemezve***, hogy IFN-α bioszintézist indukálunk.

30. Eljárás vírusos megbetegedés kezelésére állatban, ***azzal jellemezve***, hogy az állatnak a 13. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

31. Eljárás állat daganatos betegségének kezelésére, ***azzal jellemezve***, hogy az állatnak a 13. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

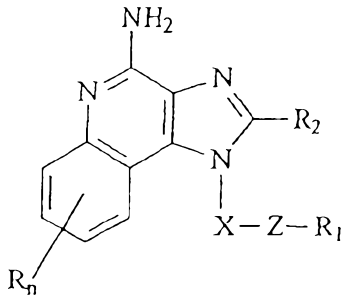
Dr. Valyon Józsefné
szabadalmi ügyvivő

8 oldal rajzzal

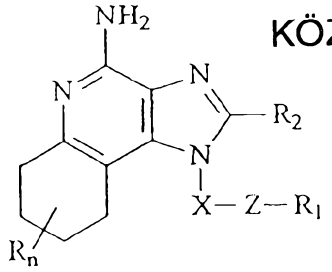
2008. 08. 16

A2

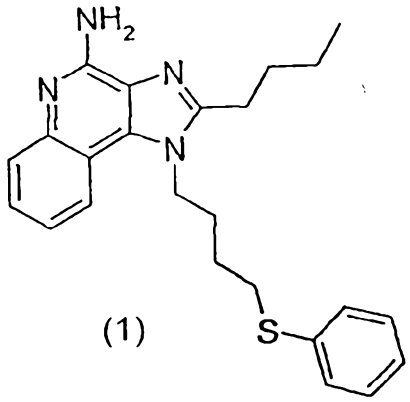
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



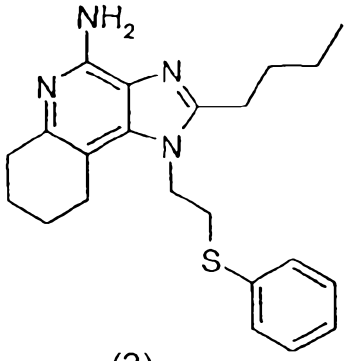
(I)



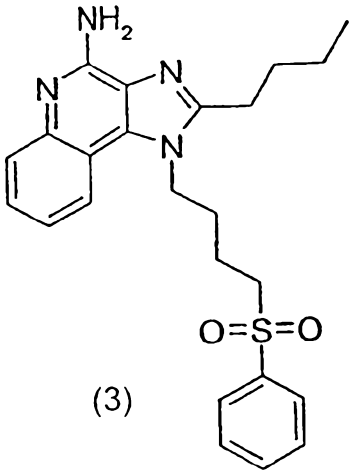
(II)



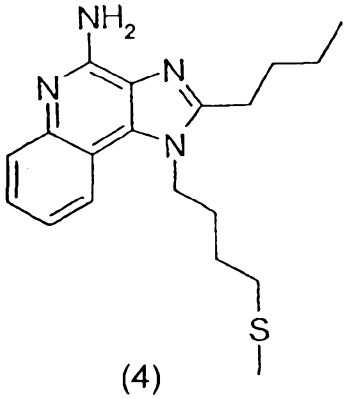
(1)



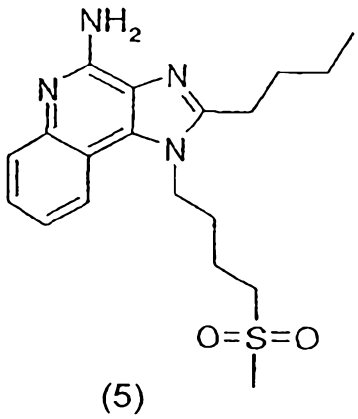
(2)



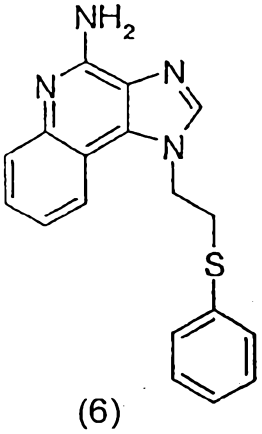
(3)



