

P0201664.J

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



A1

KARBAMIDDAL HELYETTESÍTETT IMIDAZOKINOLIN-SZÁRMAZÉKOK

KIVONAT

A találmány tárgyát az 1-helyzetben karbamid, tiokarbamid, acilkarbamid vagy szulfonilkarbamid funkciós csoportot tartalmazó imidazokinolin- és tetrahydroimidazokinolin-származékok és gyógyászati szempontból elfogadható sóik képezik, amelyek immunválasz módosítókként hasznosak. Ezek a vegyületek különféle citokinek bioszintézisének indukálására képesek, és különféle állapotok, köztük vírusfertőzések és daganatos (neoplasztikus) kórok kezelésére alkalmasak. A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

R_1 jelentése -alkil- NR_3 -CY- NR_5 -X- R_4 vagy -alkenil- NR_3 -CY- NR_5 -X- R_4 általános képletű csoport, ahol

Y jelentése =O vagy =S;

X jelentése vegyértékkötés, -CO- vagy -SO₂-;

minden R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport,

R_4 jelentése aril-, heteroaril-, heterogyűrűs-, alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített lehet;

R_5 jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy R_4 és R_5 együttesen 3-7 tagú heterogyűrűt vagy helyettesített heterogyűrűt alkotnak;

R_2 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, aril-, helyettesített aril-, heteroaril-, helyettesített heteroaril-, alkil-O-alkil-, alkil-O-alkenil-csoport és alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek egy vagy több helyettesítővel helyettesítettek;

n értéke 0-4, és

minden R helyettesítő egymástól függetlenül alkil-csoport, alkoxics csoport, halogénatom vagy trifluormetil-csoport.

P0201664

- 2 -

14000

A találmány tárgyát képezik továbbá az (Ia) és (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint eljárások citokin bioszintézis indukálására, vírusfertőzések kezelésére és daganatos megbetegedések kezelésére állatokban. Az (Ia) általános képletben R_1 jelentése -alkil- NR_3 - $COOR_4$ vagy -alkenil- NR_3 - $COOR_4$, R_2 , R_3 , R_4 , R és n jelentése az (I) általános képletre megadott.

felvezető és adagoló (I)

2002.05.01

P0201664

P 0 2 0 1 6 6 4 .

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



KARBAMIDDAL HELYETTESÍTETT IMIDAZOKINOLIN-SZÁRMAZÉKOK

A,

A találmány tárgyát az 1-helyzetben karbamid, tiokarbamid, acilkarbamid vagy szulfonilkarbamid funkciós csoportot tartalmazó imidazokinolin-származékok, ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint az 1-helyzetben karbamát funkciós csoportot tartalmazó imidazokinolin-származékokat tartalmazó gyógyászati készítmények képezik. A találmány tárgyát képezi továbbá a fenti vegyületek alkalmazása immunmodulátorként citokin bioszintézis állatokban való indukálására, valamint e vegyületek alkalmazása betegségek, köztük vírus- és neoplasztikus-betegségek kezelésére.

A találmány háttere

Az 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-gyűrűrendszerre vonatkozó első megbízható közleményben Backman és munkatársai [J. Org. Chem. 15, 1278-1284 (1950)] az 1-(6-metoxi-8-kinolil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin szintézisét írják le, amelynek malária elleni lehetséges alkalmazását ismertetik. A későbbiekben különböző helyettesített 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-származékok szintézisét ismertették. Például Jain és munkatársai [J. Med. Chem. 11, 87-92 (1968)] 1-[2-(4-piperidil)etil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolint szintetizáltak, amelyet görcsellenes és kardiovaszkuláris szerként tartottak alkalmazhatónak. Baranov és munkatársai [Chem. Abs. 85, 94362 (1976)] néhány 2-oxoimidazo[4,5-c]kinolin-származékot, Berenyi és munkatársai [J. Heterocyclic Chem. 18, 1537-1540 (1981)] bizonyos 2-oxoimidazo[4,5-c]kinolin-származékot ismertettek.

Később bizonyos 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminokat és 1- és 2-helyettesített származékaikat vírusellenes szerekként, hörgőtágítókként és immunmodulátorokként hasznosnak találtak. Ezek leírása többek között az U.S. 4 689 338, 4 698 348, 4 929 624, 5 037 986, 5 268 376, 5 346 905 és 5 389 640 számú

Tócsa

2002. MAI. 31

95767-3662-GÁ/mzs

szabadalmi leírásokban szerepel, amelyek mindegyikét referenciaként építjük leírásunkba.

Az imidozokinolin-gyűrűrendszerek iránt további érdeklődés áll fenn. Például az EP 894 797 számú szabadalmi leírásban olyan imidozokinolin-típusú vegyületeket ismertetnek, amelyek az 1-helyzetben amidot tartalmazó helyettesítőt hordoznak. E szabadalmi leírásban az a kitanítás szerepel, hogy a sorozat aktív vegyületeinek terminális amin helyettesítővel kell bírniuk, amely heterogyűrűbe épülhet be. Egy másik példa, a WO 00/09506 közzétételi számú PCT szabadalmi leírás, amelyben olyan imidazopiridin- és imidazokinolin-származékokat ismertetnek, amelyek az 1-helyzetben amid- vagy karbamid-tartalmú helyettesítőt hordoznak. Az itt hasznosként leírt vegyületek az 1-helyzetben olyan helyettesítőt hordoznak, amelyben az amid- vagy karbamid-nitrogén heterogyűrű részét képezi. Ezen próbálkozások ellenére, amelyek immunválasz módosítóként hasznos vegyületek azonosítására irányultak, továbbra is fennáll az igény olyan vegyületek iránt, amelyek citokin bioszintézis indukálása vagy más mechanizmus révén az immunválasz modulálására képesek.

A találmány összегzése

Olyan vegyületeket ismertünk fel, amelyek állatokban citokin bioszintézis indukálására képesek. Ennek megfelelően a találmány tárgyát az (I) általános képletű imidazokinolin- és tetrahydroimidazokinolin-származékok képezik, a képletben R_1 , R_2 , R és n jelentése a leírás későbbi részében szerepel. A találmány tárgyát képezik az (Ia) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is, amely vegyületek általános szerkezeti képlete az (I) általános képletű vegyületekre az előzőekben megadott.

Az (I) és (Ia) általános képletű vegyületek hasznosak immunválasz módosítókként annak a képességüknek folytán, hogy állatnak beadva citokin bioszintézist indukálnak és más módon modulálják az immunválaszt. Ez a fenti ve-

gyületeket számos különféle állapot, például vírusfertőzések és olyan tumorok kezelésére teszi alkalmassá, amely tumorok az immunválasz ilyen változására reagálnak.

A találmány tárgyát képezik továbbá az (I) vagy (Ia) általános képletű vegyületek terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyászati készítmények, citokin bioszintézis állatban való indukálásának módszere, állatok vírusfertőzésének kezelése és/vagy állatok neoplasztikus megbetegedésének kezelése az (I) vagy (Ia) általános képletű vegyület adagolásával.

Továbbá, a találmány tárgyát képezi a találmány szerinti vegyületek szintézise és e vegyületek szintézisének hasznos köztitermékei.

A találmány részletes leírása

Amint azt az előzőekben említettük bizonyos, állatokban citokin bioszintézist indukáló vegyületeket ismertünk fel. Ezek a vegyületek az (I) és (Ia) képlettel írhatók le. Az (I) általános képletben

R_1 jelentése -alkil- NR_3 -CY- NR_5 -X- R_4 vagy -alkenil- NR_3 -CY- NR_5 -X- R_4 általános képletű csoport, ahol

Y jelentése =O vagy =S;

X jelentése vegyértékkötés, -CO- vagy -SO₂-;

R_4 jelentése aril-, heteroaril-, heterogyűrűs-, alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített lehet, ahol a helyettesítők jelentése

- alkil-,
- alkenil-,
- aril-,
- heteroaril-,
- heterogyűrűs-,
- helyettesített aril-,
- helyettesített heteroaril-,

- helyettesített heterogyűrűs-,
- -O-alkil-,
- -O-(alkil)₀₋₁-aril-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített aril)-,
- -O-(alkil)₀₋₁-heteroaril-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heteroaril)-,
- -O-(alkil)₀₋₁-heterogyűrűs-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heterogyűrűs)-,
- -COOH-,
- -CO-O-alkil-,
- -CO-alkil-,
- -S(O)₀₋₂-alkil-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-aril-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-(helyettesített aril)-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-heteroaril-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heteroaril)-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-heterogyűrűs-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heterogyűrűs)-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃R₃,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-O-alkil-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-alkil-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-aril-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-(helyettesített aril)-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-heteroaril-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-(helyettesített heteroaril)-,
- -N₃ csoport,
- halogénatom,
- halogén(alkil)-,

- halogén(alkoxi)-,
- -CO-halogén(alkoxi)-,
- -NO₂,
- -CN,
- -OH és
- -SH csoport és az alkil-, alkenil- vagy heterogyűrűs csoportok ese-

tén oxocsoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha X jelentése vegyértékkötés, R₄ hidrogénatom jelentéssel is bírhat;

R₂ jelentése:

- hidrogénatom,
- alkil-,
- alkenil-,
- aril-,
- helyettesített aril-,
- heteroaril-,
- helyettesített heteroaril-,
- alkil-O-alkil-,
- alkil-O-alkenil-csoport és
- alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek az alábbi helyettesítők közül

eggyel vagy többel helyettesítettek:

- -OH,
- halogénatom,
- -N(R₃)₂,
- -CO-N(R₃)₂,
- -CO-(1-10 szénatomos alkil)-,
- -CO-O-(1-10 szénatomos alkil)-,
- -N₃,

- aril-,
- helyettesített aril-,
- heteroaril-,
- helyettesített heteroaril-,
- heterogyűrűs-,
- helyettesített heterogyűrűs-,
- -CO-aril-,
- -CO-(helyettesített aril)-,
- -CO-heteroaril- és
- -CO-(helyettesített heteroaril)- csoport;

minden R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport,

R_5 jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy R_4 és R_5 együttesen 3-7 tagú heterogyűrűt vagy helyettesített heterogyűrűt alkotnak;

n értéke 0-4 és

minden R helyettesítő egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-csoport, 1-10 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom és trifluormetil-csoport, valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói.

A találmány tárgyát képezik az (Ia) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóik terápiásan hatásos mennyiségét és gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények is, az (Ia) általános képletben

R_1 jelentése -alkil- NR_3 -CO-O- R_4 vagy -alkenil- NR_3 -CO-O- R_4 általános képletű csoport;

R_4 jelentése aril-, heteroaril-, heterogyűrűs-, alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozhat, ahol a helyettesítők jelentése

- alkil-,

- alkenil-,
- aril-,
- heteroaril-,
- heterogyűrűs-,
- helyettesített aril-,
- helyettesített heteroaril-,
- helyettesített heterogyűrűs-,
- -O-alkil-,
- -O-(alkil)₀₋₁-aril-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített aril)-,
- -O-(alkil)₀₋₁-heteroaril-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heteroaril)-,
- -O-(alkil)₀₋₁-heterogyűrűs-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heterogyűrűs)-,
- -COOH-,
- -CO-O-alkil-,
- -CO-alkil-,
- -S(O)₀₋₂-alkil-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-aril-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-(helyettesített aril)-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-heteroaril-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heteroaril)-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-heterogyűrűs-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heterogyűrűs)-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃R₃-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-O-alkil-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-alkil-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-aril-,

- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-(helyettesített aril)-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-heteroaril-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-(helyettesített heteroaril)-,
- -N₃ csoport,
- halogénatom,
- halogén(alkil)-,
- halogén(alkoxi)-,
- -CO-halogén(alkoxi)-,
- -NO₂,
- -CN,
- -OH és
- -SH csoport, és az alkil-, alkenil- vagy heterogyűrűs csoportok

esetén oxocsoport;

R₂ jelentése:

- hidrogénatom,
- alkil-,
- alkenil-,
- aril-,
- helyettesített aril-,
- heteroaril-,
- helyettesített heteroaril-,
- alkil-O-alkil-,
- alkil-O-alkenil-csoport és
- alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek az alábbi helyettesítők közül

eggyel vagy többel helyettesítettek:

- -OH,
- halogénatom,
- -N(R₃)₂,

- $\text{-CO-N(R}_3\text{)}_2$,
- $\text{-CO-(1-10 szénatomos alkil)-}$,
- $\text{-CO-O-(1-10 szénatomos alkil)-}$,
- -N_3 ,
- aril-,
- helyettesített aril-,
- heteroaril-,
- helyettesített heteroaril-,
- heterogyűrűs-,
- helyettesített heterogyűrűs-,
- -CO-aril- ,
- $\text{-CO-(helyettesített aril)-}$,
- -CO-heteroaril- és
- $\text{-CO-(helyettesített heteroaril)-}$ csoport;

minden R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport,

n értéke 0-4 és

minden R helyettesítő egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkilcsoport, 1-10 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom vagy trifluormetil-csoport, valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói.

A vegyületek előállítása

A találmány szerinti imidazokinolin-származékok az I reakcióvázlat szerint állíthatók elő, a képletekben R , R_1 , R_2 és n jelentése az előzőekben megadott.

Az I. reakcióvázlat (1) lépésében egy (II) általános képletű 4-klór-3-nitrokinolin-származékot reagáltatunk R_1NH_2 általános képletű aminnal – a képletben R_1 jelentése az előzőekben megadott, így a (III) általános képletű 3-nitrokinolin-4-amin-származékot nyerjük. A reakciót végrehajthatjuk úgy, hogy a (II) általános képletű vegyület megfelelő oldószerben, például kloroformban

vagy diklórmétánban készült oldatához adagoljuk az amint, adott esetben az elegyet melegíthetjük. Számos (II) általános képletű kinolin ismert vegyület (lásd például az US. 4 689 338 számú szabadalmi leírásban és az ott hivatkozott referenciákban).

Az I. reakcióvázlat (2) lépésében a kapott (III) általános képletű 3-nitrokinolin-4-amin-származékot redukáljuk a (IV) általános képletű kinolin-3,4-diamin-származékká. A redukálást előnyösen szokásos heterogén hidrogénező katalizátor, például szénhordozós platina vagy szénhordozós palládium alkalmazásával végezzük. A reagáltatást célszerűen Parr berendezésben, megfelelő oldószerben, például izopropil-alkoholban vagy toluolban végezzük.

Az I. reakcióvázlat (3) lépésében a kapott (IV) általános képletű kinolin-3,4-diamin-származékot karbonsavval vagy ekvivalensével reagáltatjuk, így az (V) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-származékot nyerjük. A karbonsav megfelelő ekvivalensei körébe tartoznak a sav-halogenidek, ortoészterek és 1,1-dialkoxialkil-alkanoátok. A karbonsavat vagy ekvivalensét úgy választjuk meg, hogy az (V) általános képletű vegyületbe ezzel a kívánt R_2 helyettesítőt vigyük be. Például, az olyan vegyületek előállítására, amelyekben R_2 jelentése hidrogénatom trietil-ortoformiátot, az olyanok előállítására, amelyekben R_2 jelentése metilcsoport trietil-ortoacetátot alkalmazunk. A reagáltatást végezhetjük oldószer nélkül vagy inert oldószerben, például toluolban. A reagáltatás elegendő melegítéssel végezzük ahhoz, hogy a reakció melléktermékeként képződött alkoholt vagy vizet lehajtsuk.

Az I. reakcióvázlat (4) lépésében a kapott 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-származékot az N-oxidok képzésére képes szokásos oxidálószer alkalmazásával (VI) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxiddá oxidáljuk. Az előnyös reakciókörülmények közé tartozik az (V) általános képletű vegyület kloroformban készült oldatának 3-klórperoxibenzoessavval környezeti hőmérsékleten és nyomáson végzett reagáltatása.



Az I. reakcióvázlat (5) lépésében a kapott (VI) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot amináljuk, így az (I) általános képletű vegyületek egy alcsoportját képező (VII) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin-származékot nyerjük. A reakcióvázlat (5) lépésében (i) a (VI) általános képletű vegyületet acilezőszerrel reagáltatjuk, majd (ii) a kapott reakcióterméket aminálószerrel reagáltatjuk. Az (5) lépés (i) részében a (VI) általános képletű N-oxidot acilezőszerrel reagáltatjuk. A megfelelő acilezőszerek körébe tartoznak alkil- vagy arilszulfonil-kloridok (például benzolszulfonil-klorid, metánszulfonil-klorid, p-toluolszulfonil-klorid). Előnyösek az arilszulfonil-kloridok. Legelőnyösebb a p-toluolszulfonil-klorid. Az (5) lépés (ii) része az (i) lépés termékének feleslegben lévő aminálószerrel való reagáltatását foglalja magában. A megfelelő aminálószerek körébe tartoznak az ammónia (például ammónium-hidroxid formájában) és az ammóniumsók (például az ammónium-karbonát, ammónium-hidrogénkarbonát és ammónium-foszfát). Előnyös az ammónium-hidroxid. A reagáltatást előnyösen úgy végezzük, hogy a (VI) általános képletű N-oxidot inert oldószerben, például diklórmétánban oldjuk, és az oldathoz hozzáadjuk az aminálószert, majd lassan beadagoljuk az acilezőszert. A terméket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját szokásos eljárásokkal különíthetjük el.

Más módon az (5) lépést végrehajthatjuk úgy, hogy (i) egy (VI) általános képletű N-oxidot izocianáttal reagáltatunk, majd (ii) a kapott terméket hidrolizáljuk. Az (i) rész az N-oxid izocianáttal való reagáltatását foglalja magában, amelyben az izocianátocsoport a karbonilcsoporthoz kötődik. Az előnyös izocianátok körébe tartoznak a triklóracetil-izocianát és az aroil-izocianátok, például a benzoil-izocianát. Az izocianát N-oxiddal való reagáltatását lényegében vízmentes körülmények között végezzük az izocianátnak az N-oxid inert oldószerben, például kloroformban vagy diklórmétánban készült oldatához való adagolásával. A (ii) rész az (i) rész termékének hidrolízisét foglalja magában. A hidrolízist szokásos módszerekkel végezhetjük, például víz vagy rövid szénlán-

cú alkanol jelenlétében, adott esetben katalizátor, például alkálifém-hidroxid vagy rövid szénláncú alkoxid jelenlétében való melegítéssel.

Azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyek R_1 helyettesítője karbamidot vagy tiokarbamidot tartalmaz, előállíthatjuk a II reakcióvázlat szerint is – a képletekben R , R_2 , R_4 és n jelentése az előzőekben megadott, Y jelentése -O- vagy -S- és m egész szám, amelynek értéke 1-20.

A II. reakcióvázlat szerint egy (VIII) általános képletű aminoalkil-csoporttal helyettesített 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin-származékot (IX) általános képletű izocianáttal vagy tioizocianáttal reagáltatunk, így az (I) általános képletű vegyületek alcsoportját képező (X) általános képletű vegyületet nyerjük. A reagáltatást végezhetjük oly módon, hogy a (tio)izocianát megfelelő oldószerben, például diklórmétánban készült oldatát, adott esetben csökkentett hőmérsékleten, a (VIII) általános képletű vegyület oldatához adjuk. Számos (VIII) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin-származék ismert [lásd például az US. 6 069 149 számú szabadalmi leírásban (Nanba)]; mások egyszerűen előállíthatók ismert szintézis eljárásokkal. Számos (IX) általános képletű izocianát és tioizocianát kereskedelmi forgalomban beszerezhető, mások könnyen előállíthatók ismert szintézis eljárásokkal. A terméket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját szokásos eljárásokkal különíthetjük el.

Azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyek R_1 helyettesítője karbamidot tartalmaz, előállíthatjuk a III. reakcióvázlatban bemutatott módon is – a képletekben R , R_2 , R_4 , R_5 és n jelentése az előzőekben megadott, m egész szám, amelynek értéke 1-20.

A III. reakcióvázlat szerint (VIII) általános képletű aminoalkil-csoporttal helyettesített 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin-származékot (XI) általános képletű karbamoil-klorid-származékkal reagáltatunk, így az (I) általános képletű vegyületek egy alcsoportját képező (XII) általános képletű vegyületet nyerjük. A reagáltatást végezhetjük oly módon, hogy a karbamoil-klorid megfelelő oldó-



szerben, például piridinben készült oldatát szobahőmérsékleten hozzáadjuk a (VIII) általános képletű vegyület oldatához. Bizonyos (XI) általános képletű karbamoil-klorid-származékok kereskedelmi forgalomban beszerezhetők, mások ismert szintézis eljárásokkal könnyen előállíthatók. A terméket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját szokásos eljárásokkal különíthetjük el.

Azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyek R_1 helyettesítője karbamátot tartalmaz, előállíthatjuk a IV. reakcióvázlat szerint is – a képletekben R , R_2 , R_4 , n és m jelentése az előzőekben megadott. A IV. reakcióvázlat szerint (VIII) általános képletű aminoalkil-csoporttal helyettesített 1H-imidazo-[4,5-c]kinolin-4-amin-származékot (XIII) általános képletű klórformiát-származékkal reagáltatunk, így az (Ia) általános képletű vegyületek alcsoportját képező (XIV) általános képletű vegyületet nyerünk. A reagáltatást végezhetjük oly módon, hogy a klórformiát megfelelő oldószerben, például diklórmétánban vagy piridinben készült oldatát, adott esetben csökkentett hőmérsékleten, a (VIII) általános képletű vegyület oldatához adjuk. Számos (XIII) általános képletű klórformiát kereskedelmi forgalomban beszerezhető, mások ismert szintézis eljárásokkal könnyen előállíthatók. A terméket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját szokásos eljárásokkal különíthetjük el.

Azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyek R_1 helyettesítője acil-karbamidot tartalmaz, előállíthatjuk az V. reakcióvázlat szerint is – a képletekben R , R_2 , R_4 , n és m jelentése az előzőekben megadott.

Az V. reakcióvázlat szerint (VIII) általános képletű aminoalkil-csoporttal helyettesített 1H-imidazo-[4,5-c]kinolin-4-amin-származékot (XV) általános képletű acil-izocianát-származékkal reagáltatunk, így az (I) általános képletű vegyületek alcsoportját képező (XVI) általános képletű vegyületet nyerünk. A reagáltatást végezhetjük oly módon, hogy az acil-izocianát megfelelő oldószerben, például diklórmétánban készült oldatát csökkentett hőmérsékleten a (VIII) általános képletű vegyület oldatához adjuk. Bizonyos (XV) általános képletű



acil-izocianát-származékok kereskedelmi forgalomban beszerezhetőek, mások ismert szintézis eljárásokkal könnyen előállíthatóak. A terméket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját szokásos eljárásokkal különíthetjük el.

Azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyek R_1 helyettesítője szulfonil-karbamidot tartalmaz, előállíthatjuk a VI. reakcióvázlat szerint is – a képletekben R , R_2 , R_4 , n és m jelentése az előzőekben megadott.

A VI. reakcióvázlat szerint (VIII) általános képletű aminoalkil-csoporttal helyettesített 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin-származékot (XVII) általános képletű szulfonil-izocianát-származékkal reagáltatunk, így az (I) általános képletű vegyületek alcsoportját képező (XVIII) általános képletű vegyületet nyerünk. A reagáltatást végezhetjük oly módon, hogy a szulfonil-izocianát-származék megfelelő oldószerben, például diklórmétánban készült oldatát adott esetben csökkentett hőmérsékleten a (VIII) általános képletű vegyület oldatához adjuk. Bizonyos (XVII) általános képletű szulfonil-izocianát-származékok a kereskedelmi forgalomban beszerezhetőek, mások ismert szintézis eljárásokkal könnyen előállíthatóak. A terméket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját szokásos eljárásokkal különíthetjük el.

A találmány szerinti tetrahydroimidazokinolin-származékok a VII. reakcióvázlat szerint állíthatók elő – képletekben R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X , Y és m jelentése az előzőekben megadott.