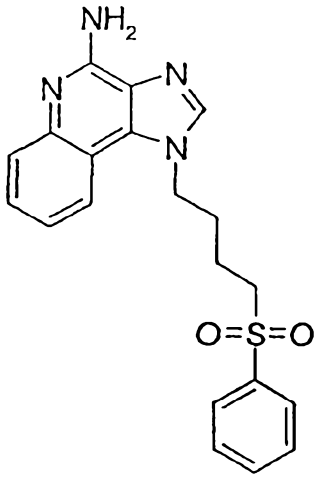
(4)



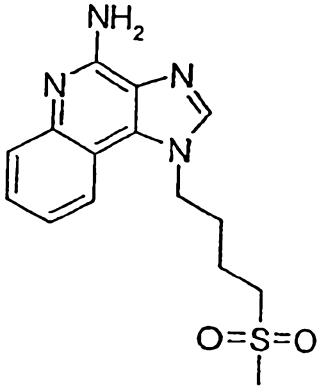
(5)



(6)

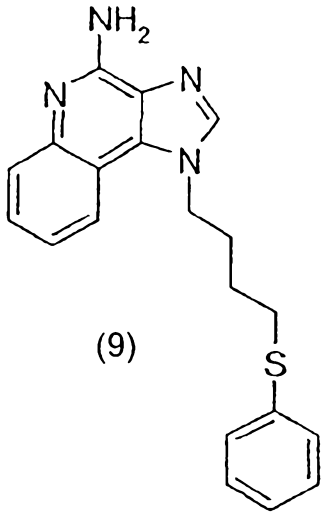


(7)

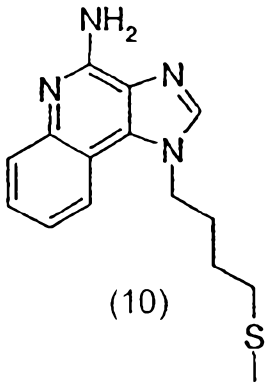


(8)

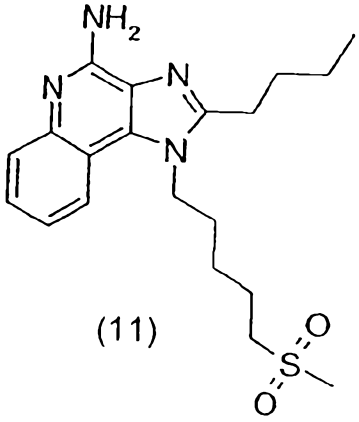
A2



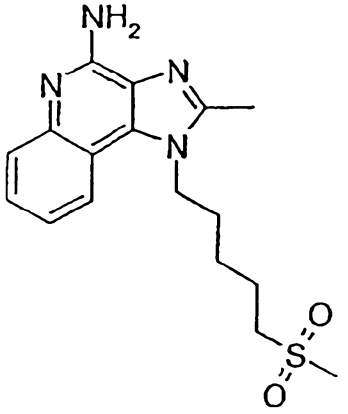
(9)



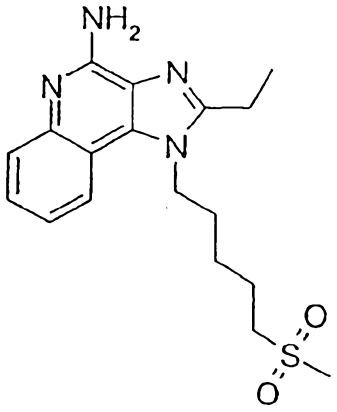
(10)



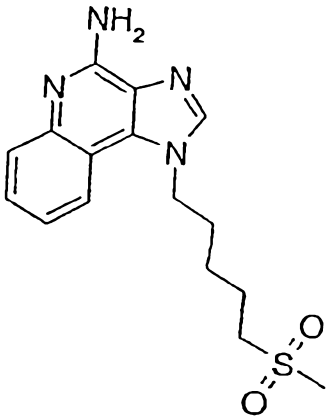
(11)



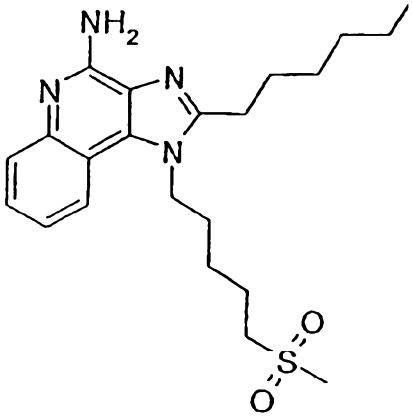
(12)