A VII. reakcióvázlat (1) lépésében (XIX) általános képletű aminoalkil-csoporttal helyettesített 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin-származékot redukálunk (XX) általános képletű aminoalkil-csoporttal helyettesített 6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin-származékká. A redukálást előnyösen a (XIX) általános képletű vegyület trifluorecetsavban való szuszpendálásával vagy oldásával, katalitikus mennyiségű platina(IV)-oxid adagolásával, és az elegy hidrogéngáz nyomás alá való helyezésével végezzük. A reagáltatást cél-

szerűen Parr berendezésben végezzük. A terméket vagy sóját szokásos eljárásokkal különíthetjük el.

A VII. reakcióvázlat (2) lépését a II., III., IV., V. és VI. reakcióvázlatokban bemutatott módon végezhetjük el, az (I) általános képletű vegyületek alcsoportját képező (XXI) általános képletű vegyületet nyerünk.

A találmány szerinti tetrahydroimidazokinolin-származékokat előállíthatjuk a VIII. reakcióvázlat szerint is – a képletben R, R₂, R₃, R₄, R₅, X, Y, n és m jelentése az előzőekben megadott.

A VIII. reakcióvázlat (1) lépésében a (XXII) általános képletű 6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-terc-butylkarbamátot hidrolizáljuk (XXIII) általános képletű aminoalkil-csoporttal helyettesített 6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo-[4,5-c]kinolin-4-amin-származékká. A reagáltatást végezhetjük a (XXII) általános képletű vegyület trifluorecetsav és acetonitril elegyében való oldásával és az elegy szobahőmérsékleten való keverésével. Más módon, a (XXII) általános képletű vegyületet híg hidrogén-kloriddal elegyíthetjük, és gőzfürdőben melegíthetjük. A (XXII) általános képletű tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]kinolinil-(terc-butyl)karbamátok az US. 5 352 784 számú szabadalmi leírásban (Nikolaides) bemutatott szintézis eljárással állíthatók elő. A terméket vagy sóját szokásos eljárásokkal különíthetjük el.

A VIII. reakcióvázlat (2) lépését a II., III., IV., V. és VI. reakcióvázlatokban bemutatott módon hajthatjuk végre, az (I) általános képletű vegyületek alcsoportját képező (XXIV) általános képletű vegyületeket nyerjük.

Az (I) általános képletű vegyületek némelyike egyszerűen előállítható más (I) általános képletű vegyületekből. Például az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R₄ klóralkilcsoportot tartalmaz, reagáltathatók aminnal, így az olyan megfelelő vegyületet nyerjük, amelyben az R₄ helyettesítő jelentése szekunder vagy terciér aminocsoporttal helyettesített helyettesítő; az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek R₄ helyettesítője nitrocsoportot tartal-

maz, redukálhatók a megfelelő primer amint tartalmazó R_4 helyettesítőt tartalmazó vegyületté.

Az „alkil”, „alkenil”, „alkinil” csoport megjelöléseken és az összetételekben előtagként szereplő „alk” megjelölésen mind egyenes, mind elágazó láncú csoportokat, továbbá gyűrűs csoportokat, azaz cikloalkil- és cikloalkenilcsoportokat is értünk. Ha más megjelölés nem szerepel ezek a csoportok 1-20 szénatomosak, az alkenil- és alkinilcsoportok 2-20 szénatomosak. Előnyös csoportok az összesen legfeljebb 10 szénatomot tartalmazóak. A gyűrűs csoportok lehetnek monociklusosak vagy policiklusosak, előnyösen 3-10 gyűrű-szénatomot tartalmaznak. A gyűrűs csoportok példáulként említjük a ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil- és adamantilcsoportot.

A „halogénalkil” megjelölésen egy vagy több halogénatommal helyettesített csoportokat értünk, beleértve az olyan csoportokat is, amelyek minden hozzáférhető hidrogénatomját halogénatom helyettesíti. A fentiek vonatkoznak az olyan csoportokra is, amelyek a „halogénalk” előtaggal bírnak. A megfelelő halogénalkil-csoportok példái körében említjük a klórmetil-, trifluormetil- és hasonló csoportokat.

Az „aril” megjelölésen karbociklusos aromás gyűrűket vagy gyűrűrendszereket értünk. Az arilcsoportok példái körében említjük a fenil-, naftil-, bifenil-, fluorenil- és indenilcsoportot. A „heteroaril” megjelölés olyan aromás gyűrűket vagy gyűrűrendszereket jelöl, amelyek legalább egy gyűrű-heteroatomot (például oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot) tartalmaznak. A megfelelő heteroarilcsoportok körébe tartoznak a furil-, tienil-, piridil-, kinolil-, tetrazolil-, imidazo-, pirazolo-, oxazolo- és tiazolocsoportok és hasonlóak.

A „heterogyűrűs” megjelölésen olyan nem-aromás gyűrűket és gyűrűrendszereket értünk, amelyek legalább egy gyűrű-heteroatomot (például oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot) tartalmaznak. A heterogyűrűs csoportok körébe



tartoznak például a pirrolidinil-, tetrahydrofuranil-, morfolinil-, tiomorfolinil-, piperidinil-, piperazinil-, tiazolidinil- és imidazolidinilcsoport és hasonlóak.

Ha más megjelölés nem szerepel a „helyettesített aril”, „helyettesített heteroaril” és „helyettesített heterogyűrűs” megjelölések azt jelzik, hogy a kérdéses gyűrűk vagy gyűrűrendszerek egy vagy több helyettesítőt hordoznak, amelyek jelentése egymástól függetlenül alkil-, alkoxi-, alkiltio-, hidroxil-, halogénalkil-, halogénalkilkarbonil-, halogénalkoxi- (például trifluormetoxi-), nitro-, alkilkarbonil-, alkenilkarbonil-, arilkarbonil-, heteroarilkarbonil-, aril-, arilalkil-, heteroaril-, heteroarilalkil-, heterogyűrűs-, heterogyűrűsalkil-, nitril-, alkoxikarbonil-, alkanoiloxi-, alkanoiltio-csoport és/vagy halogénatom, és a heterogyűrűs csoportok esetén oxocsoport.

A találmány szerinti vegyületek szerkezeti képletében bizonyos kötések szaggatott vonalakkal jelölünk. Ez azt jelenti, hogy a szaggatott vonallal jelölt kötés jelen van vagy hiányozhat is. Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek imidazokinolin-származékok vagy tetrahydroimidazokinolin-származékok lehetnek.

A találmány magában foglalja az előzőekben ismertetett vegyületek minden gyógyászati szempontból elfogadható formáját, beleértve ebbe a vegyületek izomerjeit, például diasztereomerjeit és enantiomerjeit, sóit, szolvátjait, polimorfjait és hasonlókat.

Gyógyászati készítmények és biológiai aktivitás

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a találmány szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét és gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot tartalmaznak.

A „terápiásan hatásos mennyiség” megjelölésen a vegyületnek azt a mennyiségét értjük, amely a terápiás hatás kiváltásához elegendő, például citokin indukáláshoz, tumorellenes és/vagy vírusellenes aktivitás kifejtéséhez. Bár a találmány szerinti gyógyászati készítményben alkalmazott hatóanyag

pontos mennyisége szakember számára ismert tényezőktől függően változó, így a vegyület fizikai és kémiai természetétől, a hordozóanyag természetétől a kívánt adagolási rendtől függő, a találmány szerinti készítményeknek elegendő hatóanyagot kell tartalmazniuk ahhoz, hogy a kezelendő lénynek testtömeg kg-onként mintegy 100 ng - 50 mg, előnyösen mintegy 10 µg - 5 mg vegyületet biztosítsanak. Bármely szokásos dózisforma alkalmazható, például tabletták, szögletes tabletták, parenterális készítmények, szirupok, krémek, kenőcsök, aeroszol készítmények, transzdermális tapaszok, nyálkahártyán át ható tapaszok, stb.

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

A találmány szerinti vegyületek az alábbiakban ismertetésre kerülő tesztek szerint végrehajtott vizsgálatokban bizonyos citokinek termelését indukálónak bizonyultak. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a találmány szerinti vegyületek hasznosak immunválasz-módosítókként, amelyek számos különböző módon képesek az immunválasz modulálására, és így hasznosak különböző rendellenességek kezelésében.

A találmány szerinti vegyületek adagolásával indukálható citokinek általában magukban foglalják az interferont (IFN) és/vagy α -tumor-nekrózis faktort (TNF- α), valamint bizonyos interleukineket (IL). Azon citokinek közé, amelyek bioszintézise a találmány szerinti vegyületekkel indukálható beletartoznak az IFN- α , TNF- α , IL-1, 6, 10 és 12, valamint számos további citokin. Más hatásaik között a citokinek gátolják a vírustermelést és a tumorsejtek szaporodását, ezáltal a találmány szerinti vegyületek tumorok és vírusfertőzések kezelésére hasznosak.



A citokin termelés indukálásának képességén túlmenően a találmány szerinti vegyületek más szempontok szerint is hatnak a veleszületett immunválaszra. Például a természetes ölösejtek aktivitása stimulálható, amely hatás a citokin indukálás következménye lehet. A találmány szerinti vegyületek a makrofágokat is aktiválhatják, ami viszont a nitrogén-oxid kiválasztást és további citokinek termelését stimulálja. Továbbá, a találmány szerinti vegyületek a B-limfociták proliferációját és differenciálódását válthatják ki.

A találmány szerinti vegyületek hatással bírnak a szerzett immunválaszra is. Például, bár nem hisszük, hogy bármiféle közvetlen hatással bírnának a T sejtekre vagy közvetlenül indukálnák a T sejt citokineket, a találmány szerinti vegyületek adagolásakor közvetetten indukálódik az 1 típusú T helper (Th1) citokin IFN- γ termelése, és a 2 típusú T helper (Th2) citokin IL-4, IL-5 és IL-13 termelése gátlódik. Ez az aktivitás azt jelenti, hogy a találmány szerinti vegyületek hasznosak az olyan betegségek kezelésére, amelyeknél a Th1 válasz erősítése és/vagy a Th2 válasz visszaszorítása kívánatos. Figyelembe véve a találmány szerinti (Ia) általános képletű vegyületeknek azt a képességét, hogy a Th2 immunválaszt gátolják, a találmány szerinti vegyületek várhatóan hasznosak az olyan állapotok kezelésénél, amelyek a Th2 válasz túlzott stimulálásával kapcsolatosak, mint az atopiás betegségek, például atopiás dermatitisz, asztma, allergia, allergiás nátha, szisztémás lupusz eritematózus; továbbá sejt által közvetített immunitáshoz vakcina adjuvánsként és lehetségesen kiújuló gombás megbetegedések, periodontitisz és klamidia kezelésére.

A találmány szerinti vegyületeket immunválasz-módosító hatásuk a különféle állapotok széles körének kezelésében teszi hasznossá. Azon képességük alapján, hogy citokinek, például IFN- α és/vagy TNF- α és IL-12 termelését indukálják, a találmány szerinti vegyületek különösen hasznosak vírusfertőzések és tumorok kezelésénél. Immunmoduláló hatásuk azt a feltételezést kelti, hogy a találmány szerinti vegyületek hasznosak olyan betegségek kezelésében



– a korlátozás szándéka nélkül –, mint a vírusos megbetegedések, köztük genitális szemölcsök, közönséges szemölcsök, talpon lévő szemölcsök, hepatitisz B, hepatitisz C, I típusú és II típusú herpesz simplex, fertőző szemölcs, HIV, CMV, VZV, hámszövet kóros képződményei, mint például a nyaki hámszövet kóros szövetképződménye, humán papillomavírus (HPV) és ezzel kapcsolatos kóros szövetképződmények (daganatok); gombás betegségek, például candida, aspergillus és cryptococcus meningitisz; daganatképződéses (neopláziás) betegségek, például alapsejtes karcinóma, hajassejtes leukémia, Kaposi szarkóma, vesesejtes karcinóma, pikkelysejtes karcinóma, mielógén (csontvelői) leukémia, mielóma multiplex, melanóma, nem-Hodgkin limfóma, bőr T-sejt limfóma és más rákos megbetegedések, parazitás betegségek, például hús-pneumocisztisz, kriptosporidiózis, hisztoplasmózis, toxoplasmózis, tripanoszómás fertőzés és leishmaniázis; továbbá bakteriális fertőzések, például tuberkulózis és madarak mikobaktérium fertőzése. További, a találmány szerinti vegyületekkel kezelhető kóros állapotok és körülmények közé tartozik az ekcéma; eozinofília, esszenciális trombocitémia, lepra, szklerózis multiplex, Ommen szindróma, diszkoid lupusz, Bowen kór, Bowenoid papulózis és sebgyógyulás fokozása vagy stimulálása, beleértve a krónikus sebeket is.

Fentieknek megfelelően a találmány módszert nyújt citokinek bioszintézisének állatokban való indukálására, ami abban áll, hogy az állatnak az (Ia) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adjuk be. A citokin bioszintézis kiváltására hatásos a vegyületnek az a mennyisége, amely elég ahhoz, hogy egy vagy több sejttípust, például monocitákat, makrofágokat, dendrites sejteket és B-sejteket egy vagy több citokin, például IFN- α , TNF- α , IL-1, 6, 10 és 12 olyan mennyiségének termelésére bírja, amely az ilyen citokinek alapszintjéhez képest megnövekedett. A pontos mennyiség szakember számára ismert tényezőktől függően változó, de a kívánt dózis mintegy 100 ng/kg és mintegy 50 mg/kg közötti, előnyösen mintegy 10 μ g/kg és mintegy 5 mg/kg közötti. A talál-



mány módszert nyújt vírusfertőzések állatban való kezelésére is, ami abban áll, hogy az állatnak az (Ia) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk. A vírusfertőzések kezelésére hatásos mennyiségen azt a mennyiséget értjük, amely a vírusfertőzés egy vagy több manifesztálódásának, például a vírusbántalomnak, a vírusterhelésnek, a vírustermelés sebességének és a mortalitásnak a kezeletlen kontroll állatokéhoz való csökkenését okozza. A pontos mennyiség szakember számára ismert tényezőktől függően változó, de a kívánt dózis 100 ng/kg és mintegy 50 mg/kg közötti, előnyösen mintegy 10 µg/kg és mintegy 5 mg/kg közötti. A daganatos állapotok kezelésére hatásos mennyiség az a mennyiség, amely a tumor méretének vagy a tumoros helyek számának csökkenését okozza. A pontos mennyiséget itt is szakember számára ismert tényezők befolyásolják, de a kívánt dózis mintegy 100 mg/kg és mintegy 50 mg/kg közötti, előnyösen mintegy 10 mg/kg és mintegy 5 mg/kg közötti.

A következőkben a találmányt példákban mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül.

1. Példa

(Terc-butil)-N-[2-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)etil]karbamát
[(1) képletű vegyület]

A lépés

55,0 g, 0,34 mól terc-butil-N-(2-aminoetil)karbamát 500 ml vízmentes diklórmétánban készült oldatához 66,8 g, 0,33 mól trietilamint adunk. Az elegyhez lassan hozzáadunk 68,2 g, 0,33 mól klór-3-nitrokinolint, exoterm reakció játszódik le. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, a kapott csapadékot szűrjük, sárga, szilárd terméket nyerünk. A szűrletet vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot hexánnal vesszük fel, és szűrjük, így további terméket kapunk sárga, szilárd anyag formájában. A két hozamot egyesítve 101 g (terc-butil)-N-[2-(3-



-nitrokinolin-4-il)aminoetil]karbamátot nyerünk sárga, szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 157-158 °C.

B lépés

100 g, 0,30 mól (terc-butil)-N-[2-(3-nitrokinolin-4-il)aminoetil]karbamát 500 ml toluolban készült szuszpenziójához 1 g 10 % fémtartalmú szénhordozós platinát és 2 g nátrium-szulfátot adunk. Az elegyet Parr berendezésben szobahőmérsékleten éjszakán át $3,44 \times 10^5$ Pa hidrogéngáz nyomás alatt tartjuk. Ezután az elegyet szűrjük, és a szűrletet besűrítjük. 73 g (terc-butil)-N-[2-(3-aminokinolin-4-il)aminoetil]karbamátot nyerünk sötét-arany színű olaj formájában.

C lépés

21 g, 69,4 mmól (terc-butil)-N-[2-(3-aminokinolin-4-il)aminoetil]karbamát 250 ml vízmentes toluolban készült oldatához 11,3 g, 73,4 mmól trietil-ortoformiátot adunk. Az elegyet 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lassan hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. A képződött csapadékot szűrjük, és szárítjuk. 17,6 g (terc-butil)-N-[2-(1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)etil]karbamátot nyerünk halvány-cserszínű szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 154-155 °C.

D lépés

17,2 g, 55,1 mmól (terc-butil)-N-[2-(1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)etil]karbamát 250 ml kloroformban készült oldatához kis részletekben hozzáadunk 17,4 g, 60,6 mmól 3-klórperoxibenzoesavat. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd 5 %-os nátrium-karbonát-oldat adagolásával a reakciót leállítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban besűrítjük. 15,0 g 1-[2-(terc-butylkarbamil)etil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot nyerünk piszkosfehér, szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 213-215 °C.

E lépés



15,0 g, 45,7 mmól 1-[2-(terc-butylkarbamil)etil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxid 200 ml kloroformban készült oldatához keverés közben lassan hozzáadunk 9,5 g, 50,2 mmól triklóracetil-izocianátot. A reakciót 2 óra elteltével 100 ml tömény ammónium-hidroxid adagolásával leállítjuk. Az elegyhez 100 ml vizet adunk, és a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist kloroformmal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban besűrítjük. Fehér, szilárd anyagot nyerünk, ezt meleg metil-acetátban felfuszpendáljuk, majd szűrjük. 15 g (Terc-butil)-N-[2-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)etil]karbamátot nyerünk fehér, szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 215 °C.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61(d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 6,56 (széles s, 2H), 4,63 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,43 (q, $J=6,0$ Hz, 2H), 1,32 (s, 9H);

MS (EI) m/e 327,1696 (a $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ képletre számított: 327,1695)

2. Példa

(Terc-butil)-N-[2-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-karbamát

[(2) képletű vegyület]

A lépés

Az 1. példa A lépése szerinti általános eljárással 254 g, 1,35 mól (terc-butil)-N-(4-aminobutil)karbamátot 331 g, 1,35 mmól 4-klór-3-nitrokinolin-hidrogén-kloriddal reagáltatunk, így 486 g (terc-butil)-N-(4-[(3-nitrokinolin-4-il)amino]butil)karbamátot nyerünk sárga, szilárd anyagként. Elemzési eredmények a $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ képlet alapján:

	C %	H %	N %
számított:	59,99,	6,71,	15,55;
talált:	59,68,	6,59,	15,74.



B lépés

Az 1. példa B lépésének általános eljárása szerint 162,6 g, 0,451 mól (terc-butil)-N-(4-[(3-nitrokinolin-4-il)amino]butil)karbamátot hidrogénezünk, így 149 g (terc-butil)-N-(4-[(3-aminokinolin-4-il)amino]butil)karbamátot nyerünk sötét-arany színű gumiként.

C lépés

Az 1. példa C lépése szerinti általános eljárással 149 g, 0,451 mól (terc-butil)-N-(4-[(3-aminokinolin-4-il)amino]butil)karbamátot trietil-ortoformiáttal reagáltatva nyersterméket kapunk. Ezt a nyersterméket izopropil-alkoholból átkristályosítva 84 g (terc-butil)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]karbamátot nyerünk kristályos szilárd anyagként.

D lépés

Az 1. példa D lépése szerinti általános eljárással 84,0 g, 0,247 mól (terc-butil)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]karbamátot oxidálunk, így 87,9 g 1-[4-(terc-butylkarbamil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot nyerünk zöld/sárga habként.

E lépés

87,9 g, 0,247 mól 1-[4-(terc-butylkarbamil)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxid 750 ml diklórmétánban készült oldatához erőteljes keverés közben hozzáadunk 250 ml tömény ammónium-hidroxidot. Az elegyhez ezután kis részletekben, 30 perc alatt hozzáadunk 47,0 g, 0,247 mól tozil-kloridot, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük, ezután szűréssel eltávolítjuk belőle a cserszínű csapadékot. A szűrletet fázisokra választjuk szét, a vizes fázist 4 x 50 ml diklórmétánnal extraháljuk, a diklórmétános frakciókat egyesítjük, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban besűrítjük. Halvány-cserszínű szilárd anyagot nyerünk. Ezt az anyagot izopropil-alkoholból átkristályosítva 75,7 g (terc-butil)-N-[2-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-



karbamátot nyerünk halványsárga, szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 171-173 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,83 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 6,60 (széles s, 2H), 4,59 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,95 (q, $J=6,0$ Hz, 2H), 1,83 (kvintett, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,42 (kvintett, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,33 (s, 9H).

MS (EI) m/e 355,2001 (a $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ képletre számított: 355,2008)

3. Példa

Fenil-N-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]karbamát

[(3) képletű vegyület]

9,3 mg, 36 μmol 1-(4-Aminobutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin 10 ml diklórmétánban készült oldatát -5 °C hőmérsékletre hűtjük, és 7 mg, 45 μmol fenil-klórformiát 1,5 ml diklórmétánban készült oldatát adjuk hozzá, eközben argongázt buborékolatunk át a keverés megkönnyítésére. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, miközben 10 percig keverjük. Az elegyhez a felesleges klórformiát eltávolítására aminometilpolisztírolt (mintegy 80 mg, 1 mekv/g, 100-200 mesh, Bachem) adunk, és az elegyet néhány órán át keverés mellett visszafolyatón hűtő alatt forraljuk. Az elegyet ezután rövid szilikagél dugón kromatografáljuk, eluensként diklórmétán és metanol 10:1 arányú elegyét alkalmazzuk, így a terméket szilárd anyagként különítjük el.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,28 (s, 1H), 8,06 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J=7$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,27 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,65 (bs, 2H), 4,64 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3,10 (q, $J=6$ Hz, 2H), 1,92 (kvintett, $J=7$ Hz, 2H), 1,52 (kvintett, $J=7$ Hz, 2H).

MS (APCI) m/e 376,15 ($\text{M}+\text{H}$)

4. Példa

9H-9-Fluorenilmetil-N-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]karbamát

[(4) képletű vegyület]

9,3 mg, 36 μmol 1-(4-aminobutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin 10 ml diklórmetánban készült oldatához szobahőmérsékleten 8 mg, 30 μmol szilárd 9-fluorenilmetil-klórformiátot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten mintegy 1 percig keverjük, enyhén zavaros elegyet nyerünk. Ezután a feleslegben lévő klórformiát eltávolítására az elegyhez aminometilpolisztirolt adunk (mintegy 90 mg, 0,64 mekv/g, 100-200 mesh, Bachem), és néhány perc elteltével az elegyet rövid szilikagél dugón szűrjük, eluensként diklórmetán és metanol 10:1 arányú elegyét alkalmazzuk, a terméket szilárd anyagként nyerjük.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (s, 1H), 8,08 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,50 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,15 (bs, 2H), 4,62 (t, $J=7$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J=7$ Hz, 2H), 4,17 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3,03 (q, $J=7$ Hz, 2H), 1,84 (kvintett, $J=7$ Hz, 2H), 1,45 (kvintett, $J=7$ Hz, 2H).

MS (APCI) m/e 478,28 (M+H).

5. Példa

N⁴-[4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-4-morfolinkarboxamid

[(5) képletű vegyület]

0,15 ml, 1,3 mmól 4-morfolinkarbonil-kloridot 0,3 g, 1,2 mmól 1-(4-aminobutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint és 70 ml piridint tartalmazó oldat-hoz adjuk keverés közben. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk róla, és a visszamaradó anyagot flash kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluensként diklórmetán és metanol 9:1 arányú elegyét alkalmazzuk. A terméket tartalmazó frakciókat egye-

sítjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és besűrítjük. 0,86 g N^4 -[4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-4-morfolinkarboxamidot nyerünk csereszínű por formájában, amelynek olvadáspontja 177,0-179,5 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 6,72 (széles s, 2H), 6,25 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,48 (t, $J=4,6$ Hz, 4H), 3,18 (t, $J=4,6$ Hz, 4H), 3,05 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,44 (m, 2H);

MS (EI) m/e 368,1966 (a $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ képletre számított: 368,1961).