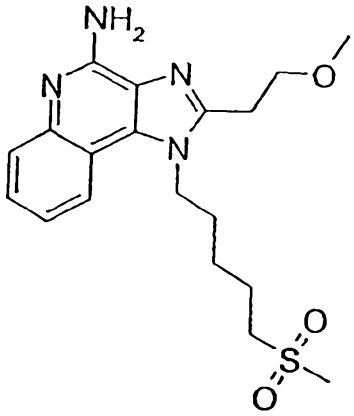
(13)



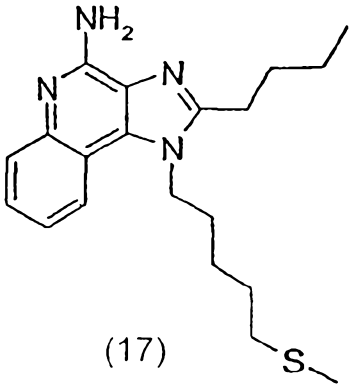
(14)



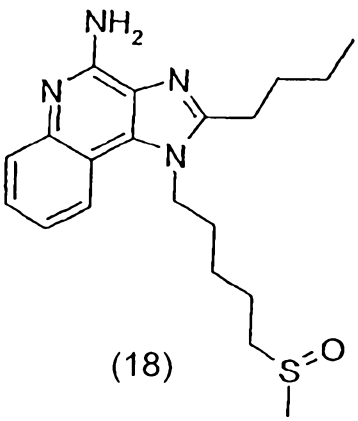
(15)



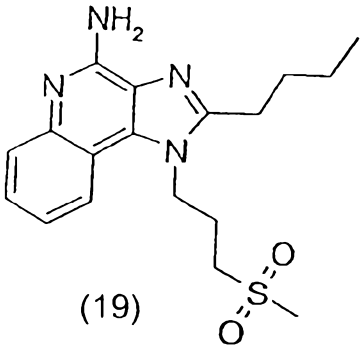
(16)



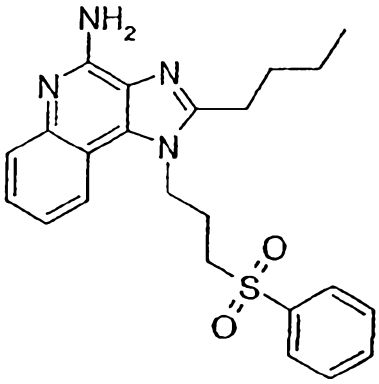
(17)



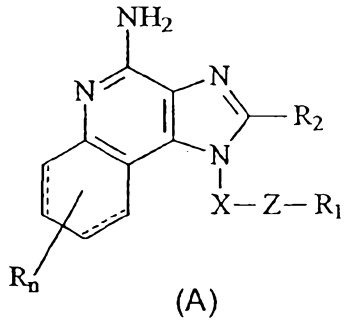
(18)



(19)