6. Példa

N^1 -[4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N-metil-N-fenil-karbamid

[(6) képletű vegyület]

Az 5. példa szerinti eljárással 1-(4-aminobutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint és N-metil-N-fenilkarbamoid-kloridot reagáltatunk, N^1 -[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N-metil-N-fenilkarbamidot nyerünk csereszínű por formájában, amelynek olvadáspontja 87,0-88,0 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J=8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,45 (dt, $J=8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,18-7,09 (m, 3H), 6,62 (s, 2H), 5,95 (széles s, 1H), 4,95 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 1,82 (kvintett $J=7,2$ Hz, 2H), 1,42 (kvintett, $J=7,2$ Hz, 2H);

MS (EI) m/e 388,2023 (a $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ képletre számított: 388,2012).

7. Példa

(1R,2S,5R)-2-Izopropil-5-metilciklohexil-N-[3-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]karbamát

[(7) képletű vegyület]

0,80 g, 3,14 mmól 1-(4-aminobutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint és 200 ml piridint tartalmazó oldathoz keverés mellett cseppenként hozzáadunk

0,675 ml, 3,15 mmól (-)-mentil-klórformiátot. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk róla, és a visszamaradó anyagot flash kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluensként diklórmétán és metanol 95:5 arányú elegyét alkalmazzuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és besűrítjük. 0,32 g (1R,2S,5R)-2-izopropil-5-metilciklohexil-N-[3-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]karbamátot nyerünk cserszínű por formájában, amelynek olvadáspontja 84,0-86,0 °C.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 156,5, 152,5, 145,3, 143,1, 131,9, 128,5, 127,0, 126,5, 121,5, 120,8, 115,2, 73,0, 47,2, 46,5, 41,7, 34,1, 31,2, 27,5, 26,8, 26,1, 23,4, 22,3, 20,8, 16,6;

MS (EI) m/e 437,2797 (a $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$ képletre számított: 437,2791).

8. Példa

2-Naftil N-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]karbamát [(8) képletű vegyület]

A 7. példa szerinti eljárással 1-(4-aminobutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint és klórhangyasav-2-naftil-észtert reagáltatunk, így 2-naftil-N-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]karbamátot nyerünk fehér por formájában, amelynek olvadáspontja 154,0-155,0 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 1H), 8,08 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 4H), 7,64 (dd, $J=8,3$, 1,0 Hz, 1H), 7,56-7,43 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (dd, $J=8,8$, 2,3 Hz, 1H), 6,61 (széles s, 2H), 4,65 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,14 (q, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,56 (m, 2H);

MS (EI) m/e 426,1927 (a $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ képletre számított: 426,1930).

9. Példa

1-Naftil-N-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]karbamát [(9) képletű vegyület]



A 7. példa szerinti eljárással 1-(4-aminobutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint és klórhangyasav-1-naftil-észtert reagáltatunk, így 1-naftil-N-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]karbamátot nyerünk csereszínű por formájában, amelynek olvadáspontja 89,0-92,0 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,05 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,66-7,45 (m, 6H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 6,72 (széles s, 2H), 4,67 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,17 (q, $J=6,3$ Hz, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,59 (m, 2H);

MS (EI) m/e 426,1929 (a $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ képletre számított: 426,1930).

10. Példa

N-{4-[4-Amino-2-(4-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-karbamid

[(10) képletű vegyület]

A lépés

(terc-Butil)-N-{4-[2-(4-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-karbamátot az 1. példa D és E lépése szerinti eljárással reagáltatunk, így (terc-butil)-N-aminokarbonil-N-{4-[4-amino-2-(4-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}karbamátot nyerünk szilárd anyagként.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,86 (széles s, 1H), 7,61 (dd, $J=8,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 4H), 6,87 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,55 (széles s, 2H), 4,45 (széles s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,31 (s, 9H).

B lépés

Az A lépésben kapott (terc-butil)-N-aminokarbonil-N-{4-[4-amino-2-(4-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}karbamátról a terc-butil-karbamoil-csoportot a vegyületnek etanos HCl oldatban való melegítésével eltávolítjuk. A reakcióelegyet ammónium-hidroxiddal semlegesítjük, N-{4-[4-amino-2-

-(4-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}karbamidot nyerünk piszkosfehér, szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 196 °C (bomlik).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,89 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,58 (széles s, 2H), 5,92 (széles s, 1H), 5,36 (széles s, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,93 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 1,48 (m, 4H);

MS (CI) m/e 419.

11. Példa

N^4 -{4-[4-Amino-2-(2-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-4-morfolinkarboxamid

[(11) képletű vegyület]

Az 5. példa szerinti általános eljárással 1-(4-aminobutil)-2-(4-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint és 4-morfolinkarbonil-kloridot reagáltatunk, így N^4 -{4-[4-amino-2-(2-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-4-morfolinkarboxamidot nyerünk.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,85-7,81 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,17 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 5,62 (széles s, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (t, $J=4,9$ Hz, 4H), 3,25 (t, $J=4,9$ Hz, 4H), 3,18 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,54 (m, 2H);

MS (EI) m/e 488,2533 (a $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ képletre számított: 488,2536).

12. Példa

terc-Butil-N-[4-(4-amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-karbamát

[(12) képletű vegyület]

A lépés

5,3 g, 37,7 mmól Benzoil-klorid 100 ml diklórmétánban készült oldatát szobahőmérsékleten lassan hozzáadjuk 12,5 g, 37,7 mmól (terc-butil)-N-{4-[(3-aminokinolin-4-il)amino]butil}karbamát 250 ml diklórmétánban készült oldatá-

hoz. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk, a kapott csapadékot szűrjük, és szárítjuk. 11,0 g (terc-Butil)-N-(4-{{3-(benzoilamino)kinolin-4-il}amino}butil)karbamát-hidrogén-kloridot nyerünk fehér, szilárd anyagként.

B lépés

Az A lépésben kapott anyag 200 ml etanolban készült oldatához 7,26 g, 71,7 mmól trietilamint adunk, és az elegyet 2 napon át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet ezután besűrítjük, narancsszínű szirupot nyerünk. Ezt a szirupot HPLC és MS elemzéssel vizsgálva azt találjuk, hogy a kívánt terméket és kiindulási anyagot tartalmaz. A szirupot 100 ml diklórmétánban vesszük fel, és jégfürdőben hűtjük. 5 ml trietilamint és 1,9 ml benzoil-kloridot adunk hozzá, majd szobahőmérsékleten 2 napon át keverjük, erre az időre a HPLC elemzés szerint a reakció még nem játszódik le teljesen. Az elegyet vákuumban besűrítjük, 150 ml izopropil-alkoholban felvesszük, 5 ml trietilamint adunk hozzá, és éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután az elegyet vákuumban besűrítjük, a visszamaradó anyagot szilikagélen flash kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 10 % metanolt tartalmazó diklórmétánt alkalmazunk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot acetonitrilből kristályosítjuk, 6,7 g (terc-butil)-N-[4-(2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]karbamátot nyerünk szilárd termékként, amelynek olvadáspontja 158-159 °C.

C lépés

6,56 g, 15,75 mmól (terc-Butil)-N-[4-(2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]karbamát 120 ml diklórmétánban készült oldatához kis részletekben lassan hozzáadunk 1,05 ekvivalens 65 %-os 3-klórperoxibenzooesavat. 3 óra elteltével a reakciót 200 ml 1 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát beadagolásával leállítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 2 x 50 ml diklórmétánnal extraháljuk, a szerves frakciókat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban besűrítjük, halvány-narancsszínű szirupot nyerünk. A szirupot dietil-

-éterrel eldörzsölve 6,8 g 1-[4-(terc-butylkarbamil)butil]-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot nyerünk halvány-cserszínű, szilárd anyag formájában, a termék olvadáspontja 178-181 °C.

D lépés

6,8 g, 15,75 mmól 1-[4-(terc-Butylkarbamil)butil]-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxid 100 ml diklórmétánban készült oldatát jégfürdőbe hűtjük. Az oldathoz 30 ml tömény ammónium-hidroxidot adunk, majd 30 perc alatt kis részletekben hozzáadunk 3,0 g, 15,75 mmól tozil-kloridot. A reakcióelegyet éjszakán át hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 350 ml víz hozzáadásával a reakciót leállítjuk, a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist diklórmétánnal extraháljuk, a szerves frakciókat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott cserszínű, szilárd anyagot szilikagélen flash kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 10 % metanolt tartalmazó diklórmétánt alkalmazunk, így 4,8 g terméket kapunk. A termék kis részét toluolból átkristályosítva szilárd anyagként (terc-butil)-N-[4-(4-amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]karbamátot nyerünk, amelynek olvadáspontja 182-183 °C. Elemzési eredmények a $C_{25}H_{29}N_5O_2$ képlet alapján:

	C %	H %	N %
számított:	69,58,	6,77,	16,22;
talált:	69,86,	6,95,	15,80.

13. Példa

N-[4-(4-Amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-propil-tiokarbamid

[(13) képletű vegyület]

A lépés

4,3 g, 10,0 mmól (terc-butil)-N-[4-(4-amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]karbamátot 15 ml metanolban és 100 ml 1 n hidrogén-kloridban oldunk, és az oldatot 2 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az

elegyet vákuumban mintegy 50 ml térfogatra sűrítjük be, majd tömény ammónium-hidroxiddal pH=12-re állítjuk be, csapadék nem képződik. A pH-t ezután 1 n hidrogén-kloriddal 7-re állítjuk be, majd az elegyet diklórmétánnal, ezután etil-acetáttal extraháljuk, és a vizes fázist szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot 50 ml vízben oldjuk, majd 36 órán át folyamatosan, visszafolyató hűtő alatt kloroformmal végzett forralással extraháljuk. A kloroformos extraktumot vákuumban besűrítjük, halvány-cserszínű szilárd anyagot nyerünk. Ezt az anyagot acetonitrilből átkristályosítva 2,5 g 1-(4-aminobutil)-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk piszkosfehér, szilárd anyag formájában, a termék olvadáspontja 175-177 °C. Elemzési eredmények a $C_{20}H_{21}N_5O_2$ képlet alapján:

	C %	H %	N %
számított:	72,48,	6,39,	21,13;
talált:	72,72,	6,32,	20,71.

B lépés

0,256 g, 7,72 mmól 1-(4-aminobutil)-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin 25 ml kloroform és 5 ml piridin elegyében készült oldatához szobahőmérsékleten 0,78 g, 7,72 mmól propil-izotiocianát 5 ml kloroformban készült oldatát adjuk. Az elegyet hétvégén át szobahőmérsékleten tartjuk, majd etanolt adunk hozzá, vákuumban besűrítjük, és a kapott halvány-narancsszínű szirupot szilikagélen flash kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként 10 % metanolt tartalmazó diklórmétánt alkalmazunk. A tiszta frakciókat egyesítjük, és vákuumban besűrítjük. 0,22 g N-[4-(4-amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-propiltiokarbamidot nyerünk fehér, szilárd anyagként, a termék olvadáspontja 113-116 °C. MS: $M+1=433,2$.

14. Példa

N-[4-(4-Amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-(3-piridil)tiokarbamid
[(14) képletű vegyület]



0,331 g, 1,0 mmól 1-(4-aminobutil)-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin 25 ml kloroform és 5 ml piridin elegyében készült oldatához szobahőmérsékleten 0,136 g, 1,0 mmól piridin-3-izotiocianát 5 ml kloroformban készült oldatát adjuk. Az elegyet hétvégén át szobahőmérsékleten tartjuk, majd etanolt adunk hozzá, és vákuumban besűrítjük. A kapott piszkosfehér, szilárd anyagot szilikagélen flash kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 10 % metanolt tartalmazó diklórmétánt alkalmazunk. A tiszta frakciókat egyesítjük, és vákuumban besűrítjük. 0,2 g N-[4-(4-amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-(3-piridil)tiokarbamidot nyerünk fehér, szilárd anyagként. A termék olvadáspontja 118-120 °C. MS: M+1=468,3. Elemzési eredmények a $C_{26}H_{25}N_7S$ képlet alapján:

	C %	H %	N %
számított:	66,79,	5,39,	20,97;
talált:	64,29,	5,46,	20,06.

15. Példa

N-[4-(4-Amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-(4-fluorfenil)karbamid

[(15) képletű vegyület]

0,331 g, 1,0 mmól 1-(4-Aminobutil)-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin 25 ml kloroform és 5 ml piridin elegyében készült oldatához szobahőmérsékleten 0,137 g, 1,0 mmól 4-fluorfenilizocianát 5 ml kloroformban készült oldatát adjuk. Az elegyet hétvégén át szobahőmérsékleten tartjuk, majd etanolt adunk hozzá. A kapott sárga csapadékot (amelyet bisz-adduktumként azonosítottunk) szűrővel elkülönítjük. A szűrletet vákuumban besűrítjük, és a kapott piszkosfehér, szilárd anyagot szilikagélen flash kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként 10 % metanolt tartalmazó diklórmétánt alkalmazunk. A tiszta frakciókat egyesítjük, és vákuumban besűrítjük. 0,22 g N-[4-(4-amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-(4-fluorfenil)karbamidot nyerünk fehér, szilárd

anyagként, amelynek olvadáspontja 145-150 °C. MS: $M+1=469,2$. Elemzési eredmények a $C_{27}H_{25}FN_6O$ képlet alapján:

	C %	H %	N %
számított:	69,21,	5,37,	17,94;
talált:	66,70,	5,33,	17,03.

16-52. Példa

Az alábbi táblázatban bemutatott vegyületeket a II. reakcióvázlatban bemutatott eljárással állítjuk elő.

36 μ mol 1-(4-Aminobutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin 10 ml diklórmétánban készült oldatát csavaros tetejű vizsgálati csőben –5 °C hőmérsékletre hűtjük. 45 μ mol Izocianátot adunk hozzá 0,3 mól/l-es diklórmétános oldat formájában. Az elegyen adagolás során és további 15 s időtartamon át argongázt buborékolatunk át, majd –5 °C hőmérsékleten éjszakán át állni hagyjuk. Az elegyhez mintegy 90 mg aminometil-polisztirol gyantát adunk (0,62 meq/g, 100-200 mesh), és az elegyet forrásig melegítjük, és mintegy 600 fordulat/perc sebességgel 3 órán át rázzuk. Az elegyet ezután a gyanta eltávolítására Poly-Prep oszlopokon (Bio-Rad # 731-1550) szűrjük. Három különböző tisztítási eljárást alkalmazunk. Az A eljárásban a szűrletet szilikagél oszlopra visszük, az oszlopról az anyagot diklórmétán és metanol 10:1 arányú elegyével eluáljuk, a terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és vákuumban szárítjuk. A C eljárásban a szűrleteket vákuumban szárítjuk, és félpreparatív HPLC oszlopon Gilson rendszeren (Rainin Microsorb C18 oszlop, 21,4 x 250 mm, 8 μ részecskeméret, 60 Å pórusméret, 10 ml/perc, gradiens eluálás: 2-95 % B 25percig, 95 % B 5 percig, ahol A=1 % trifluorecetsav/víz és B=0,1 % trifluorecetsav/acetonitril, a csúcsok detektálása 254 nm-nél történik a megfelelő frakciók kiválasztására). A félpreparatív HPLC frakciókat LC-APCI/MS módszerrel elemezzük, és a megfelelő frakciókat liofilezzük, így a vegyületeket trifluoracetát-sóként nyerjük. A B eljárásban a vegyületeket a C eljárással tisztítjuk, majd a trifluoracetát-sókat

mintegy 3-5 ml 2:1 arányú diklórmétán/metanol elegyben oldjuk, és mintegy 80 mg (300 μ mól) diizopropilaminometil-polisztirol gyantával (Argonaut PS-DIEA, 3,86 mmól/g) 1-2 órán át rázzuk, hogy szabad amint nyerjünk, majd szűrjük, és vákuumban szárítjuk. A vegyületeket általában amorf, szilárd anyagként nyerjük.

A példa száma	A vegyület szerkezete	Tisztítási eljárás	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
16.	(16) képletű vegyület	A	375,19	(DMSO-d ₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,61 (d, 7,9 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,24 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,9 Hz, 2H), 6,87 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,60 (bs, 2H), 6,14 (t, J=5,8 Hz, 1H), 4,63 (t, J=7 Hz, 2H), 3,15 (q, J=6 Hz, 2H), 1,88 (kvintett, J=7 Hz, 2H), 1,49 (kvintett, J=7 Hz, 2H)
17.	(17) képletű vegyület	B	420,16	(DMSO-d ₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J=9,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,43 (t, J=6Hz, 1H), 6,58 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,68 (t, J=7Hz, 2H), 3,15 (q, J=6 Hz, 2H), 1,89 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H), 1,52 (kvintett, J=7 Hz, 2H)
18.	(18) képletű vegyület	C	411,17	
19.	(19) képletű vegyület	B	341,22	(DMSO-d ₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,15 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,62 (t, J=7 Hz, 1H), 7,46 (s, J=7 Hz, 1H),, 5,71 (t, J=7 Hz, 1H), 5,60 (d, J=8 Hz, 1H), 4,65 (t,

				J=6,5 Hz, 2H), 3,61 (szextett, J=7,5 Hz, 1H), 3,01 (q, J=6 Hz, 2H), 1,84 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H), 1,42 (kvintett, J=7 Hz, 2H), 0,97 (d, J=6,5 Hz, 6H)
20.	(20) képletű vegyület	B	355,24	(DMSO-d ₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,64 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,66 (t, J=6 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,66 (t, J=7 Hz, 2H), 2,98 (q, J=6 Hz, 2H), 1,84 (kvintett, J=8 Hz, 2H), 1,41 (kvintett, J=8 Hz, 2H), 1,17 (s, 9H)
21.	(21) képletű vegyület	B	447,21	(DMSO-d ₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,3 (széles s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,61 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,44 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=6,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J=6,8 Hz, 2H), 6,12 (t, J=6,1 Hz, 1H), 4,68 (t, J=7 Hz, 2H), 3,88 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,11 (q, J=6 Hz, 2H), 1,88 (kvintett, J=7 Hz, 2H), 1,66 (kvintett, J=8 Hz, 2H), 1,49 (kvintett, J=7 Hz, 2H), 1,41 (kvintett, J=7 Hz, 2H), 0,92 (t, J=7 Hz, 3H)
22.	(22) képletű vegyület	B	447,00	(DMSO-d ₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,15 (d, J=7,8

				Hz, 1H), 7,75 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,61 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,81 (t, J=6 Hz, 1H), 5,75 (t, J=6 Hz, 1H), 4,65 t, J=7,5 Hz, 2H), 3,02 (q, J=6,5 Hz, 2H), 2,92 (q, J=6,0 Hz, 2H), 1,84 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H), 1,43 (kvintett, J=7 Hz, 2H), 1,30 (kvintett, J=7 Hz, 2H), 1,22 (bs, J= 8 Hz, 8H), 0,84 (t, J=7,5 Hz, 3H)
23.	(23) képletű vegyület	B	511,11	(DMSO-d ₆) δ 9,6-8,6 (b, 2H), 9,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,82 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,70 (t, J=6,0, 1H), 4,72 (t, J=7,5 Hz, 2H), 3,15 (q, J=6,0 Hz, 2H), 1,90 (kvintett, J=7,0 Hz, 2H), 1,54 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H)
24.	(24) képletű vegyület	B	459,35	(DMSO-d ₆) δ 8,32 (bs, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,13 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J=6,8 Hz, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,34 (bs, 1H), 7,17 (t, J=8 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8 Hz, 2H), 6,1 (bs, 2H), 4,66 (t, J=7,5 Hz, 2H), 3,10 (bs, 2H), 3,04 (kvintett, J=7 Hz, 1H), 1,88 (bm, 2H), 1,48





				(bm, 2H), 1,02 (d, J=7 Hz, 12H)
25.	(25) képletű vegyület	C	383,22	(DMSO-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, J=8 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8 Hz, 1H), 7,58 (t, J=8 Hz, 1H), 5,80 (t, J=5 Hz, 1H), 5,75 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,68 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,02 (q, J=6,5 Hz, 2H), 2,92 (q, J=6 Hz, 2H), 1,84 (kvintett, J=7 Hz, 2H), 1,44 (kvintett, J=7 Hz, 2H), 1,29 (t, J=7 Hz, 2H), 1,2 (m, 6H), 0,84 (t, J=7 Hz, 3H)
26.	(26) képletű vegyület	C	341,21	(DMSO-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, J=8 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8 Hz, 1H), 7,72 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,57 (t, J=7 Hz, 1H), 5,80 (t, J=6,5 Hz, 1H), 5,77 (t, J=6 Hz, 1H), 4,68 (t, J=7,5 Hz, 2H), 3,02 (q, J=6,5 Hz, 2H), 2,89 (q, J=6,5 Hz, 2H), 1,84 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H), 1,43 (kvintett, J=8 Hz, 2H), 1,31 (szextett, J=7 Hz, 2H), 0,78 (t, J=7,5 Hz, 3H)
27.	(27) képletű vegyület	C	417,18	(DMSO-d ₆) δ 9,6-8,6 (b, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (bs, 1H), 8,24 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J=8 Hz, 2H), 6,17 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,71 (t,

				J=7,0 Hz, 2H), 3,12 (q, J=5,5 Hz, 2H), 2,79 (kvintett, J=7,0 Hz, 1H), 1,89 (kvintett, J=7,0 Hz, 2H), 1,51 (kvintett, J=7,0 Hz, 2H), 1,16 (d, J=7,0 Hz, 6H)
28.	(28) képletű vegyület	B	400,18	(DMSO-d ₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,32 8s, 1H), 8,22 (bs, 1H), 8,11 (d, J=8 Hz, 1H), 7,91 (t, J=1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8 Hz, 1H), 7,55 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J=8,3 Hz), 7,34 (t, J=7,1 Hz, 1H), 6,41 (t, J=7 Hz, 1H), 4,66 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,13 (q, J=6 Hz, 2H), 1,89 (kvintett, J=7,5 Hz, 2H), 1,50 (kvintett, J=7 Hz, 2H)
29.	(29) képletű vegyület	B	443,10	(DMSO-d ₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,63 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,48 t, J=7,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,05 (t, J=1,7 Hz, 1H), 6,49 (t, J=5,6 Hz, 1H), 4,69 (t, J=7Hz, 2H), 3,12 (q, J=6,5 Hz, 2H), 1,88 (kvintett, J=8 Hz, 2H), 1,50 (kvintett, J=7 Hz, 2H)
30.	(30) képletű vegyület	B	369,24	(DMSO-d ₆) δ 8,80 (b, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,73 (t, J=8,0 Hz, 1H),



				7,58 (t J=7,5 Hz, 1H), 5,80 (t, J=5,5 Hz, 1H), 5,75 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,68 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,02 (q, J=5,5 Hz, 2H), 2,92 (q, J=5,5 Hz, 2H), 1,84 (kvintett, J=7,0 Hz, 2H), 1,44 (kvintett J=7,0 Hz, 2H), 1,30 (kvintett, J=7,0 Hz, 2H), 1,23 (kvintett, J=7,0 Hz, 2H), 1,18 (szextett, J=7,0 Hz, 2H), 0,83 (t, J=7,0 Hz, 3H)
31.	(31) képletű vegyület	B	447,08	(DMSO-d ₆) δ 9,6-8,6 (b, 2H), 8,60 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,25 (d, J=8 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,72 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,16 (q, J=5,5 Hz, 2H), 1,92 (kvintett, J=7 Hz, 2H), 1,54 (kvintett, J=7,0 Hz, 2H)
32.	(32) képletű vegyület	B	411,23	(DMSO-d ₆) δ 9,6-8,6 (b, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,59 (t, J=8,5 Hz, 1H), 5,63 (t, J=6,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,70 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,98 (q, J=6,0 Hz, 2H), 1,83

				(kvintett, J=7,0 Hz, 2H), 1,59 (s, 2H), 1,40 (kvintett, J=7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H), 0,84 (s, 9H)
33.	(33) képletű vegyület	C	467,21	
34.	(34) képletű vegyület	C	431,26	
35.	(35) képletű vegyület	C	389,20	
36.	(36) képletű vegyület	C	403,22	
37.	(37) képletű vegyület	C	405,19	
38.	(38) képletű vegyület	C	417,24	
39.	(39) képletű vegyület	C	381,26	
40.	(40) képletű vegyület	C	403,23	
41.	(41) képletű vegyület	C	420,18	
42.	(42) képletű vegyület	C	453,09	
43.	(43) képletű vegyület	C	433,18	
44.	(44) képletű vegyület	C	419,18	
45.	(45) képletű vegyület	C	451,17	
46.	(46) képletű vegyület	C	443,14	

47.	(47) képletű vegyület	C	421,14	
48.	(48) képletű vegyület	C	389,18	
49.	(49) képletű vegyület	C	421,14	
50.	(50) képletű vegyület	C	475,20	
51.	(51) képletű vegyület	C	417,20	
52.	(52) képletű vegyület	C	355,21	

53-66. Példa

Az alábbi táblázatban szereplő vegyületeket a II. reakcióvázlatban bemutatott eljárással állítjuk elő az alábbi általános módszer követésével. 50 mg 1-(2-Aminoetil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint, 2 ml diklórmétánt és megfelelő izocianátot 7,4 ml-es (2 dram) csőbe viszünk. A csövet szobahőmérsékleten 2-16 órán át rázógépen rázzuk. A reakcióelegyet LC/MS módszerrel elemezzük, hogy a kívánt termék képződését igazoljuk. Az oldószert eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot félpreparatív HPLC eljárással tisztítjuk (Capcell Pak C18 oszlop, 35 mm x 20 mm, 5 μ részecskeméret, 20 ml/perc, gradiens eluálás 5-95 % B 10 percig, 95 % B 2 percig, ahol A=0,1 % trifluoecetsav/víz és B=0,1 % trifluoecetsav/acetonitril, csúcs-detektálás 254 nm-nél a frakciógyűjtés irányítására). A félpreparatív HPLC frakciókat LC-APCI/MS módszerrel elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük, és liofilizáljuk, így a kívánt karbamid-származékot trifluoracetát-sóként nyerjük.