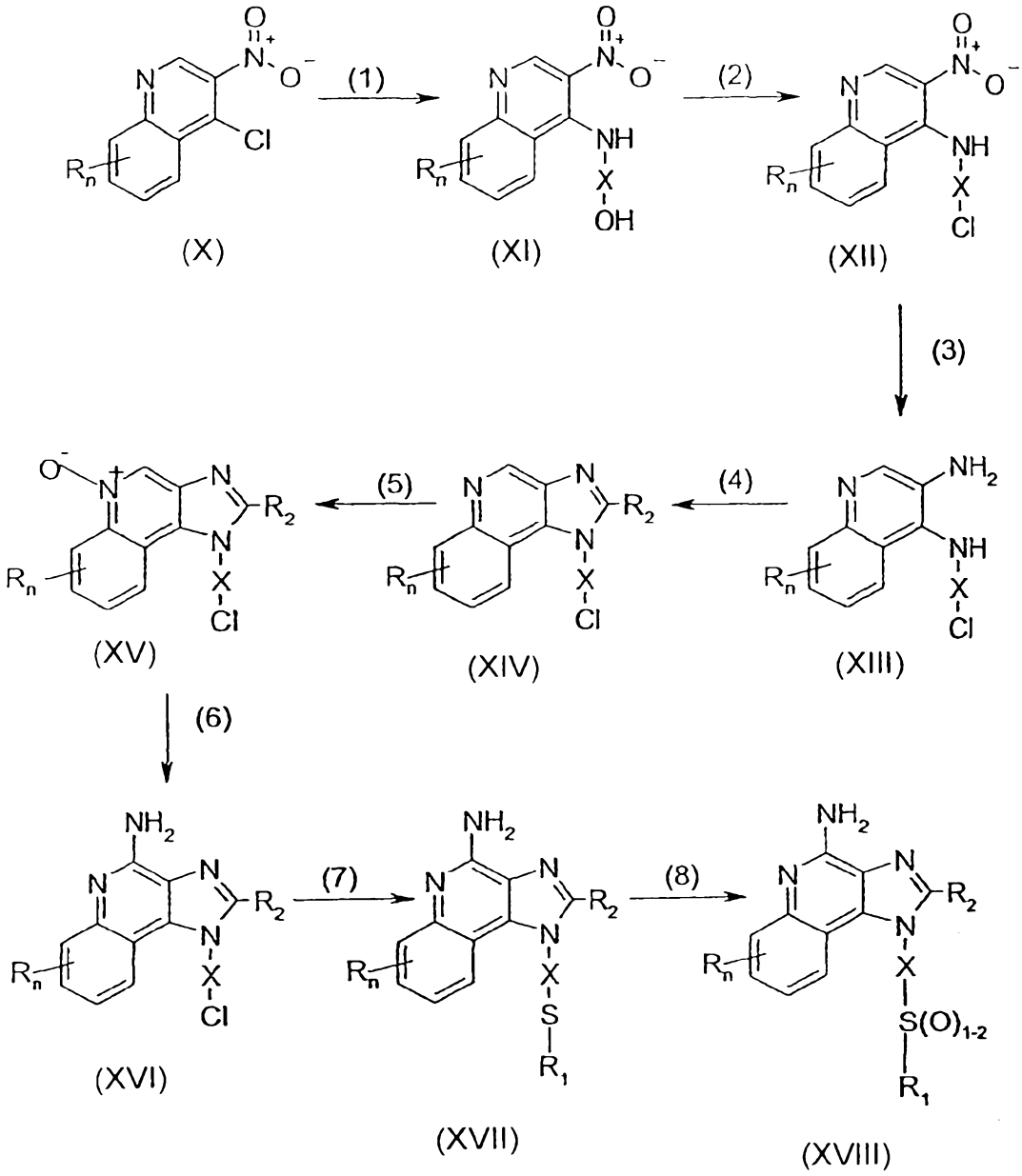
(20)



(A)

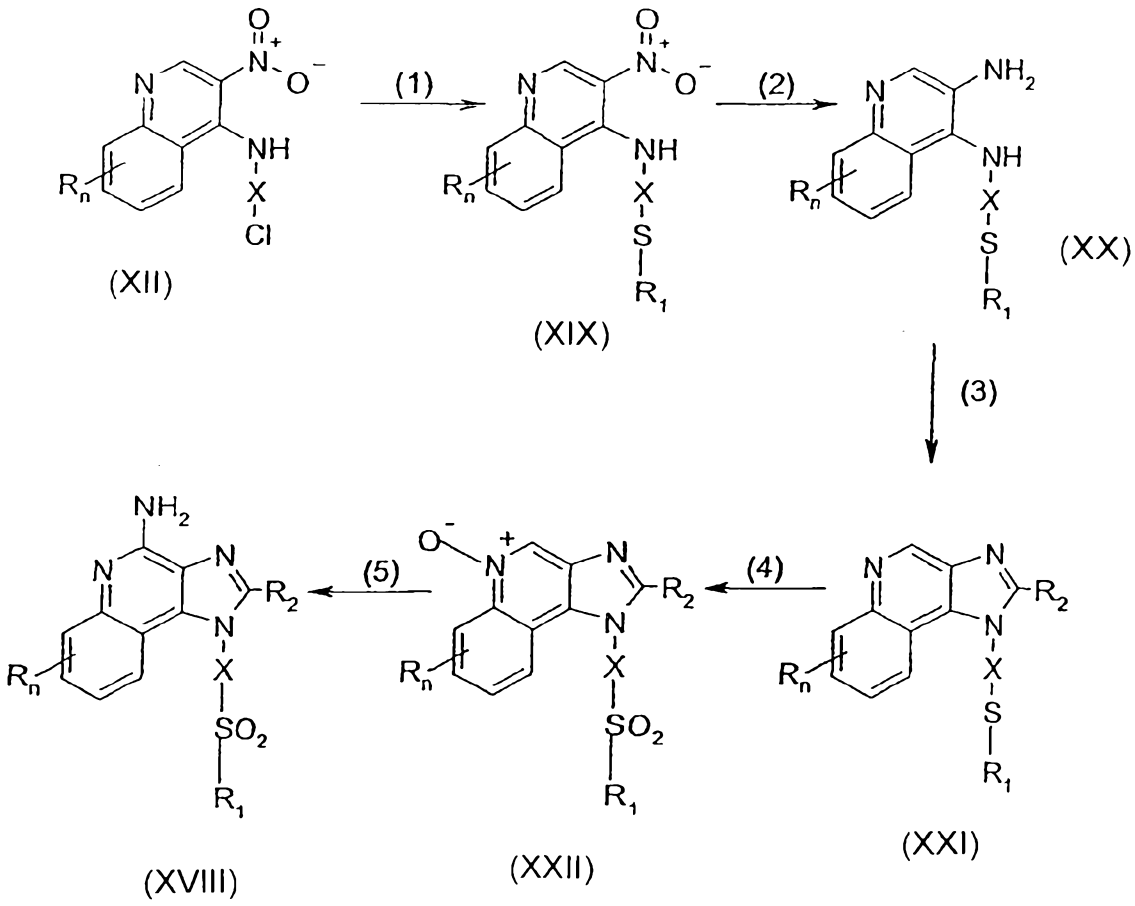
I. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