A példa száma	A szabad bázis szerkezete	Tömeg
53.	(53) képletű vegyület	461,2
54.	(54) képletű vegyület	495,1
55.	(55) képletű vegyület	417,1
56.	(56) képletű vegyület	369,2
57.	(57) képletű vegyület	355
58.	(58) képletű vegyület	369,2
59.	(59) képletű vegyület	383,3
60.	(60) képletű vegyület	403,2
61.	(61) képletű vegyület	417,2
62.	(62) képletű vegyület	417,2
63.	(63) képletű vegyület	417,2



64.	(64) képletű vegyület	428,2
65.	(65) képletű vegyület	431,2
66.	(66) képletű vegyület	431,2

67-69. Példa

Az alábbi táblázatban szereplő vegyületeket a következő eljárás szerint állítjuk elő. 50 mg 1-(2-Aminoetil)-2-etoximetil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin-hidrogén-kloridot, 2 ml diklórmétánt és 1,2 ekvivalens diizopropiletilamint 7,4 ml-es (2 dram) csőbe viszünk. A csövet szobahőmérsékleten mintegy 1 órán át rázógépen rázzuk. A megfelelő (tio)izocianátot beadagoljuk, és a csövet szobahőmérsékleten mintegy 4 órán át rázógépen rázzuk. Ezután a reakcióelegyet LC/MS módszerrel elemezzük, hogy a kívánt termék képződését igazoljuk. Az oldószert eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot félpreparatív HPLC eljárással tisztítjuk (Capcell Pak C18 oszlop, 35 mm x 20 mm, 5 μ részecskeméret, 20 ml/perc, gradiens eluálás 5-95 % B 10 percig, 95 % B 2 percig, ahol A=0,1 % trifluorecetsav/víz és B=0,1 % trifluorecetsav/acetonitril, csúcs-detektálás 254 nm-nél a frakciógyűjtés irányítására). A félpreparatív HPLC frakciókat LC-APCI/MS módszerrel elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük, és liofilizáljuk, így a kívánt (tio)karbamidszármazékot trifluoracetát-sóként nyerjük.

A példa száma	A szabad bázis szerkezete	Tömeg
67.	(67) képletű vegyület	371,1
68.	(68) képletű vegyület	405,1
69.	(69) képletű vegyület	427,1

70-99. Példa

Az alábbi táblázatban bemutatott vegyületeket az előzőekben a II. reakcióvázlatban bemutatott szintézis eljárással állítjuk elő 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin és a megfelelő izocianát fenti 53-66. példánál bemutatott általános eljárással való reagáltatásával.

A példa száma	A szabad bázis szerkezete	Tömeg
70.	(70) képletű vegyület	395,2
71.	(71) képletű vegyület	397,3
72.	(72) képletű vegyület	411,3
73.	(73) képletű vegyület	431,2
74.	(74) képletű vegyület	437,3
75.	(75) képletű vegyület	445,2
76.	(76) képletű vegyület	445,20
77.	(77) képletű vegyület	445,2
78.	(78) képletű vegyület	449,2
79.	(79) képletű vegyület	449,2
80.	(80) képletű vegyület	456,2
81.	(81) képletű vegyület	459,3
82.	(82) képletű vegyület	459,3
83.	(83) képletű vegyület	459,3
84.	(84) képletű vegyület	459,3
85.	(85) képletű vegyület	461,3
86.	(86) képletű vegyület	465,2
87.	(87) képletű vegyület	467,3
88.	(88) képletű vegyület	471,3
89.	(89) képletű vegyület	475,3
90.	(90) képletű vegyület	476,2
91.	(91) képletű vegyület	476,2
92.	(92) képletű vegyület	479,2
93.	(93) képletű vegyület	499,2
94.	(94) képletű vegyület	499,2
95.	(95) képletű vegyület	499,2, 501,1



96.	(96) képletű vegyület	499,2, 501,1
97.	(97) képletű vegyület	509, 511,1
98.	(98) képletű vegyület	509, 511,1
99.	(99) képletű vegyület	509, 511,1

100-119. Példa

Az alábbi táblázatban bemutatott vegyületeket az előzőekben a II. reakcióvázlatban bemutatott szintézis eljárással állítjuk elő 1-(4-aminobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin és a megfelelő izocianát fenti 53-66. példánál bemutatott általános eljárással való reagáltatásával.

A példa száma	A szabad bázis szerkezete	Tömeg
100.	(100) képletű vegyület	491,3
101.	(101) képletű vegyület	385,2
102.	(102) képletű vegyület	399,2
103.	(103) képletű vegyület	413,2
104.	(104) képletű vegyület	433,2
105.	(105) képletű vegyület	439,2
106.	(106) képletű vegyület	447,2
107.	(107) képletű vegyület	451,1
108.	(108) képletű vegyület	458,2
109.	(109) képletű vegyület	458,2
110.	(110) képletű vegyület	461,2
111.	(111) képletű vegyület	461,2
112.	(112) képletű vegyület	467,1
113.	(113) képletű vegyület	467,1
114.	(114) képletű vegyület	478,1
115.	(115) képletű vegyület	478,1
116.	(116) képletű vegyület	501,2

117.	(117) képletű vegyület	501,2
118.	(118) képletű vegyület	501,0, 503,1
119.	(119) képletű vegyület	511, 513,1

120-122. Példa

Az alábbi táblázatban szereplő vegyületeket az előzőekben ismertetett III. reakcióvázlatban szereplő szintézis eljárással állítjuk elő az alábbi módszer alkalmazásával. 50 mg 1-(4-Aminobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint, 34 µl diizopropiletilamint, 2 ml diklórmétánt és 1,1 ekvivalens karbamil-kloridot 7,4 ml-es (2 dram) csőbe viszünk. A csövet 2 órán át szobahőmérsékleten rázógépen rázzuk, majd a reakcióelegyet LC/MS módszerrel elemezzük, hogy a kívánt termék képződését igazoljuk. Az oldószert eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot félpreparatív HPLC eljárással tisztítjuk (Capcell Pak C18 oszlop, 35 mm x 20 mm, 5 µ részecskeméret, 20 ml/perc, gradiens eluálás: 5-95 % B 10 perc alatt, 95 % B 2 percig, ahol A=0,1 % trifluorecetsav/víz és B=0,1 % trifluorecetsav/acetonitril, csúcs-detektálás 254 nm-nél a frakciógyűjtés irányítására). A félpreparatív HPLC frakciókat LC-APCI/MS módszerrel elemezzük, a megfelelő frakciókat egyesítjük, és liofilizáljuk, így a kívánt karbamid trifluoracetát-sóját nyerjük.

A példa száma	A szabad bázis szerkezete	Tömeg
120.	(120) képletű vegyület	447,3
121.	(121) képletű vegyület	427,2
122.	(122) képletű vegyület	411,3

123-124. Példa

Az alábbi táblázatban szereplő vegyületeket a fenti II. reakcióvázlatban bemutatott szintézis eljárással állítjuk elő 1-(4-aminobutil)-2-(4-metoxifenilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin és a megfelelő izocianát alkalmazásával a fenti 53-66. példáknál bemutatott általános eljárással.

A példa száma	A szabad bázis szerkezete	Tömeg
123.	(123) képletű vegyület	461,3
124.	(124) képletű vegyület	495,3

125-131. Példa

Az alábbi táblázatban található vegyületeket a fenti II. reakcióvázlatban bemutatott szintézis eljárással állítjuk elő az alábbi módszer szerint. 50 mg 1-(4-aminobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint, 2 ml diklórmetánt és 1,1 ekvivalens tioizocianátot 7,4 ml-es (2 dram) csőbe viszünk. A csövet 30-60 percig szobahőmérsékleten ultrahanggal kezeljük, majd az elegyet LC/MS módszerrel elemezzük a kívánt termék képződésének igazolására. Az oldószert ezután eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot félpreparatív HPLC eljárással (Capcell Pak C18 oszlop, 35 mm x 20 mm, 5 μ részecskeméret, 20 ml/perc, gradiens eluálás: 5-95 % B 10 perc alatt, 95 % B 2 percig, ahol A=0,1 % trifluorecetsav/víz és B=0,1 % trifluorecetsav/acetonitril, csúcs-detektálás 254 nm-nél a frakciógyűjtés irányítására). A félpreparatív HPLC frakciókat LC-APCI/MS módszerrel elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük, és liofilizáljuk, így a kívánt tiokarbamidot trifluoracetát-só formájában nyerjük.

A példa száma	A szabad bázis szerkezete	Tömeg
125.	(125) képletű vegyület	450,1
126.	(126) képletű vegyület	542,2
127.	(127) képletű vegyület	415,1
128.	(128) képletű vegyület	449,1
129.	(129) képletű vegyület	413,1
130.	(130) képletű vegyület	429,2
131.	(131) képletű vegyület	499,2

132-137. Példa

Az alábbi táblázatban szereplő vegyületeket a fenti VII. reakcióvázlatban bemutatott szintézis eljárással állítjuk elő.

A lépés

A tetrahidrokinolin-amin kiindulási anyagokat az alábbi módon állítjuk elő:

2,2 g, 7,06 mmól 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin 200 ml trifluorecetsavban készült oldatához katalitikus mennyiségű platina(IV)-oxidot adunk. A reakcióelegyet Parr berendezésben 6 napon át $3,44 \times 10^5$ Pa nyomáson hidrogénezzük. A reakcióelegyből a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet vákuumban besűrítjük, a visszamaradó anyaghoz 100 ml 1 n hidrogén-kloridot adunk, és gőzfürdőben 2 órán át melegítjük. Az elegyet ezután lehűtjük, ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk, és diklórmétánnal extraháljuk. Az extraktumot vákuumban besűrítjük, 1-(4-aminobutil)-2-butil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk szilárd formában, a termék olvadáspontja 63-67 °C.

7,7 g, 24,5 mmól 1-(4-aminobutil)-2-metoxietil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin 250 ml trifluorecetsavban készült oldatához katalitikus mennyiségű platina(IV)-oxidot adunk. Az elegyet Parr berendezésben $3,44 \times 10^5$ Pa nyomáson hidrogénezzük. A reakció előrehaladását LC/MS módszerrel követjük nyomon. A reakció megkezdése után 7, 11 és 17 nappal további katalizátort adagolunk az elegybe, a reakció a 25. napra válik teljessé. A reakcióelegyet Celite® szűrősegédanyag rétegen szűrjük a katalizátor eltávolítására, a szűrletet vákuumban besűrítjük, a visszamaradó anyaghoz 100 ml 1 n hidrogén-kloridot adunk, és az elegyet éjszakán át keverjük, majd ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk (pH=11). Ezután az elegyet 3 x 300 ml diklórmétánnal extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük, és vákuumban besűrítjük. 3,5 g 1-(4-Aminobutil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metoxietil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint nyerünk szilárd anyag formájában.

B lépés

Az A lépés szerint kapott tetrahidroimidazokinolin-amint megfelelő izocianáttal vagy szulfonil-izocianáttal reagáltatjuk az 53-66. példánál leírt általános eljárás szerint, így a kívánt karbamid vagy szulfonil-karbamid trifluoracetát-sóját nyerjük.

A példa száma	A szabad bázis szerkezete	Tömeg
132.	(132) képletű vegyület	493,20
133.	(133) képletű vegyület	449,2
134.	(134) képletű vegyület	389,2
135.	(135) képletű vegyület	431,2
136.	(136) képletű vegyület	437,2
137.	(137) képletű vegyület	499,1

138-140. Példa

Az alábbi táblázatban szereplő vegyületeket az előzőekben a VI. reakcióvázlatban bemutatott szintézis eljárás szerint állítjuk elő. 50 mg 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint, 2 ml diklórmétánt és 1,3 ekvivalens szulfonilizocianátot 7,4 ml-es (2 dram) csőbe viszünk. A csövet szobahőmérsékleten rázógépen rázzuk. Az elegyet LC/MS módszerrel elemezzük a kívánt termék képződésének igazolására. Az oldószert eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot félpreparatív HPLC eljárással (Capcell Pak C18 oszlop, 35 mm x 20 mm, 5 μ részecskeméret, 20 ml/perc, gradiens eluálás: 5-95 % B 10 perc alatt, 95 % B 2 percig, ahol A=0,1 % trifluorecetsav/víz és B=0,1 % trifluorecetsav/acetonitril, csúcs-detektálás 254 nm-nél a frakciógyűjtés irányítására) tisztítjuk. A félpreparatív HPLC frakciókat LC-APCI/MS módszerrel elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük, és liofilizáljuk, így a kívánt szulfonilkarbamid trifluoracetát-sóját nyerjük.

A példa száma	A szabad bázis szerkezete	Tömeg
138.	(138) képletű vegyület	495,2
139.	(139) képletű vegyület	485,0
140.	(140) képletű vegyület	501,0, 503,0

141. Példa

**N¹-{4-[4-Amino-2-(2-metoxetil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-
-N³—benzoilkarbamid-trifluoracetát**

[(141) képletű vegyület]

A cím szerinti vegyületet az előzőekben bemutatott V. reakcióvázlatban ismertetett szintézis eljárással állítjuk elő. 50 mg 1-(4-Aminobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint, 2 ml diklórmétánt és 1,1 ekvivalens benzoilizocianátot 7,4 ml-es (2 dram) csőbe viszünk. A csövet szobahőmérsékleten rázógépen 2 órán át rázzuk. A reakcióelegyet LC/MS módszerrel elemezzük, hogy a kívánt termék képződését igazoljuk. Az oldószert eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot félpreparatív HPLC eljárással (Capcell Pak C18 oszlop, 35 mm x 20 mm, 5 µ részecskeméret, 20 ml/perc, gradiens eluálás: 5-95 % B 10 perc alatt, 95 % B 2 percig, ahol A=0,1 % trifluorecetsav/víz és B=0,1 % trifluorecetsav/acetonitril, csúcs-detektálás 254 nm-nél a frakciógyűjtés irányítására) tisztítjuk. A félpreparatív HPLC frakciókat LC-APCI/MS módszerrel elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük, és liofilizáljuk, így a kívánt vegyület trifluoracetát-sóját nyerjük.

MS: (APCI) m/e 461,2 (M+H)

142. Példa

**N-{4-[4-Amino-2-(2-metoxetil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-
karbamát-trifluoracetát**

[(142) képletű vegyület]

A cím szerinti vegyületet az előzőekben bemutatott IV. reakcióvázlatban ismertetett szintézis eljárással állítjuk elő. 50 mg 1-(4-Aminobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint, 1,2 ekvivalens diizopropiletilamint, 2 ml diklórmetánt és 1,1 ekvivalens benzil-klórformiátot 7,4 ml-es (2 dram) csőbe viszünk. A csövet szobahőmérsékleten rázógépen 2 órán át rázzuk. A reakcióelegyet LC/MS módszerrel elemezzük, hogy a kívánt termék képződését igazoljuk. Az oldószert eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot félpreparatív HPLC eljárással (Capcell Pak C18 oszlop, 35 mm x 20 mm, 5 μ részecskeméret, 20 ml/perc, gradiens eluálás: 5-95 % B 10 perc alatt, 95 % B 2 percig, ahol A=0,1 % trifluorecetsav/víz és B=0,1 % trifluorecetsav/acetonitril, csúcs-detektálás 254 nm-nél a frakciógyűjtés irányítására) tisztítjuk. A félpreparatív HPLC frakciókat LC-APCI/MS módszerrel elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük, és liofilizáljuk, így a kívánt vegyület trifluoracetát-sóját nyerjük.

MS: (APCI) m/e 448,2 (M+H).

Citokin indukció humán sejtekben

A találmány szerinti vegyületek citokin indukáló hatásának vizsgálatára in vitro humán vérsejt-rendszert alkalmaztunk. Az aktivitást a tápközegbe kiválasztott interferon és (α) tumor nekrozis faktor (IFN, illetve TNF) mérésére alapoztuk a Testerman és munkatársai által leírt módon [Journal of Leukocyte Biology, 58, 365-372 (1995. szeptember) „Citokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609”].

Vérsejt készítmény tenyésztéshez

Teljes vért gyűjtöttünk egészséges donorok vénájából EDTA tartalmú vákuum csövekbe véve. A teljes vérből a perifériás vér mononukleáris sejteket (PBMC, Peripheral blood mononuclear cells) sűrűség-gradiens centrifugálással különítettük el Histopaque®-1077 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO, US) alkalmazásával. A PBMC-ket $3-4 \times 10^6$ sejt/ml koncentrációra szuszpendáltuk 10 % magzati borjúsérumot, 2 mmól/l glutamint és 1 % penicillin/sztreptomycin olda-



tot tartalmazó RPMI-1640 tápközegben (komplett RPMI). A PBMC szuszpenziót a vizsgálandó vegyületet tartalmazó, a szuszpenzióval azonos térfogatú komplett RPMI tápközeg tartalmazó 48 lyukú, lapos fenekű steril szövettenyésztő lemezekbe (Costar, Cambridge, MA vagy Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, US) adtuk.

A vegyületek előkészítése

A vegyületeket dimetil-szulfoxidban (DMSO) oldottuk. A tenyészet lyukjaiba való adagoláskor a DMSO végkoncentrációja nem haladhatja meg az 1 % értéket.

Inkubálás

A vizsgálandó vegyület 60 $\mu\text{mol/l}$ koncentrációjú oldatát az első, komplett RPMI-t tartalmazó lyukba adjuk, és sorozathígításokat (háromszoros vagy tízszeres) készítünk. Ezután azonos térfogatú PBMC szuszpenziót adunk a lyukakba, ezzel hozzuk a vizsgálandó vegyület koncentrációját a kívánt tartományba. A PBMC szuszpenzió végkoncentrációja $(1,5-2) \times 10^6$ sejt/ml. A lemezeket steril műanyag fedéllel borítjuk, enyhén összerázzuk, majd 18-24 órán át 5 % szén-dioxidot tartalmazó légtérben 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk.

Elválasztás

A lemezeket inkubálást követően 5-10 percen át 10 °C hőmérsékleten 1000 fordulat/perc ($\sim 200 \times g$) sebességgel centrifugáljuk. A sejtenyészet felülúszóját steril polipropilén pipettával eltávolítjuk, és steril polipropilén csövekbe visszük át. A mintákat elemzésig -30 és -70 °C közötti hőmérsékleten tartjuk. A minták (α) interferon és (α) tumor nekrosis faktor tartalmát ELISA módszerrel vizsgáljuk.

(α) interferon és (α) tumor nekrosis faktor elemzés ELISA módszerrel.

Az (α) interferon koncentrációt ELISA módszerrel határozzuk meg Human Multi-Species kit alkalmazásával (PBL Biomedical Laboratories New Brunswick, NJ, US).



Az (α) tumor nekrosis faktor (TNF) koncentrációt a Genzyme cégtől (Cambridge, MA); az R&D Systems (Minneapolis, MN, US) vagy a Pharmingen cégtől (San Diego, CA, US) származó ELISA kitékkel határozzuk meg.

Az alábbi táblázatban azokat a legalacsonyabb koncentrációkat adjuk meg, amelyek interferont indukálnak, illetve azokat a legkisebb koncentrációkat, amelyek tumor nekrosis faktort indukálnak az egyes vegyületek alkalmazása-kor. A „**” jelölés azt jelzi, hogy egyetlen vizsgált koncentrációban (0,12, 0,37, 1,11, 3,33, 10 és 30 $\mu\text{mol/l}$) észleltünk indukciót. A „***” jelölés azt jelzi, hogy egyetlen vizsgált koncentrációban sem (0,0001, 0,001, 0,01, 0,1, 1 és 10 $\mu\text{mol/l}$) sem észleltünk indukciót.

Citokin indukálás humán sejtekben		
A példa száma	A legalacsonyabb hatásos koncentráció ($\mu\text{mol/l}$)	
	Interferon	Tumor nekrosis faktor
2.	0,37	3,33
16.	1,11	10
4.	**	**
17.	**	30
19.	1,11	30
20.	1,11	30
21.	**	**
22.	**	10
23.	**	10
24.	**	**
25.	3,33	**
26.	10	**
27.	**	**
28.	1,11	3,33

29.	**	10
30.	3,33	30
31.	**	10
32.	10	10
33.	**	**
34.	**	**
35.	1,11	10
36.	1,11	10
37.	1,11	10
38.	**	**
39.	1,11	10
40.	0,37	3,33
41.	1,11	10
42.	**	**
43.	**	**
44.	1,11	10
45.	3,33	**
46.	1,11	3,33
1.	3,33	30
47.	3,33	10
48.	0,37	3,33
49.	3,33	3,33
50.	**	**
51.	30	30
52.	1,11	10
6.	0,37	**
5.	3,33	**

67.	1	10
69.	0,1	1
68.	1	1
137.	1	10
132.	0,01	1
133.	0,1	10
53.	***	10
54.	***	10
55.	1	1
56.	1	1
139.	***	***
140.	10	***
100.	0,001	10
125.	0,0001	10
126.	0,0001	1
127.	0,0001	1
120.	0.0001	0,01
121.	0,01	10
122.	0,001	1
71.	0,001	1
81.	0,01	1
82.	0,01	0,1
83.	0,1	1
84.	0,1	1
85.	0,001	0,1
86.	0,1	1
87.	1	***

88.	0,1	1
89.	0,1	10
101.	0,01	1
102.	0,001	1
103.	0.0001	0.1
104.	0,0001	1
105.	0,001	1
106.	0,0001	1
107.	0,0001	1
108.	0,0001	0,0001
109.	0,0001	0,1
141.	***	10
110.	0,001	1
111.	0,001	1
112.	0,0001	0,1
113.	0,0001	1
114.	0,0001	0,01
115.	0,0001	1
116.	0,0001	1
117.	10	10
118.	10	10
119.	10	10
142.	0,0001	0,1
134.	0,001	1
135.	0,01	10
136.	0,0001	1

A találmányt néhány megvalósítási módjára való hivatkozással írtuk le. Az előzőekben ismertetett leírás és példák célja a találmány érthetővé tétele a korlátozás szándéka nélkül. Nyilvánvaló, hogy szakember a leírt megvalósítási módok számos változatát képes megvalósítani a találmány szellemétől való eltérés nélkül. Így a találmány oltalmi köre nem korlátozódik az előzőekben leírt készítményekre és vegyületekre, az oltalmi kört az igénypontok határozzák meg.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R_1 jelentése -alkil- $NR_3-CY-NR_5-X-R_4$ vagy -alkenil- $NR_3-CY-NR_5-X-R_4$ általános képletű csoport, ahol

Y jelentése =O vagy =S;

X jelentése vegyértékkötés, -CO- vagy -SO₂-;

R_4 jelentése aril-, heteroaril-, heterogyűrűs-, alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített lehet, ahol a helyettesítők jelentése

- alkil-,
- alkenil-,
- aril-,
- heteroaril-,
- heterogyűrűs-,
- helyettesített aril-,
- helyettesített heteroaril-,
- helyettesített heterogyűrűs-,
- -O-alkil-,
- -O-(alkil)₀₋₁-aril-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített aril)-,
- -O-(alkil)₀₋₁-heteroaril-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heteroaril)-,
- -O-(alkil)₀₋₁-heterogyűrűs-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heterogyűrűs)-,
- -COOH,
- -CO-O-alkil-,
- -CO-alkil-,

- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-alkil-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-aril-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-(helyettesített aril)-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-heteroaril-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-(helyettesített heteroaril)-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-heterogyűrűs-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-(helyettesített heterogyűrűs)-}$,
- $\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{R}_3$,
- $\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-O-alkil-}$,
- $\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-alkil-}$,
- $\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-aril-}$,
- $\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-(helyettesített aril)-}$,
- $\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-heteroaril-}$,
- $\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-(helyettesített heteroaril)-}$,
- -N_3 csoport,
- halogénatom,
- halogén(alkil)-,
- halogén(alkoxi)-,
- $\text{-CO-halogén(alkoxi)-}$,
- -NO_2 ,
- -CN ,
- -OH és
- -SH csoport-, és az alkil-, alkenil- vagy heterogyűrűs csoportok

esetén oxocsoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha X jelentése vegyértékkötés, R_4 hidrogénatom jelentéssel is bírhat;

R_2 jelentése:

- hidrogénatom,

- alkil-,
- alkenil-,
- aril-,
- helyettesített aril-,
- heteroaril-,
- helyettesített heteroaril-,
- alkil-O-alkil-,
- alkil-O-alkenil-csoport és
- alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek az alábbi helyettesítők közül

eggyel vagy többel helyettesítettek:

- -OH,
- halogénatom,
- -N(R₃)₂,
- -CO-N(R₃)₂,
- -CO-(1-10 szénatomos alkil)-,
- -CO-O-(1-10 szénatomos alkil)-,
- -N₃,
- aril-,
- helyettesített aril-,
- heteroaril-,
- helyettesített heteroaril-,
- heterogyűrűs-,
- helyettesített heterogyűrűs-,
- -CO-aril-,
- -CO-(helyettesített aril)-,
- -CO-heteroaril- és
- -CO-(helyettesített heteroaril)- csoport;

minden R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport,

R_5 jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy R_4 és R_5 együttesen 3-7 tagú heterogyűrűt vagy helyettesített heterogyűrűt alkotnak;

n értéke 0-4 és

minden R helyettesítő egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-csoport, 1-10 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom vagy trifluormetil-csoport,

valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében X jelentése vegyértékkötés és Y jelentése $=O$.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében n értéke 0.

4. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_3 jelentése hidrogénatom.

5. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_1 jelentése $-(CH_2)_{2-4}-NR_3-CO-NR_5-R_4$.

6. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_2 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkil-O-alkil-, $(alkil)_{0-1}$ aril-, $(alkil)_{0-1}$ -(helyettesített aril)-, $(alkil)_{0-1}$ -heteroaril- és $(alkil)_{0-1}$ -(helyettesített heteroaril)-csoport.

7. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy (1-4 szénatomos alkil)-O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport.

8. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R_4 jelentése adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített alkil-, fenil- vagy piridilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése

– alkil-,

– alkenil-,

- aril-,
- heteroaril-,
- heterogyűrűs-,
- helyettesített aril-,
- helyettesített heteroaril-,
- helyettesített heterogyűrűs-,
- -O-alkil-,
- -O-(alkil)₀₋₁-aril-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített aril)-,
- -O-(alkil)₀₋₁-heteroaril-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heteroaril)-,
- -O-(alkil)₀₋₁-heterogyűrűs-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heterogyűrűs)-,
- -COOH,
- -CO-O-alkil-,
- -CO-alkil-,
- -S(O)₀₋₂-alkil-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-aril-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-(helyettesített aril)-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-heteroaril-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heteroaril)-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-heterogyűrűs-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heterogyűrűs)-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃R₃,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-O-alkil-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-alkil-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-aril-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-(helyettesített aril)-,

- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-heteroaril-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-(helyettesített heteroaril)-,
- -N₃ csoport,
- halogénatom,
- halogén(alkil)-,
- halogén(alkoxi)-,
- -CO-halogén(alkoxi)-,
- -NO₂,
- -CN,
- -OH,
- -SH csoport; és alkilcsoport jelentés esetén oxocsoport.

9. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R₄ jelentése adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített fenilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése metil-, metoxi-, nitril-, nitro-, trifluormetil- és trifluormetoxicssoport és halogénatom.

10. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R₄ és R₅ együtt adott esetben helyettesített 3-7 tagú heterogyűrűt alkot.

11. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R₄ és R₅ együtt adott esetben helyettesített pirrolidin- vagy morfolingyűrűt alkot.

12. A 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése vegyérték-kötés és Y jelentése =S.

13. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében n értéke 0.

14. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R₃ jelentése hidrogénatom.

15. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R₁ jelentése –(CH₂)₂₋₄-NR₃-CO-NR₅-R₄.

16. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_2 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkil-O-alkil-, $(\text{alkil})_{0-1}$ aril-, $(\text{alkil})_{0-1}$ -(helyettesített aril)-, $(\text{alkil})_{0-1}$ -heteroaril- és $(\text{alkil})_{0-1}$ -(helyettesített heteroaril)-csoport.

17. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy (1-4 szénatomos alkil)-O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport.

18. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R_4 jelentése adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített alkil-, fenil- vagy piridilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése

- alkil-,
- alkenil-,
- aril-,
- heteroaril-,
- heterogyűrűs-,
- helyettesített aril-,
- helyettesített heteroaril-,
- helyettesített heterogyűrűs-,
- -O-alkil-,
- -O-(alkil)₀₋₁-aril-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített aril)-,
- -O-(alkil)₀₋₁-heteroaril-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heteroaril)-,
- -O-(alkil)₀₋₁-heterogyűrűs-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heterogyűrűs)-,
- -COOH,
- -CO-O-alkil-,
- -CO-alkil-,

- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-alkil-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-aril-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-(helyettesített aril)-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-heteroaril-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-(helyettesített heteroaril)-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-heterogyűrűs-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-(helyettesített heterogyűrűs)-}$,
- $\text{(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{R}_3$,
- $\text{(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-O-alkil-}$,
- $\text{(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-alkil-}$,
- $\text{(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-aril-}$,
- $\text{(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-(helyettesített aril)-}$,
- $\text{(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-heteroaril-}$,
- $\text{(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-(helyettesített heteroaril)-}$,
- -N_3 csoport,
- halogénatom,
- halogén(alkil)-,
- halogén(alkoxi)-,
- $\text{-CO-halogén(alkoxi)-}$,
- -NO_2 ,
- -CN ,
- -OH ,
- -SH csoport; és alkilcsoport jelentés esetén oxocsoport.

19. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_4 jelentése adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített fenilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése metil-, metoxi-, nitril-, nitro-, trifluormetil- és trifluormetoxicsoport és halogénatom.



20. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_4 és R_5 együtt adott esetben helyettesített 3-7 tagú heterogyűrűt alkot.

21. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_4 és R_5 együtt adott esetben helyettesített pirrolidin- vagy morfolingyűrűt alkot.

22. A 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében X jelentése vegyértékkötés és R_4 jelentése hidrogénatom.

23. A 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében Y jelentése =O és X jelentése -CO-.

24. A 23. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében n értéke 0.

25. A 23. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_3 jelentése hidrogénatom.

26. A 23. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_1 jelentése $-(CH_2)_{2-4}-NR_3-CO-NR_5-CO-R_4$.

27. A 23. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_2 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkil-O-alkil-, (alkil)₀₋₁ aril-, (alkil)₀₋₁-(helyettesített aril)-, (alkil)₀₋₁-heteroaril- és (alkil)₀₋₁-(helyettesített heteroaril)-csoport.

28. A 23. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport és (1-4 szénatomos alkil)-O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport.

29. A 23. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R_4 jelentése adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített alkil-, fenil- vagy piridilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése

- alkil-,
- alkenil-,
- aril-,
- heteroaril-,

- heterogyűrűs-,
- helyettesített aril-,
- helyettesített heteroaril-,
- helyettesített heterogyűrűs-,
- -O-alkil-,
- -O-(alkil)₀₋₁-aril-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített aril)-,
- -O-(alkil)₀₋₁-heteroaril-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heteroaril)-,
- -O-(alkil)₀₋₁-heterogyűrűs-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heterogyűrűs)-,
- -COOH,
- -CO-O-alkil-,
- -CO-alkil-,
- -S(O)₀₋₂-alkil-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-aril-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-(helyettesített aril)-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-heteroaril-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heteroaril)-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-heterogyűrűs-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heterogyűrűs)-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃R₃,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-O-alkil-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-alkil-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-aril-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-(helyettesített aril)-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-heteroaril-,
- (alkil)₀₋₁-NR₃-CO-(helyettesített heteroaril)-,

- -N_3 csoport,
- halogénatom,
- halogén(alkil)-,
- halogén(alkoxi)-,
- $\text{-CO-halogén(alkoxi)-}$,
- -NO_2 ,
- -CN ,
- -OH ,
- -SH csoport; és alkilcsoport jelentés esetén oxocsoport.

30. A 23. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_4 jelentése adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített fenilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése metil-, metoxi-, nitril-, nitro-, trifluormetil- és trifluormetoxics csoport és halogénatom.

31. A 23. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_4 és R_5 együtt adott esetben helyettesített 3-7 tagú heterogyűrűt alkot.

32. A 23. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_4 és R_5 együtt adott esetben helyettesített pirrolidin- vagy morfolingyűrűt alkot.

33. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében Y jelentése $=\text{O}$ és X jelentése $\text{-SO}_2\text{-}$.

34. A 33. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében n értéke 0.

35. A 33. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_3 jelentése hidrogénatom.

36. A 33. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_1 jelentése $\text{-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{-NR}_3\text{-CO-NR}_5\text{-SO}_2\text{-R}_4$.

37. A 33. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_2 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkil-O-alkil-, $(\text{alkil})_{0-1}$ aril-, $(\text{alkil})_{0-1}\text{-}$

-(helyettesített aril)-, (alkil)₀₋₁-heteroaril- és (alkil)₀₋₁-(helyettesített heteroaril)-csoport.

38. A 33. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport és (1-4 szénatomos alkil)-O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport.

39. A 33. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R₄ jelentése adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített alkil- vagy fenilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése

- alkil-,
- alkenil-,
- aril-,
- heteroaril-,
- heterogyűrűs-,
- helyettesített aril-,
- helyettesített heteroaril-,
- helyettesített heterogyűrűs-,
- -O-alkil-,
- -O-(alkil)₀₋₁-aril-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített aril)-,
- -O-(alkil)₀₋₁-heteroaril-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heteroaril)-,
- -O-(alkil)₀₋₁-heterogyűrűs-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített heterogyűrűs)-,
- -COOH,
- -CO-O-alkil-,
- -CO-alkil-,
- -S(O)₀₋₂-alkil-,
- -S(O)₀₋₂-(alkil)₀₋₁-aril-,

- $-S(O)_{0-2}-(alkil)_{0-1}-(helyettesített\ aril)-$,
- $-S(O)_{0-2}-(alkil)_{0-1}-heteroaril-$,
- $-S(O)_{0-2}-(alkil)_{0-1}-(helyettesített\ heteroaril)-$,
- $-S(O)_{0-2}-(alkil)_{0-1}-heterogyűrűs-$,
- $-S(O)_{0-2}-(alkil)_{0-1}-(helyettesített\ heterogyűrűs)-$,
- $(alkil)_{0-1}-NR_3R_3$,
- $(alkil)_{0-1}-NR_3-CO-O-alkil-$,
- $(alkil)_{0-1}-NR_3-CO-alkil-$,
- $(alkil)_{0-1}-NR_3-CO-aril-$,
- $(alkil)_{0-1}-NR_3-CO-(helyettesített\ aril)-$,
- $(alkil)_{0-1}-NR_3-CO-heteroaril-$,
- $(alkil)_{0-1}-NR_3-CO-(helyettesített\ heteroaril)-$,
- $-N_3$ csoport,
- halogénatom,
- halogén(alkil)-,
- halogén(alkoxi)-,
- $-CO-halogén(alkoxi)-$,
- $-NO_2$,
- $-CN$,
- $-OH$,
- $-SH$ csoport; és alkilcsoport jelentés esetén oxocsoport.

40. A 33. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_4 jelentése adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített fenilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése metil-, metoxi-, nitril-, nitro-, trifluormetil- és trifluormetoxics csoport és halogénatom.

41. A 33. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_4 és R_5 együtt adott esetben helyettesített 3-7 tagú heterogyűrűt alkot.



42. A 33. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_4 és R_5 együtt adott esetben helyettesített pirrolidin- vagy morfolingyűrűt alkot.

43. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében a szaggatott vonalak nincsenek jelen.

44. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében a szaggatott vonalak nincsenek jelen.

45. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében a szaggatott vonalak nincsenek jelen.

46. A 23. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében a szaggatott vonalak nincsenek jelen.

47. A 33. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében a szaggatott vonalak nincsenek jelen.

48. Egy az alábbiak körébe tartozó vegyület:

N-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-benzilkarbamid;

N-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-butilkarbamid;

N-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-(2-etilfenil)karbamid;

N-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-ciklohexilkarbamid;

N'-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N-metil-N-fenilkarbamid;

N-[2-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)etil]-N'-fenilkarbamid;

N-[2-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)etil]-N'-(4-fenoxifenil)-
karbamid;

N-[2-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)etil]-N'-benzilkarbamid;

N-[2-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)etil]-N'-propilkarbamid;

N-[2-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)etil]-N'-propilkarbamid;

N-[2-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)etil]-N'-fenilkarbamid;

N-[2-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)etil]-N'-ciklohexil-
karbamid;

N-{2-[4-amino-2-(etoximetil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]etil}-
-N'-ciklohexilkarbamid;
N-{2-[4-amino-2-(etoximetil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]etil}-
-N'-fenilkarbamid;
N-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-propilkarbamid;
N-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-[(1S)-1-feniletil]-
karbamid;
N-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-[(1R)-1-feniletil]-
karbamid;
N-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-(2-metoxifenil)-
karbamid;
N-(4-acetilfenil)-N'-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-
karbamid;
N-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-[4-(dimetilamino)-
fenil]karbamid;
N-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-(4-metoxibenzil)-
karbamid;
N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-propil-
karbamid;
N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-fenil-
karbamid;
N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-ciklohexil-
karbamid;
N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-(3-metil-
fenil)karbamid;
N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-(3-fluor-
fenil)karbamid;

N-4-4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil-4-morfolin-karboxamid;

N-{4-[4-amino-2-(4-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-propil-karbamid;

N-{4-[4-amino-2-(4-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-fenil-karbamid; és

N-{4-[4-amino-2-(4-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-(3-piridil)karbamid.

49. Egy az alábbiak körébe tartozó vegyület:

N-[4-(4-amino-2-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-benzilkarbamid;

N'-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N,N-dimetilkarbamid;

N⁴-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-4-morfolinkarboxamid; és

N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-fenilkarbamid;

50. Egy az alábbiak körébe tartozó vegyület:

N-{2-[4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]etil}-N'-ciklohexiltiokarbamid;

N-[4-(4-amino-2-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)butil]-N'-ciklohexiltiokarbamid;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-(3-piridil)-tiokarbamid;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-(4-(dimetil-amino)-1-naftil)tiokarbamid;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-propiltiokarbamid;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-feniltio-
 karbamid;
 N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-
 -il]butil}-N'-feniltiokarbamid;
 N-allil-N'-(4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]-
 kinolin-1-il]butil)tiokarbamid;
 N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-
 -il]butil}-N'-(terc-butil)tiokarbamid;
 N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-(1-naftil)-
 tiokarbamid;
 N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil}-N'-(terc-butil)-
 tiokarbamid; és
 N-allil-N'-(4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]butil)tio-
 karbamid;

51. Egy az alábbiak körébe tartozó vegyület:

4-amino-2-butil-1-[4-{{{(fenilszulfonil)amino}karbonil)amino}butil]-6,7,8,9-
 -tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin;
 4-amino-2-butil-1-[4-{{{(fenilszulfonil)amino}karbonil)amino}butil]-1H-imidazo-
 [4,5-c]kinolin;
 4-amino-2-butil-1-[4-{{{(4-fluorfenil)sulfonil)amino}karbonil)amino}butil]-1H-
 -imidazo[4,5-c]kinolin;
 4-amino-2-butil-1-[4-{{{(4-klorofenil)sulfonil)amino}karbonil)amino}butil]-1H-
 -imidazo[4,5-c]kinolin;
 4-amino-2-butil-1-[4-{{{(4-etilfenil)sulfonil)amino}karbonil)amino}butil]-1H-
 -imidazo[4,5-c]kinolin;
 4-amino-2-(2-metoxietil)-1-[4-{{{(4-metilfenil)sulfonil)amino}karbonil)amino}-
 butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin;

4-amino-2-(2-metoxietil)-1-[4-({[(fenilszulfonil)amino]karbonil}amino)butil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin;
 4-amino-2-(etoximetil)-1-[2-({[(fenilszulfonil)amino]karbonil}amino)etil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin;
 4-amino-2-butyl-1-{2-({[(4-metilfenil)szulfonil]amino}karbonil}amino)etil}-1H-imidazo[4,5-c]kinolin; és
 4-amino-2-butyl-1-{2-({[(4-klorofenil)szulfonil]amino}karbonil}amino)etil}-1H-imidazo[4,5-c]kinolin.

52. Gyógyászati készítmény, amely terápiásan hatásos mennyiségű (Ia) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját és gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot tartalmaz – az (Ia) általános képletben

R_1 jelentése -alkil- $NR_3-CO-O-R_4$ vagy -alkenil- $NR_3-CO-O-R_4$ általános képletű csoport;

R_4 jelentése aril-, heteroaril-, heterogyűrűs-, alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozhat, ahol a helyettesítők jelentése

- alkil-,
- alkenil-,
- aril-,
- heteroaril-,
- heterogyűrűs-,
- helyettesített aril-,
- helyettesített heteroaril-,
- helyettesített heterogyűrűs-,
- -O-alkil-,
- -O-(alkil)₀₋₁-aryl-,
- -O-(alkil)₀₋₁-(helyettesített aril)-,

- $\text{-O-(alkil)}_{0-1}\text{-heteroaril-}$,
- $\text{-O-(alkil)}_{0-1}\text{-(helyettesített heteroaril)-}$,
- $\text{-O-(alkil)}_{0-1}\text{-heterogyűrűs-}$,
- $\text{-O-(alkil)}_{0-1}\text{-(helyettesített heterogyűrűs)-}$,
- -COOH ,
- -CO-O-alkil- ,
- -CO-alkil- ,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-alkil-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-aril-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-(helyettesített aril)-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-heteroaril-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-(helyettesített heteroaril)-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-heterogyűrűs-}$,
- $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-(helyettesített heterogyűrűs)-}$,
- $\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{R}_3\text{-}$,
- $\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-O-alkil-}$,
- $\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-alkil-}$,
- $\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-aril-}$,
- $\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-(helyettesített aril)-}$,
- $\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-heteroaril-}$,
- $\text{-(alkil)}_{0-1}\text{-NR}_3\text{-CO-(helyettesített heteroaril)-}$,
- -N_3 csoport,
- halogénatom,
- halogén(alkil)-,
- halogén(alkoxi)-,
- $\text{-CO-halogén(alkoxi)-}$,
- -NO_2 ,
- -CN ,

– -OH és
– -SH csoport, és az alkil-, alkenil- vagy heterogyűrűs csoportok
esetén oxocsoport;

R₂ jelentése:

- hidrogénatom,
- alkil-,
- alkenil-,
- aril-,
- helyettesített aril-,
- heteroaril-,
- helyettesített heteroaril-,
- alkil-O-alkil-,
- alkil-O-alkenil-csoport és
- alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek az alábbi helyettesítők közül
eggyel vagy többel helyettesítettek:

- -OH,
- halogénatom,
- -N(R₃)₂,
- -CO-N(R₃)₂,
- -CO-(1-10 szénatomos alkil)-,
- -CO-O-(1-10 szénatomos alkil)-,
- -N₃,
- aril-,
- helyettesített aril-,
- heteroaril-,
- helyettesített heteroaril-,
- heterogyűrűs-,
- helyettesített heterogyűrűs-,

- -CO-aril-,
- -CO-(helyettesített aril)-,
- -CO-heteroaril- és
- -CO-(helyettesített heteroaril)- csoport;

minden R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport,

n értéke 0-4, és

minden R helyettesítő egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-csoport, 1-10 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom és trifluormetil-csoport.

53. Gyógyászati készítmény, amely terápiásan hatásos mennyiségű 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz – a képletben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyaggal elegyítve.

54. Gyógyászati készítmény, amely terápiásan hatásos mennyiségű 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz – a képletben a helyettesítők jelentése a 2. igénypontban megadott – gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyaggal elegyítve.

55. Gyógyászati készítmény, amely terápiásan hatásos mennyiségű 12. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz – a képletben a helyettesítők jelentése a 12. igénypontban megadott – gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyaggal elegyítve.

56. Gyógyászati készítmény, amely terápiásan hatásos mennyiségű 23. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz – a képletben a helyettesítők jelentése a 23. igénypontban megadott – gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyaggal elegyítve.

57. Gyógyászati készítmény, amely terápiásan hatásos mennyiségű 33. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz – a képletben a he-

lyettesítők jelentése a 33. igénypontban megadott – gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyaggal elegyítve.

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

59. Eljárás vírusfertőzés kezelésére állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak az 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

60. Eljárás daganatos megbetegedés kezelésére állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak az 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

61. Eljárás citokin bioszintézis indukálására állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak a 2. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

62. Eljárás vírusfertőzés kezelésére állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak a 2. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

63. Eljárás daganatos megbetegedés kezelésére állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak a 2. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

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

65. Eljárás vírusfertőzés kezelésére állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak a 12. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

66. Eljárás daganatos megbetegedés kezelésére állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak a 12. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

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

68. Eljárás vírusfertőzés kezelésére állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak a 23. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

69. Eljárás daganatos megbetegedés kezelésére állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak a 23. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

70. Eljárás citokin bioszintézis indukálására állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak a 33. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

71. Eljárás vírusfertőzés kezelésére állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak a 33. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

72. Eljárás daganatos megbetegedés kezelésére állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak a 33. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

73. Eljárás citokin bioszintézis indukálására állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak az 52. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

74. Eljárás vírusfertőzés kezelésére állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak az 52. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

75. Eljárás daganatos megbetegedés kezelésére állatban, **azzal jellemezve**, hogy az állatnak az 52. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

A bejelentő

helyett a meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.