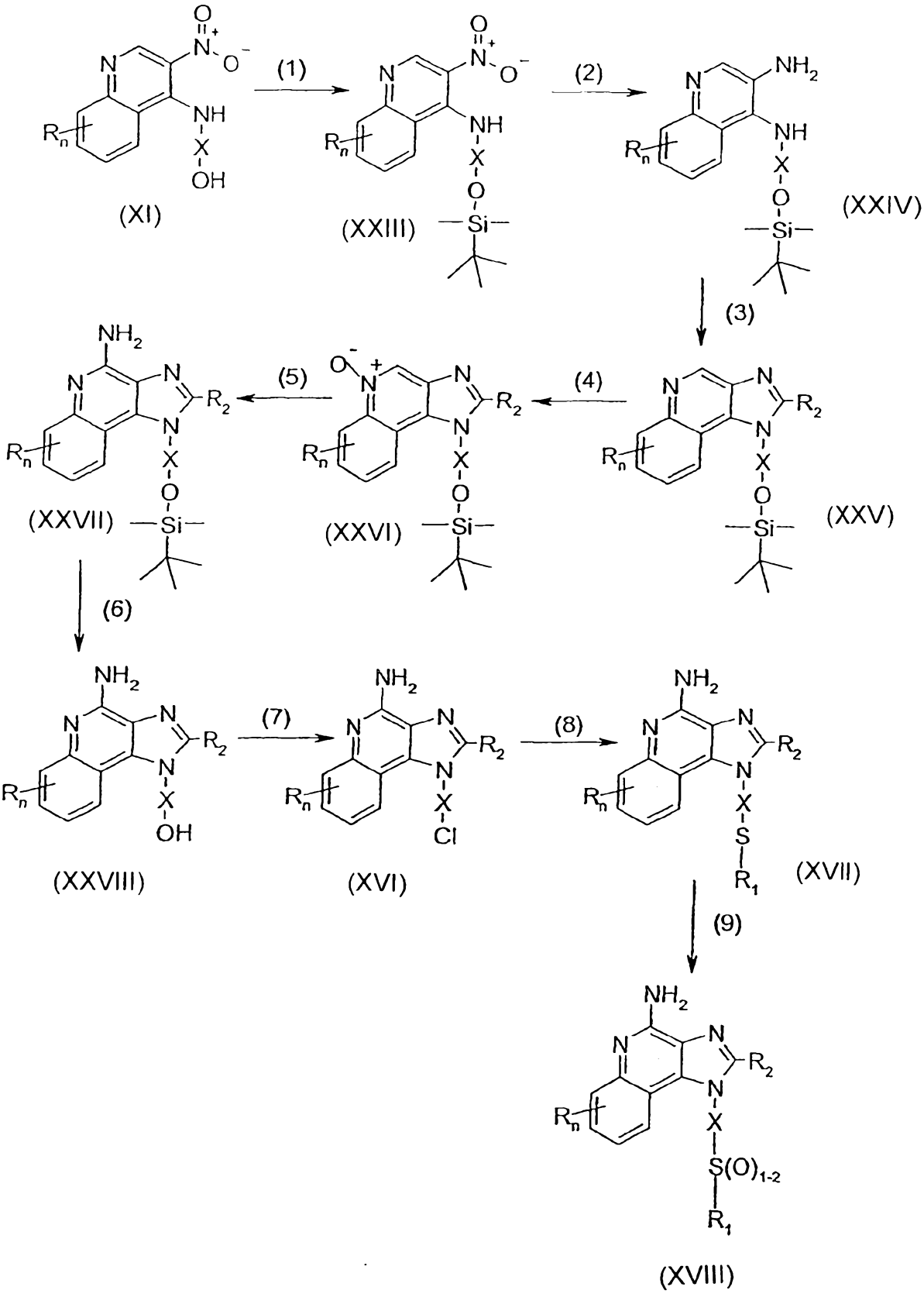
II. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



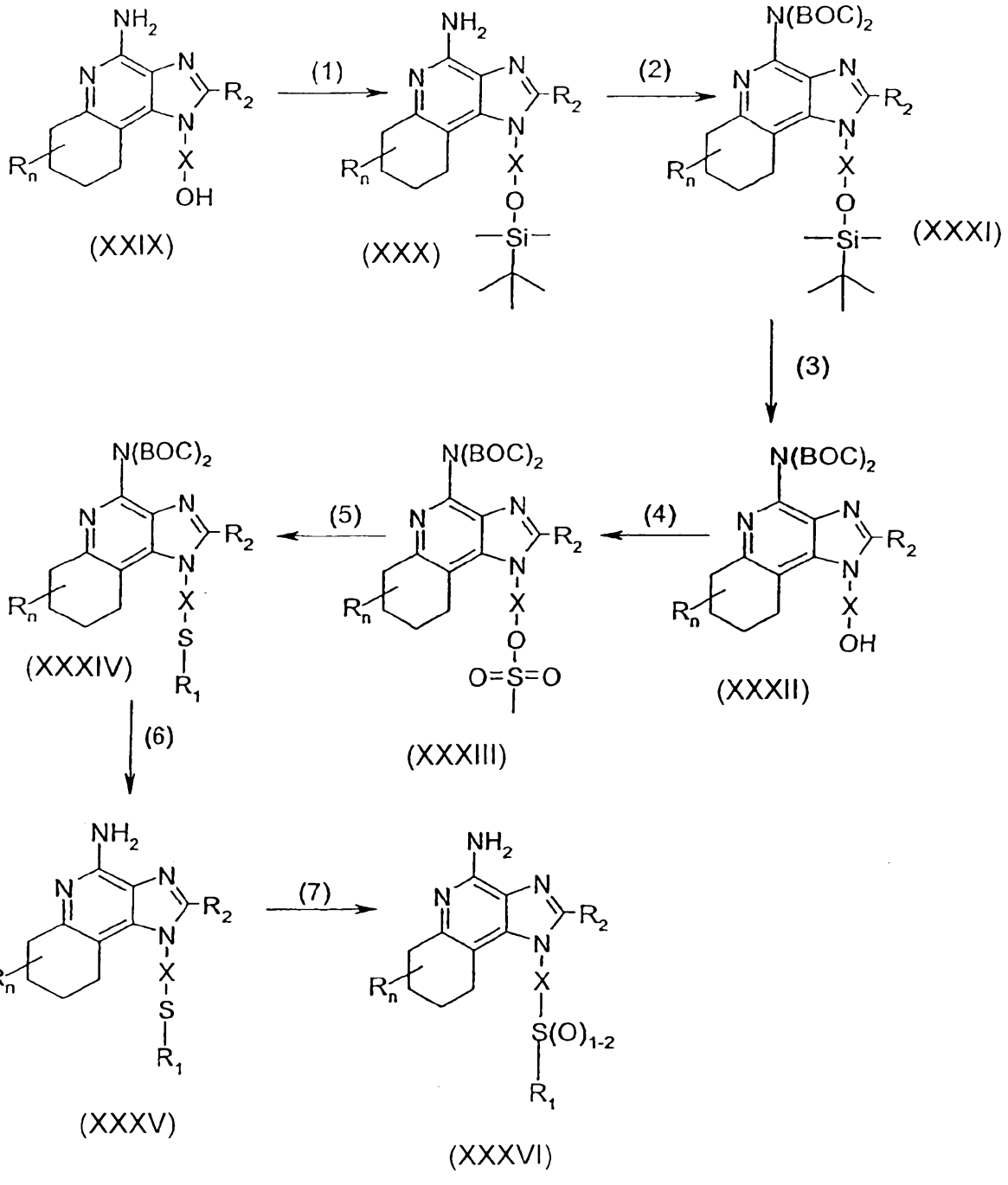
III. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY



IV. reakcióvázlat

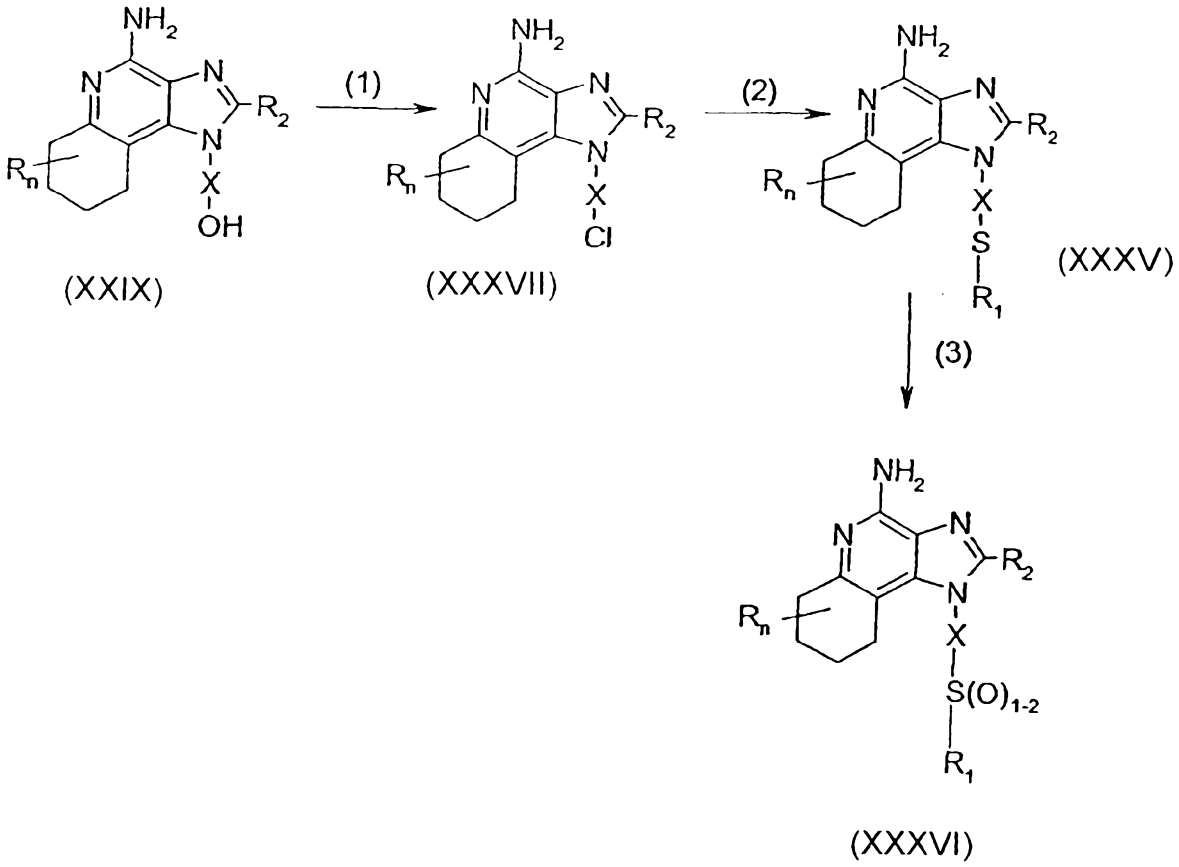
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(XXIX) (XXX) (XXXI) (XXXII) (XXXIII) (XXXIV) (XXXV) (XXXVI)

V. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(XXIX) (XXXVII) (XXXV)

(XXXVI)