Válas Györgyné dr.
szabadalmi ügyvivő

+ 23 oldal due

Péreg.

2002 MAJ. 31

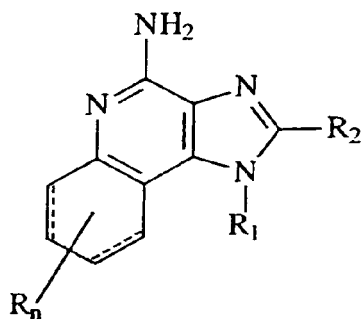
14. 14820/2002

• P0201664

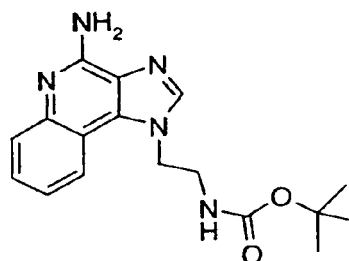
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1/23

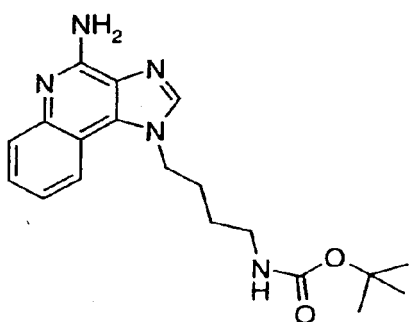
A/



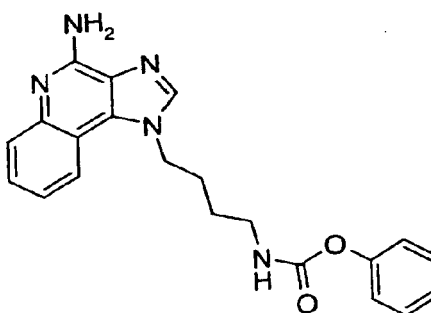
(I)



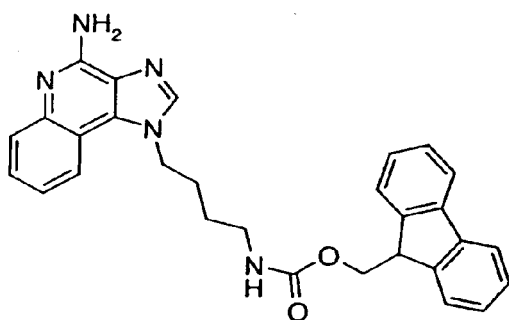
(1)



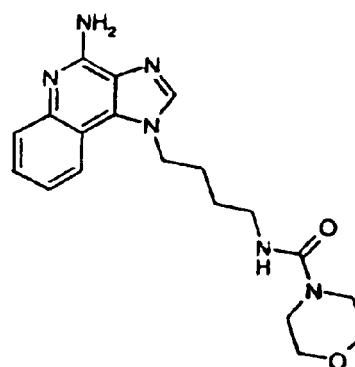
(2)



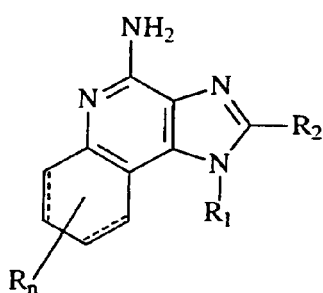
(3)



(4)

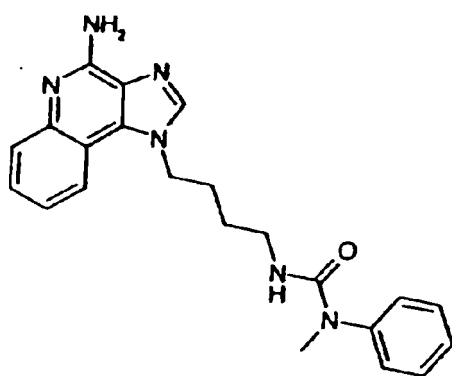


(5)

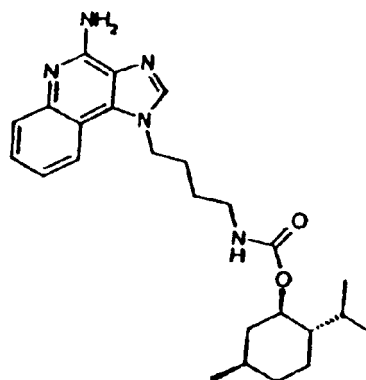


(Ia)

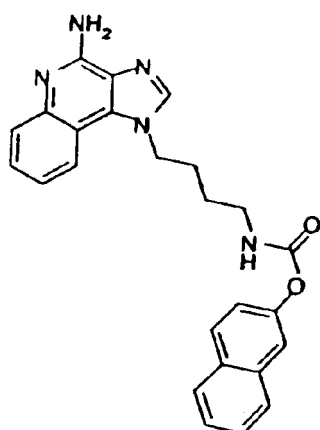
14. 14820/2002



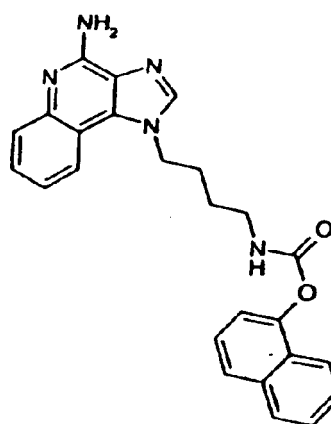
(6)



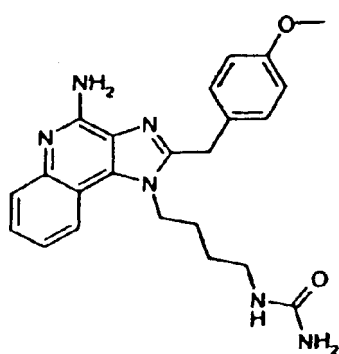
(7)



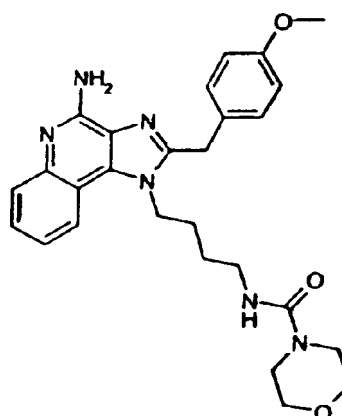
(8)



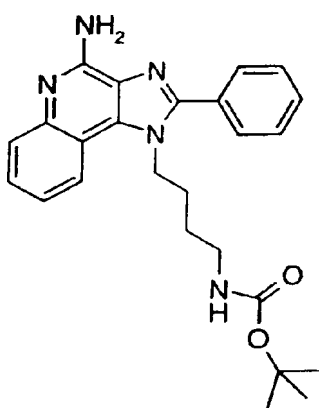
(9)



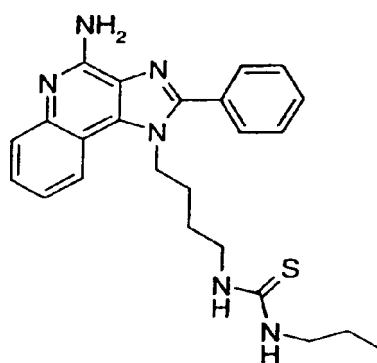
(10)



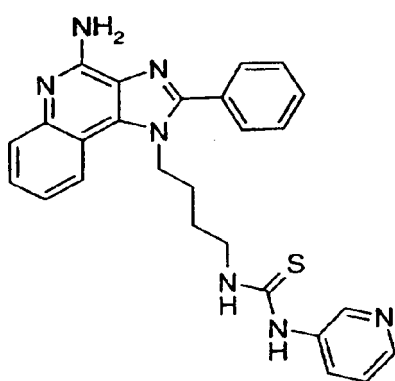
(11)



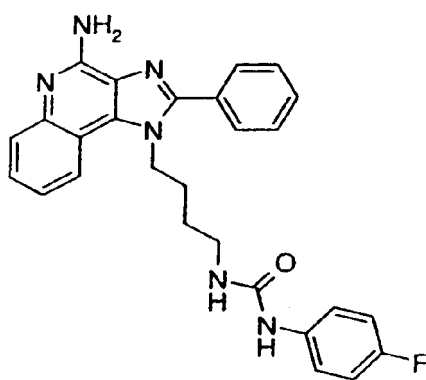
(12)



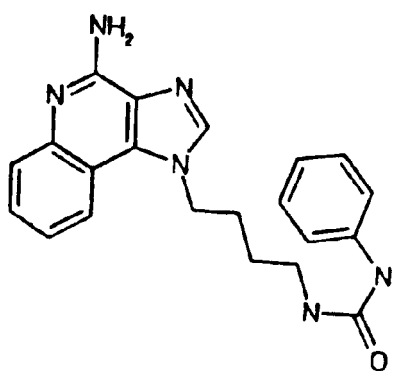
(13)



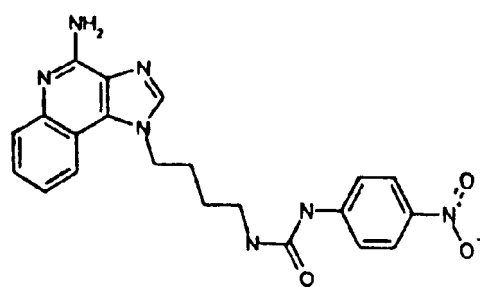
(14)



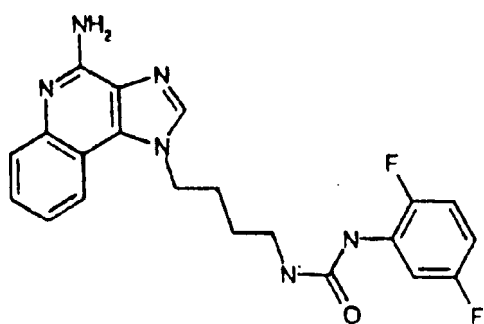
(15)



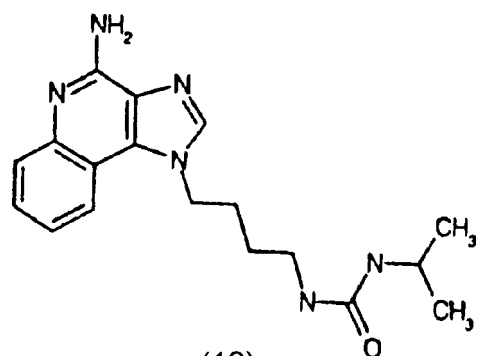
(16)



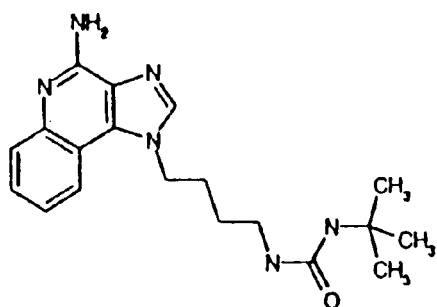
(17)



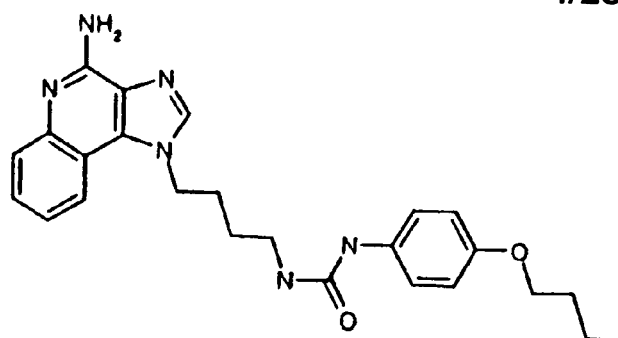
(18)



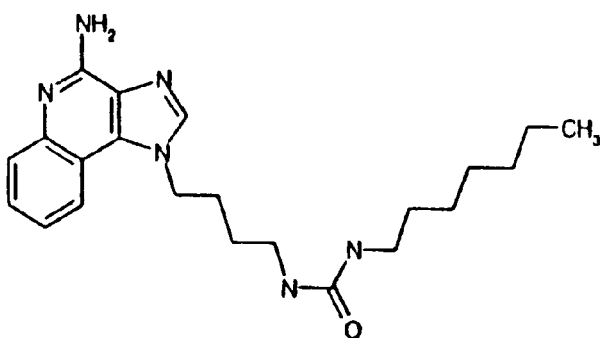
(19)



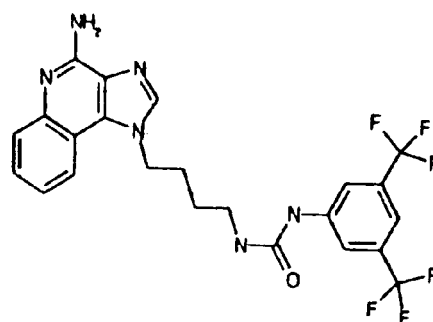
(20)



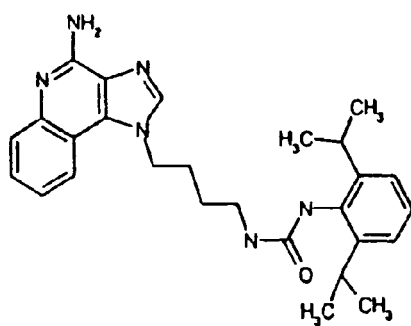
(21)



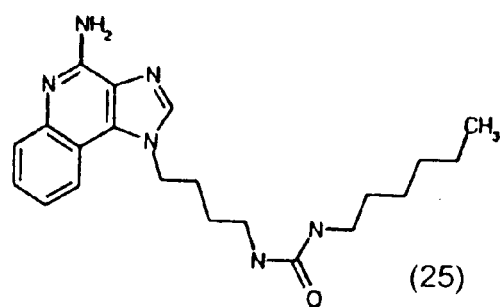
(22)



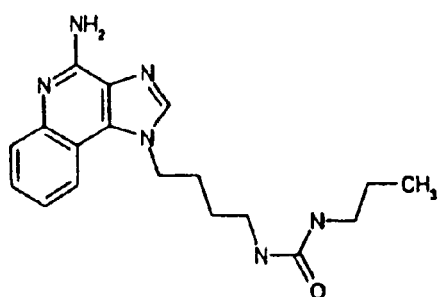
(23)



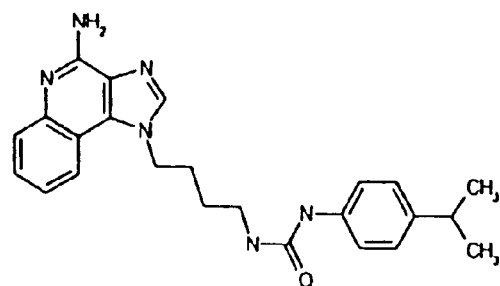
(24)



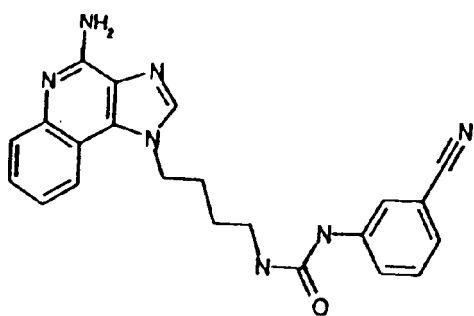
(25)



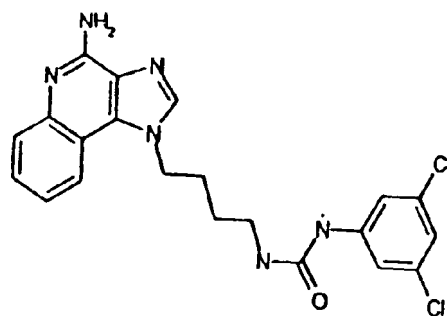
(26)



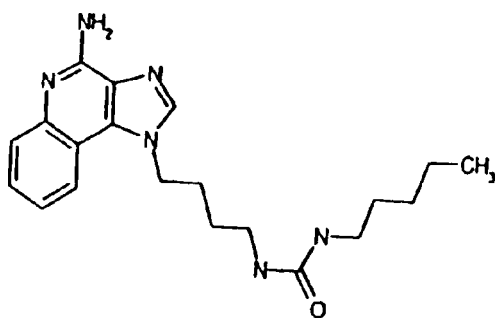
(27)



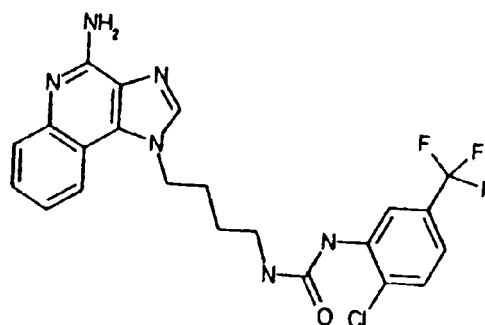
(28)



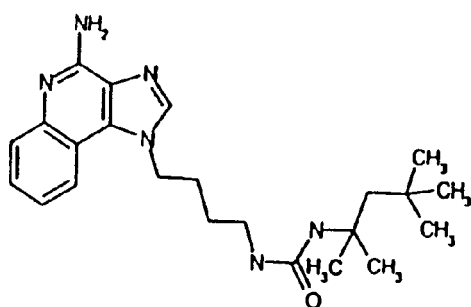
(29)



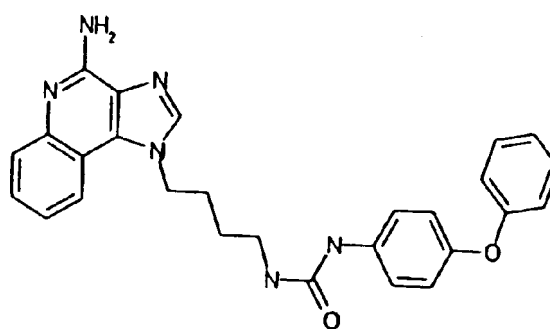
(30)



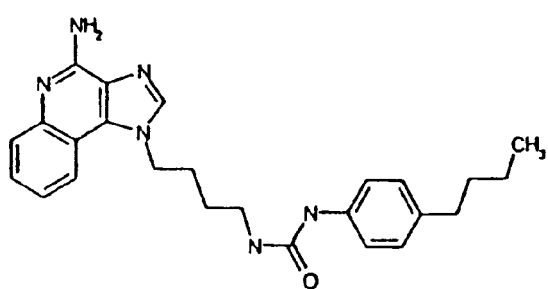
(31)



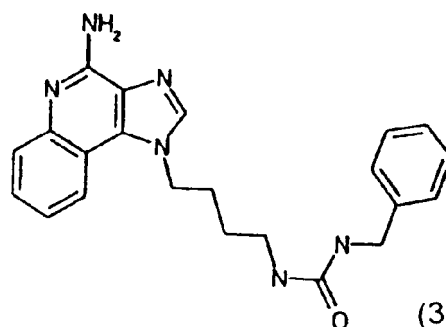
(32)



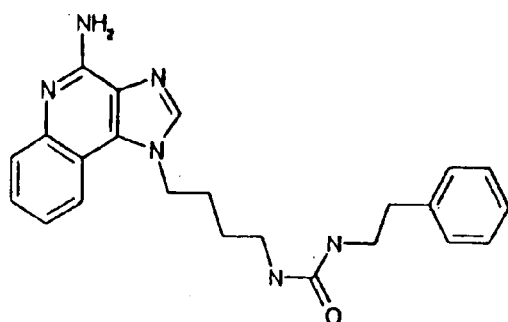
(33)



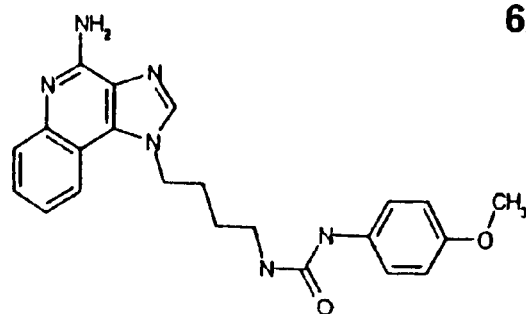
(34)



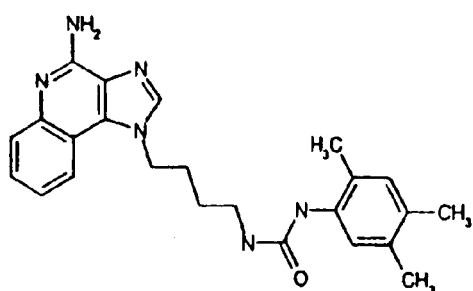
(35)



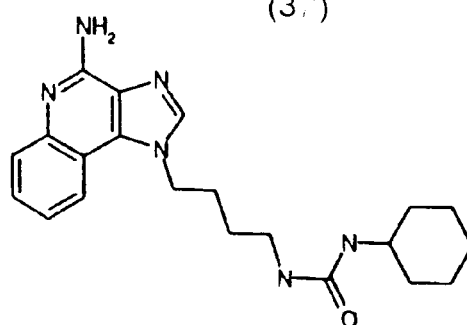
(36)



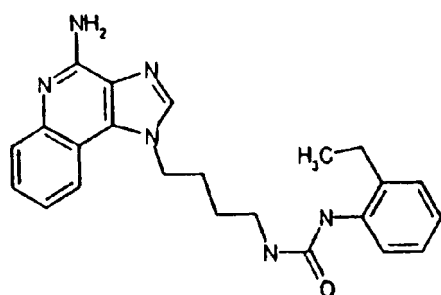
(37)



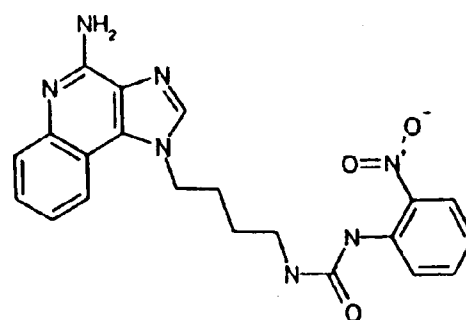
(38)



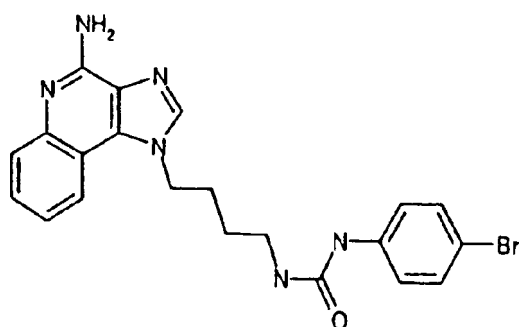
(39)



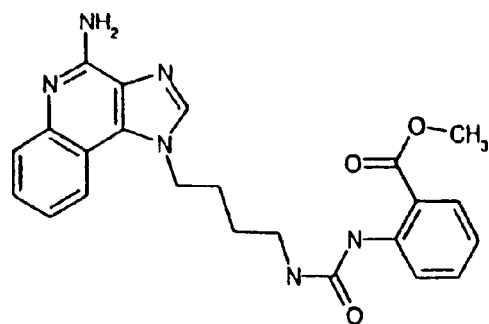
(40)



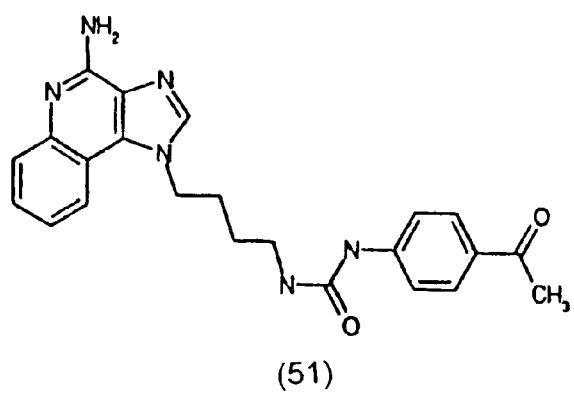
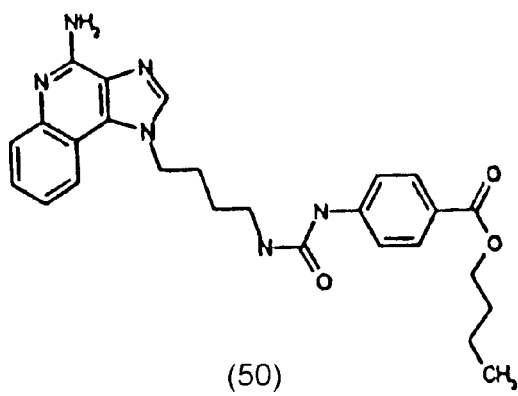
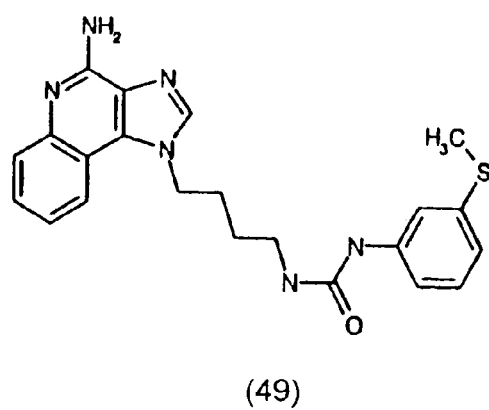
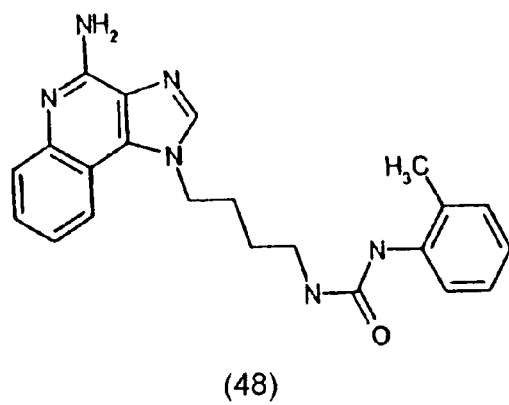
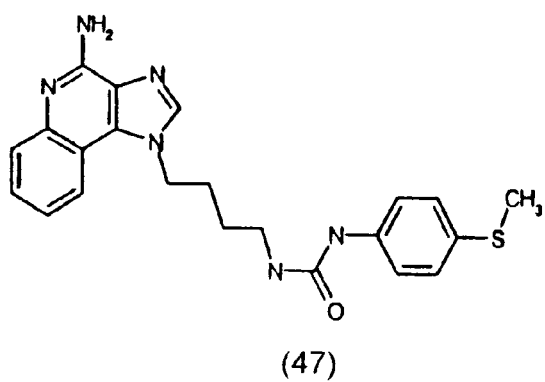
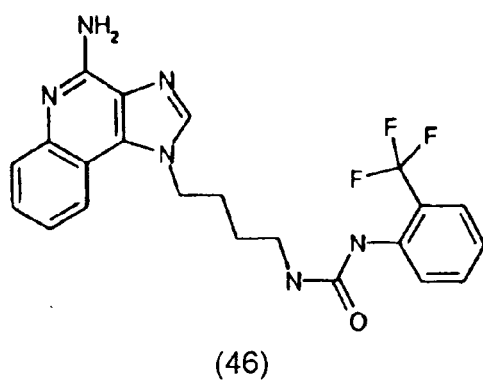
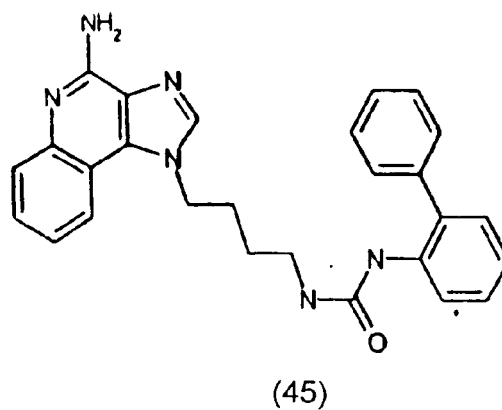
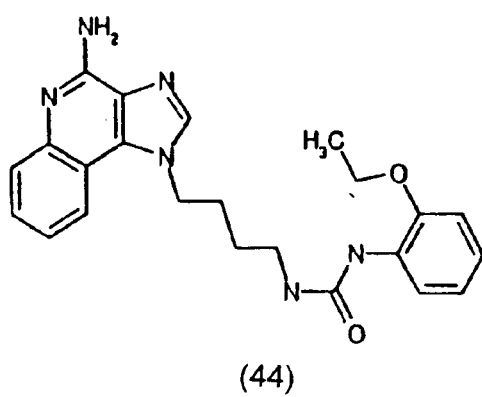
(41)



(42)

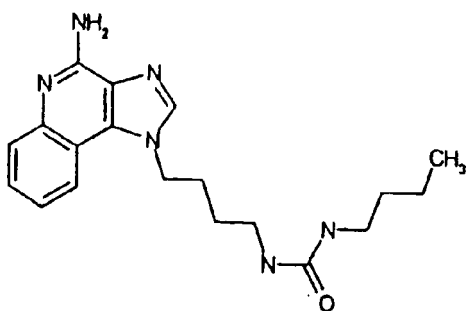


(43)

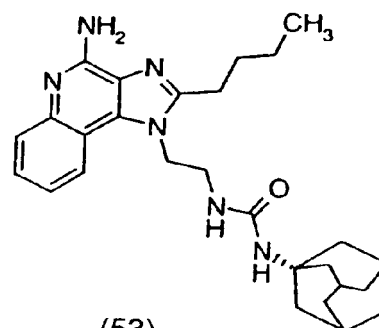


14800

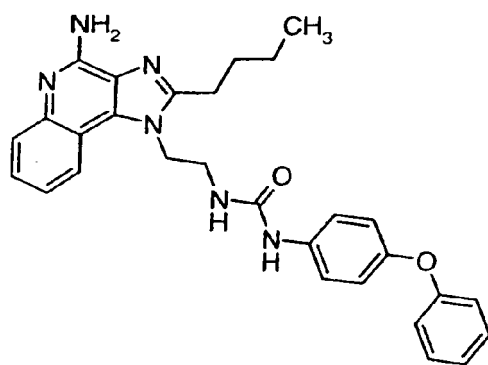
8/23



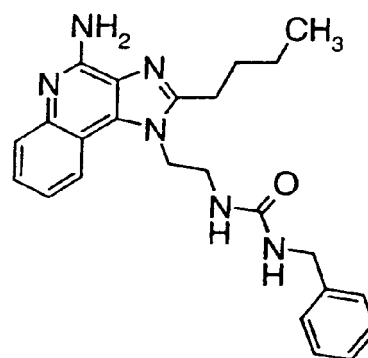
(52)



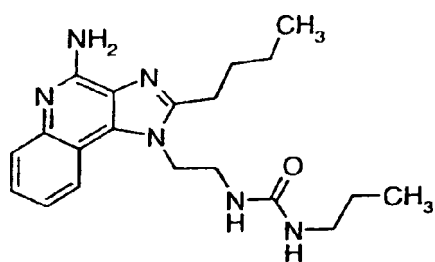
(53)



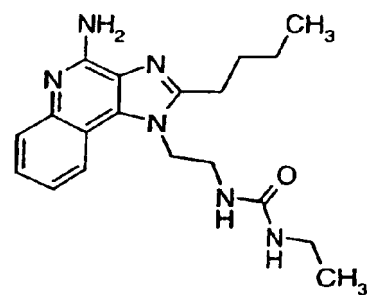
(54)



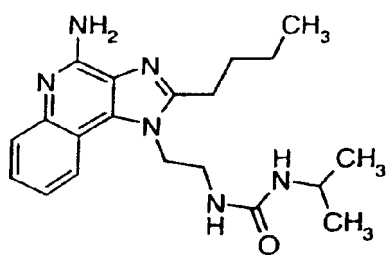
(55)



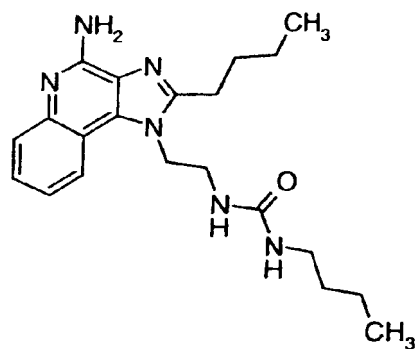
(56)



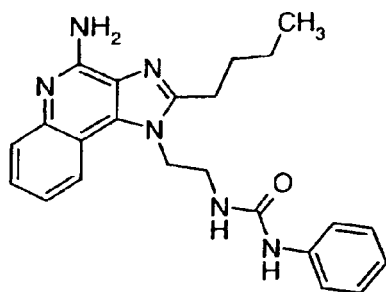
(57)



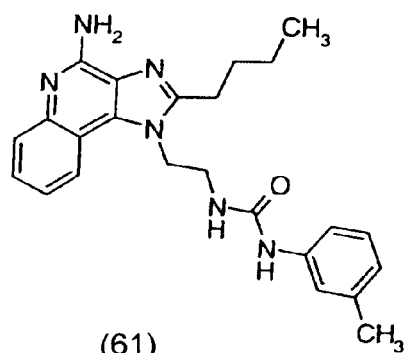
(58)



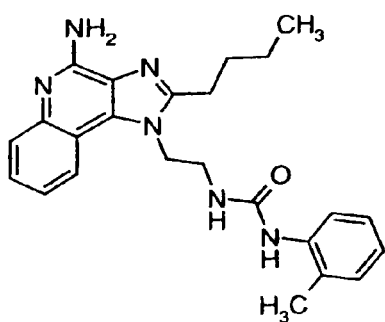
(59)



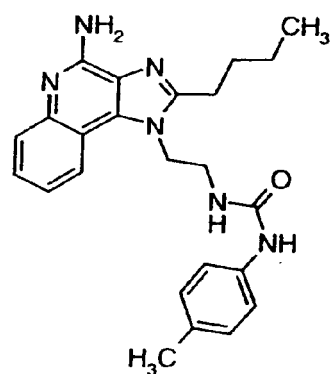
(60)



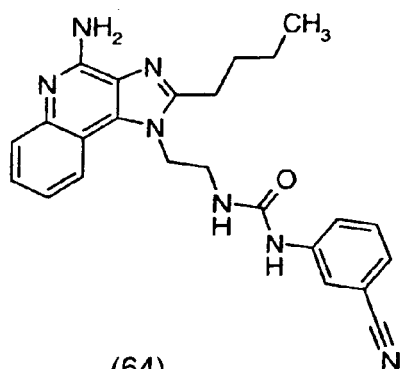
(61)



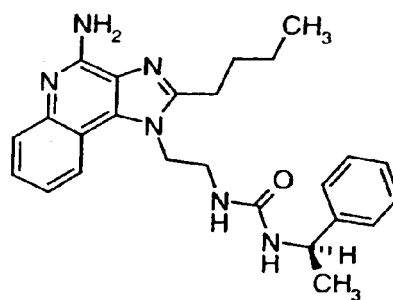
(62)



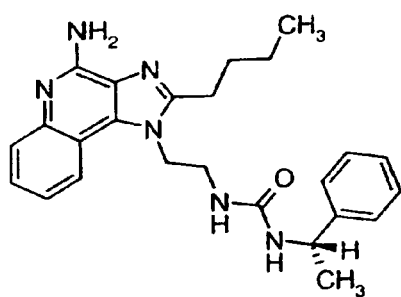
(63)



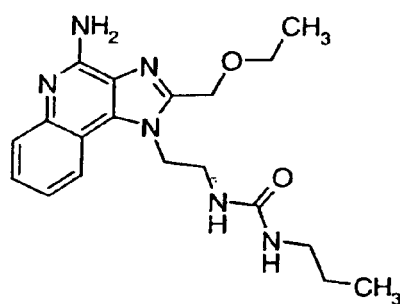
(64)



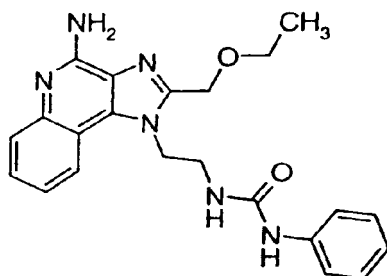
(65)



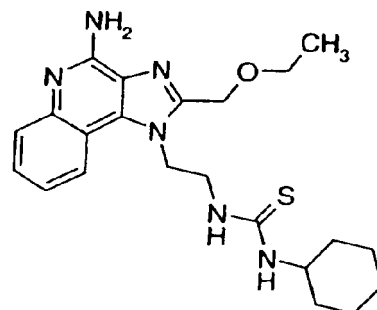
(66)



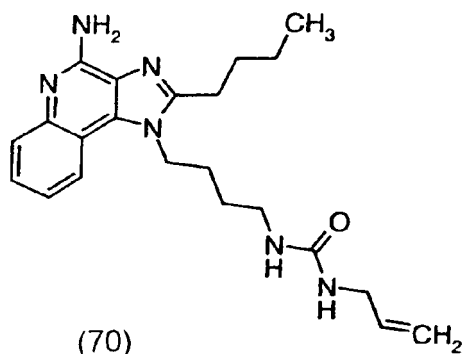
(67)



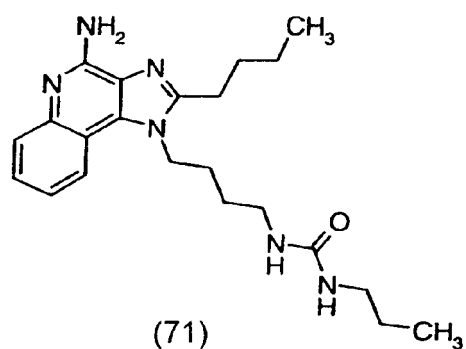
(68)



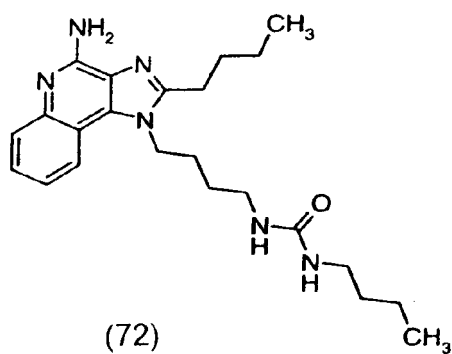
(69)



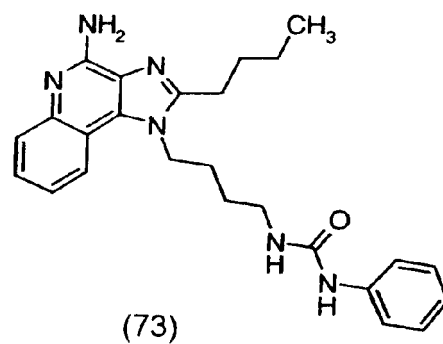
(70)



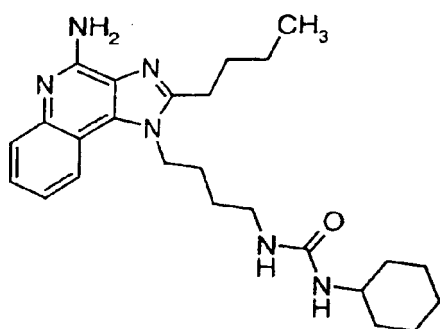
(71)



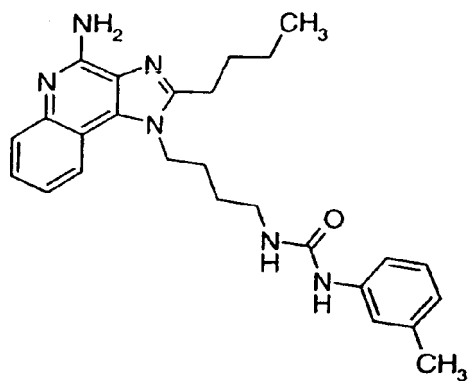
(72)



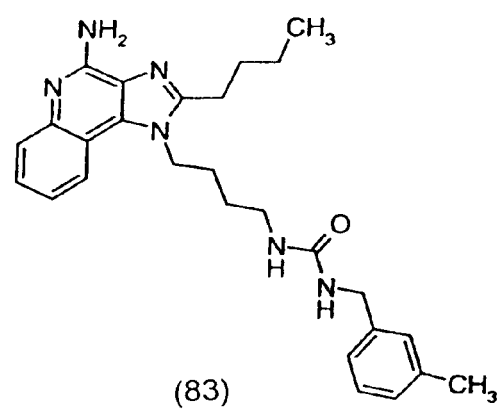
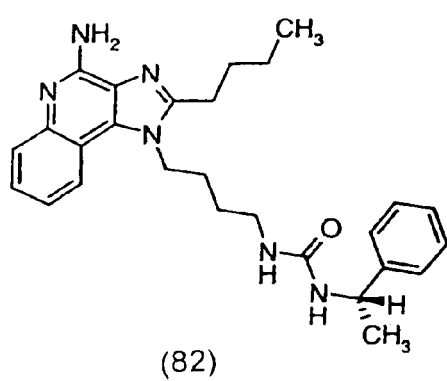
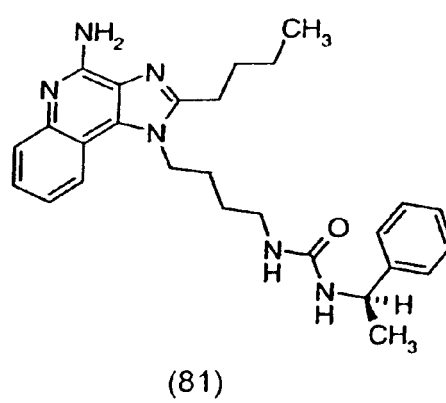
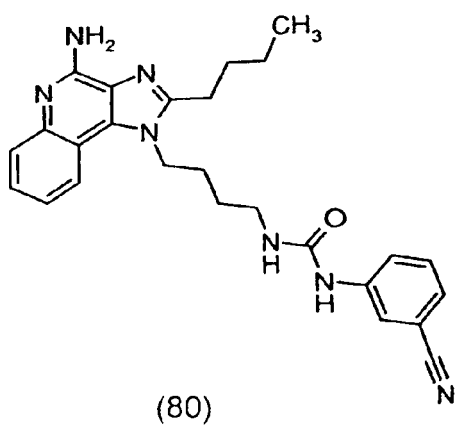
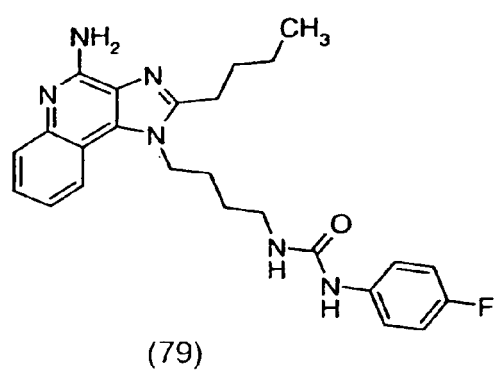
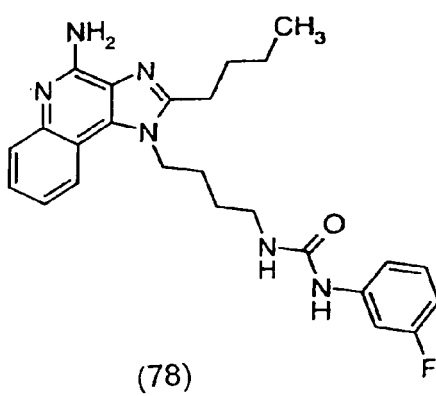
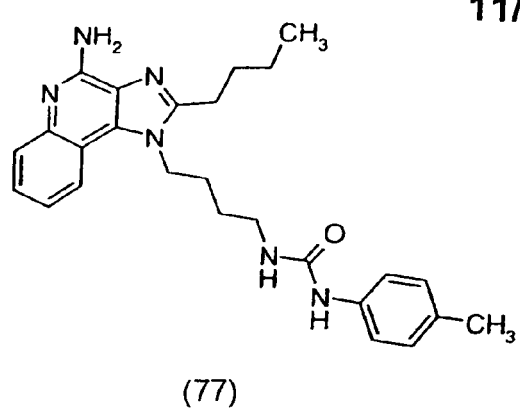
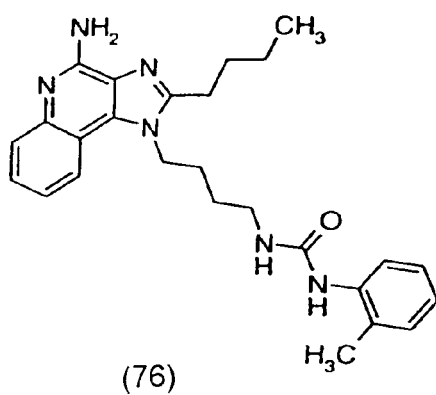
(73)



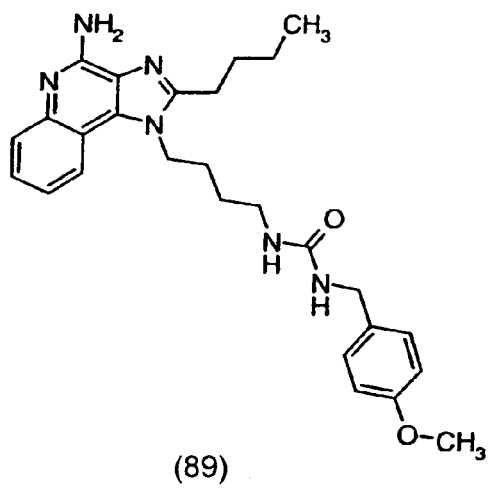
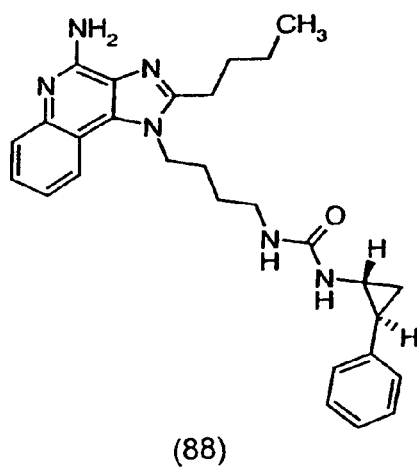
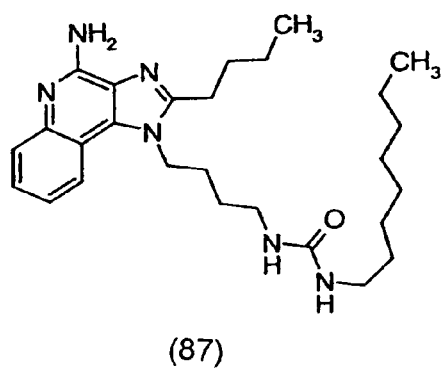
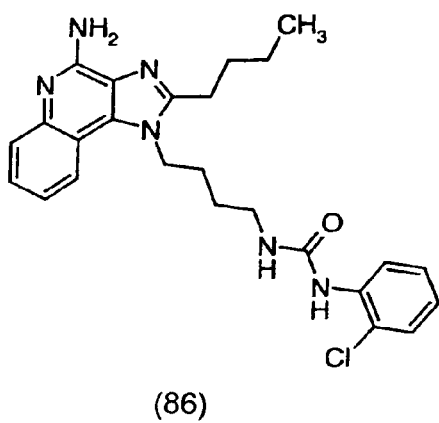
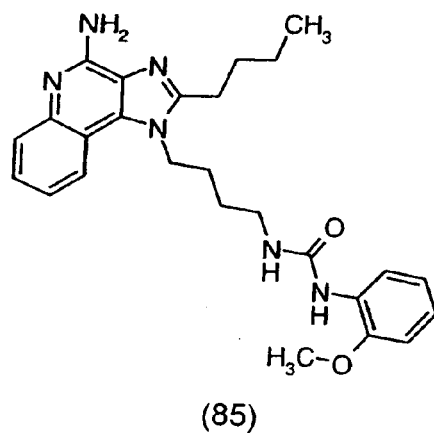
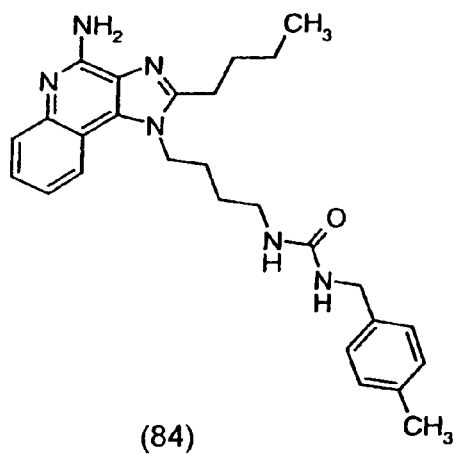
(74)

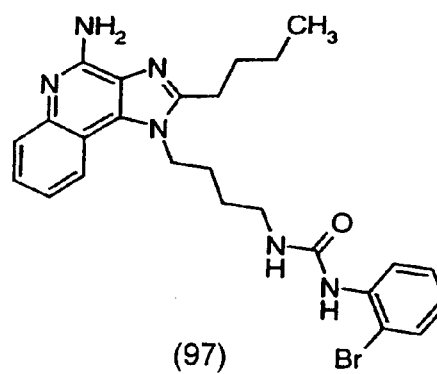
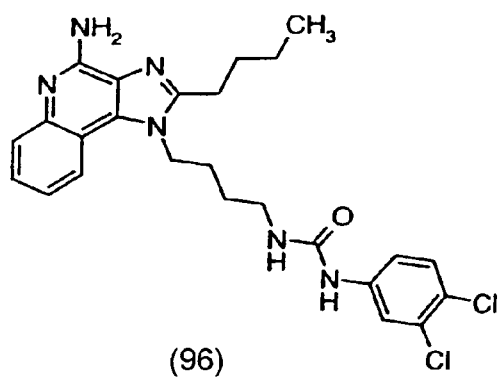
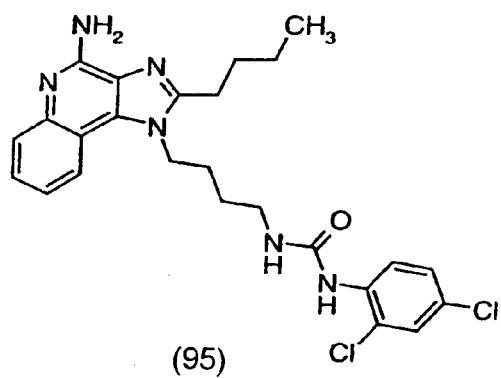
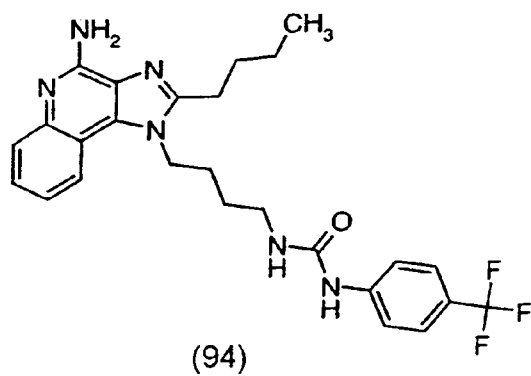
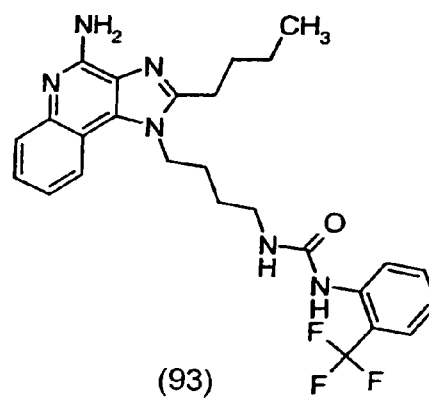
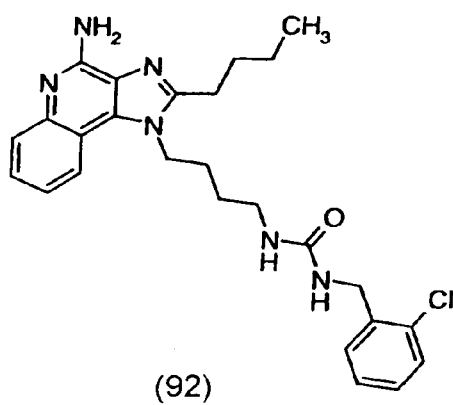
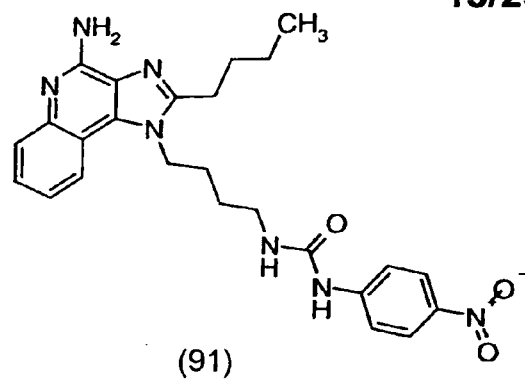
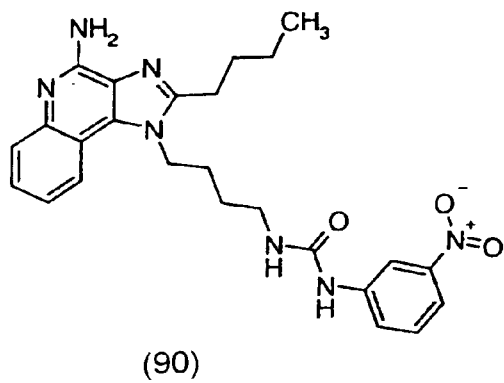


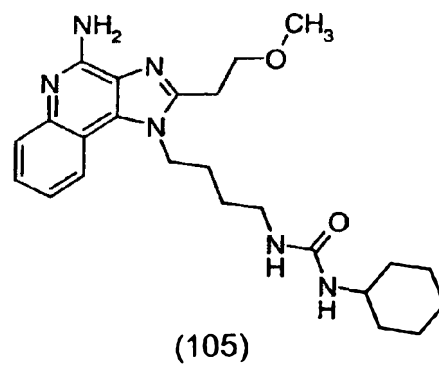
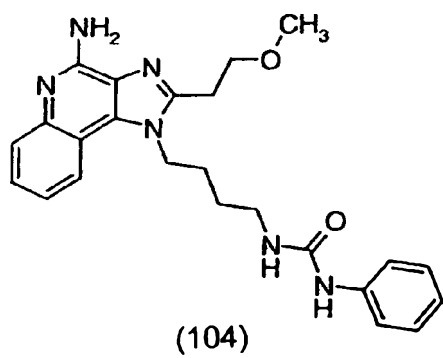
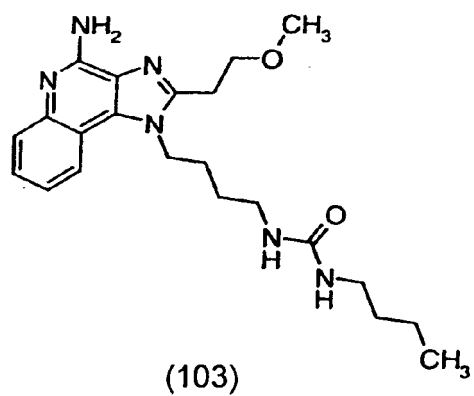
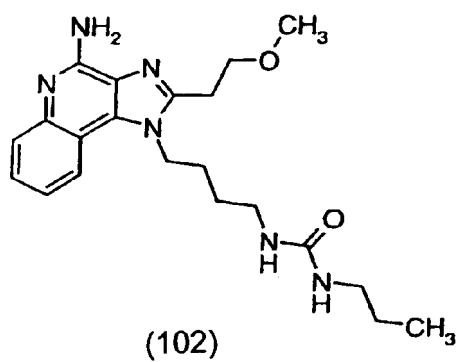
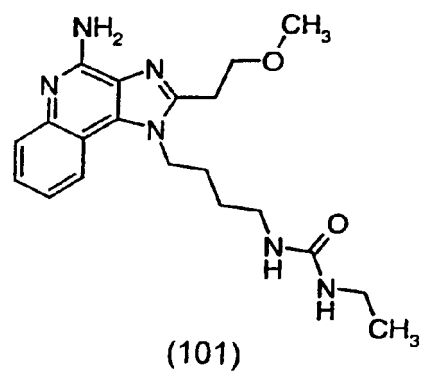
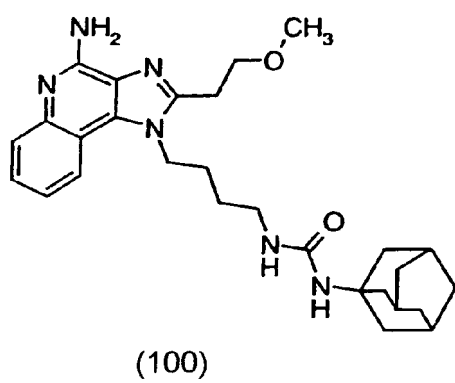
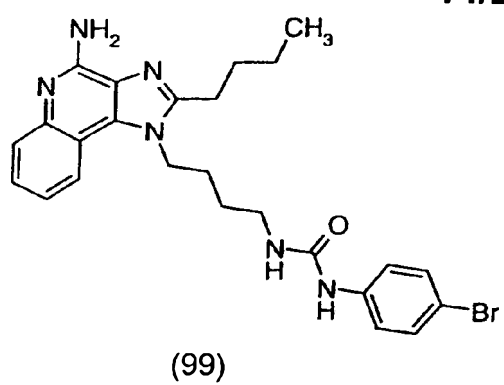
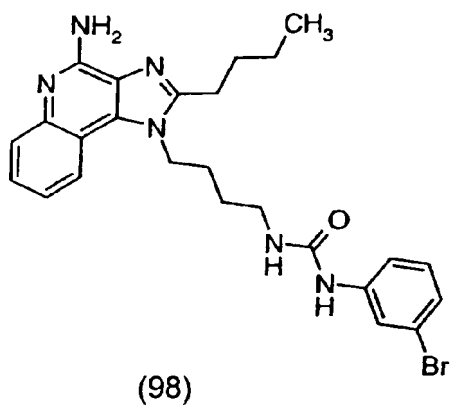
(75)

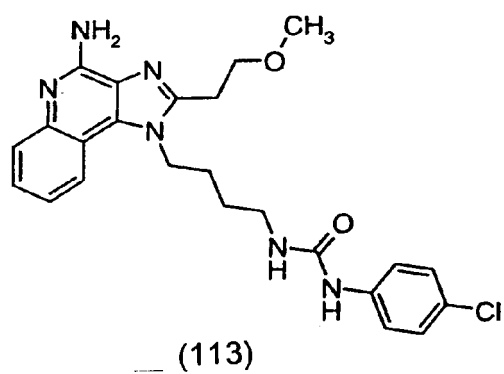
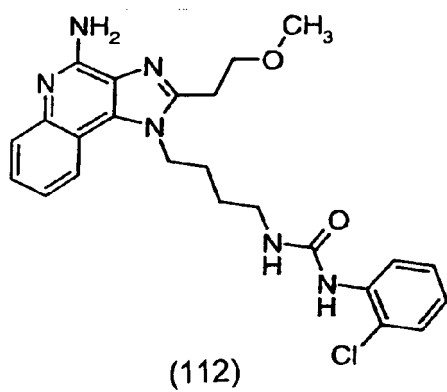
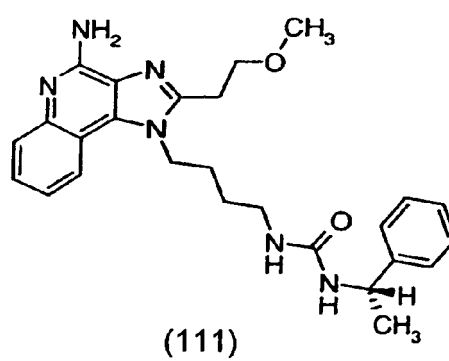
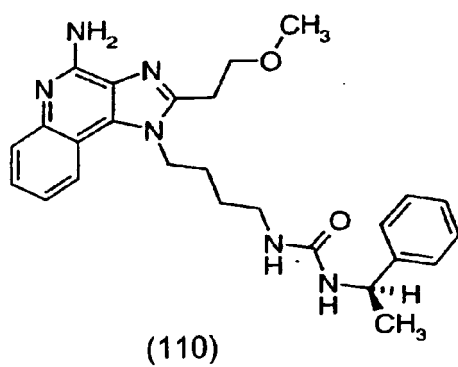
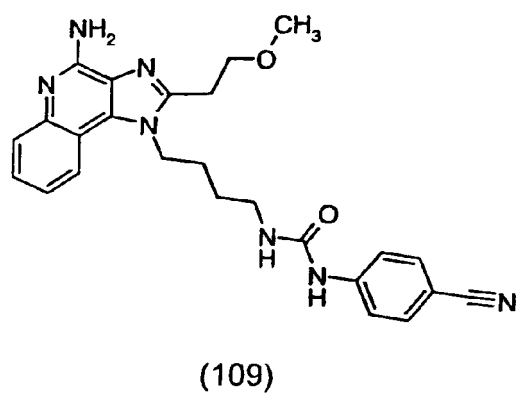
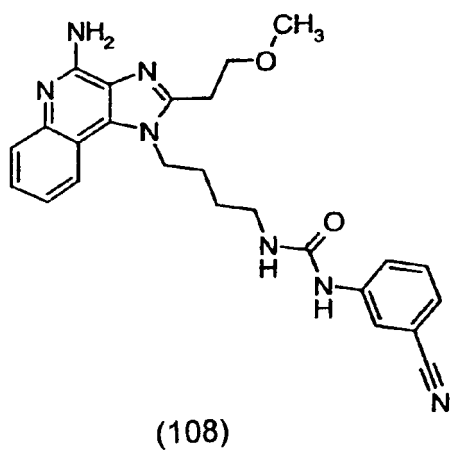
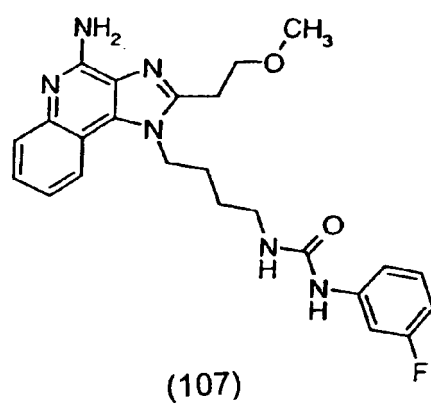
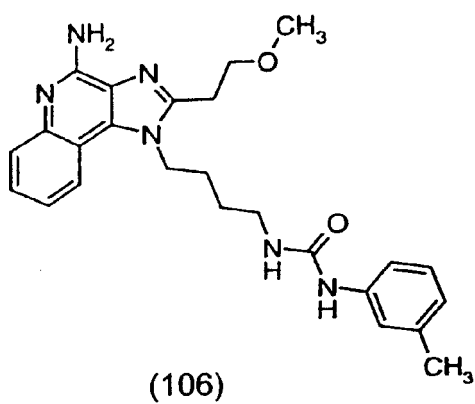


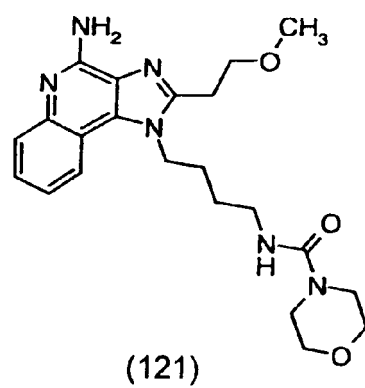
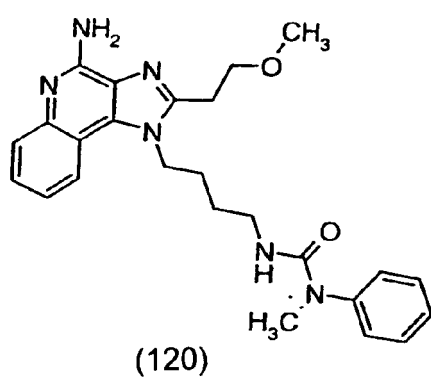
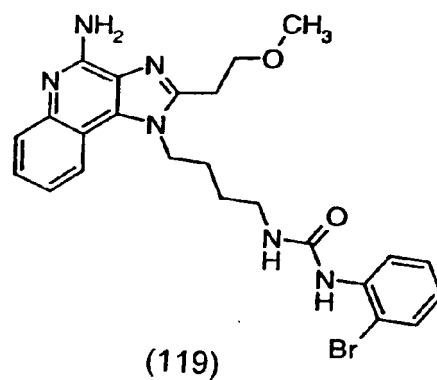
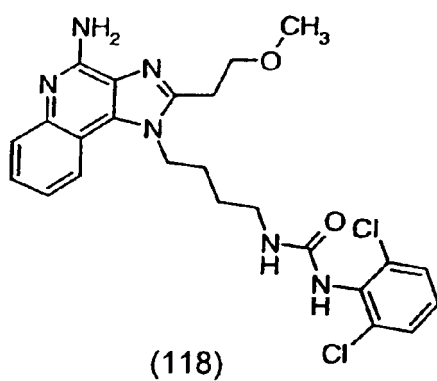
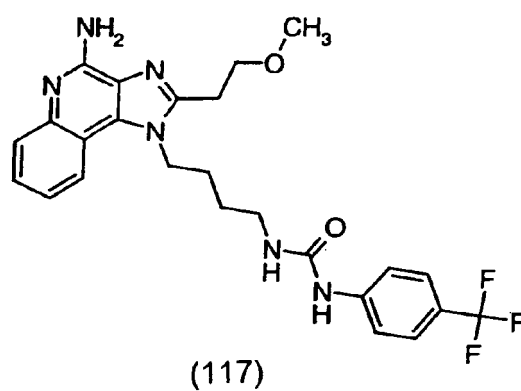
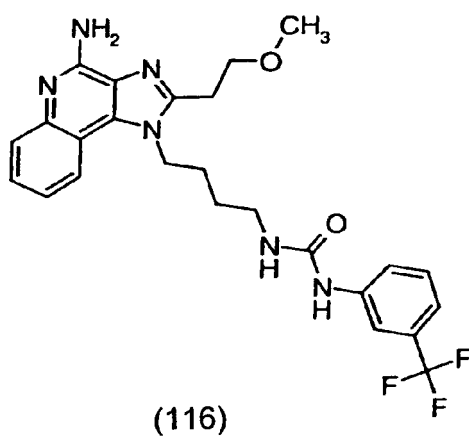
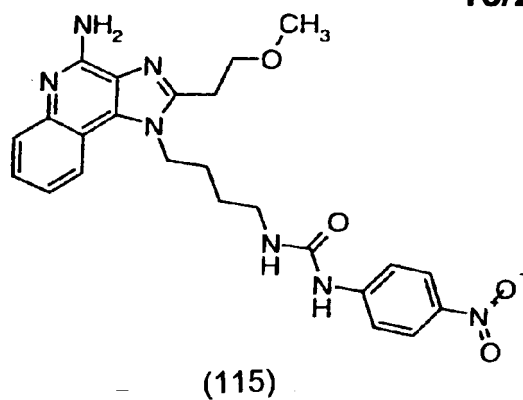
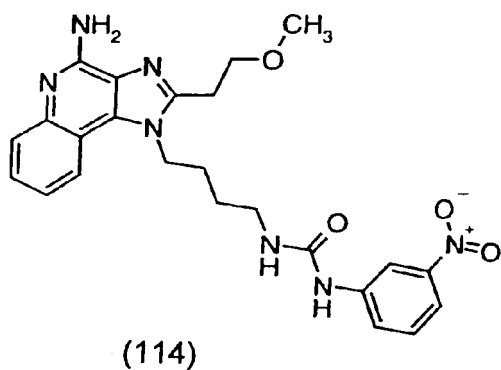
12/23

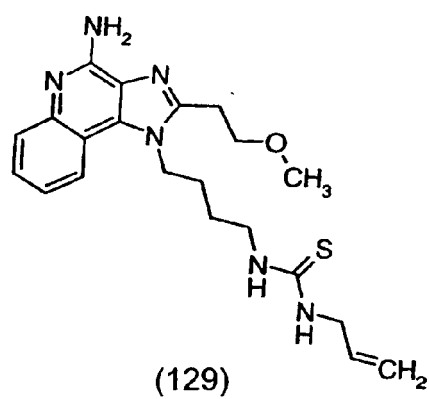
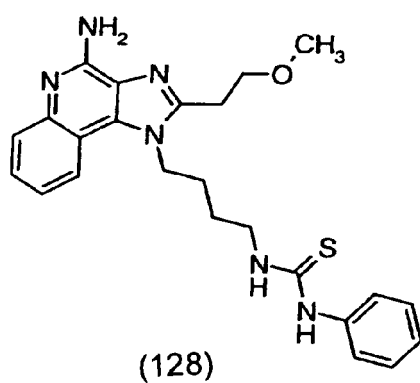
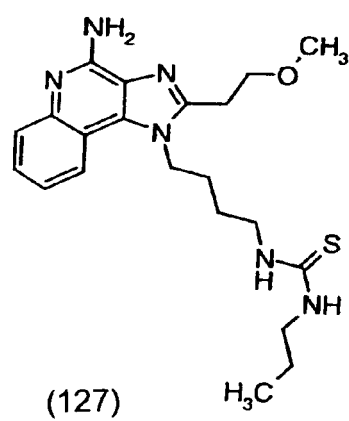
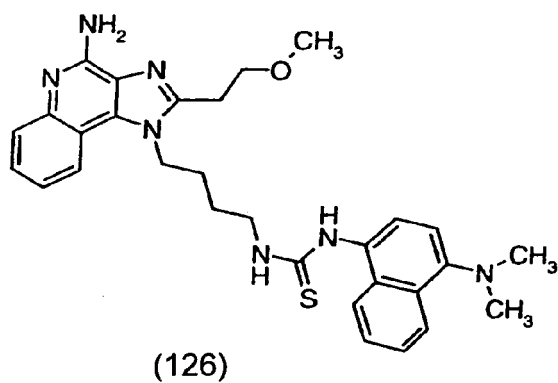
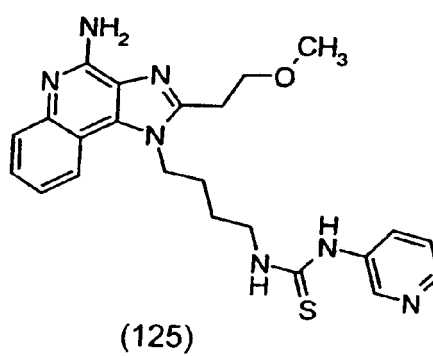
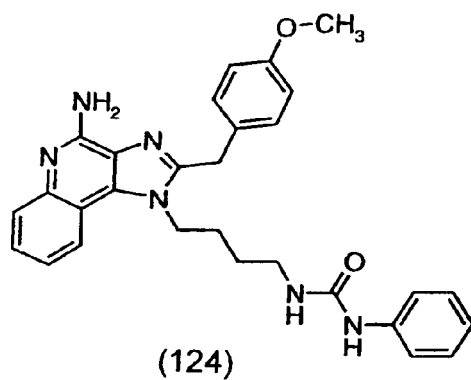
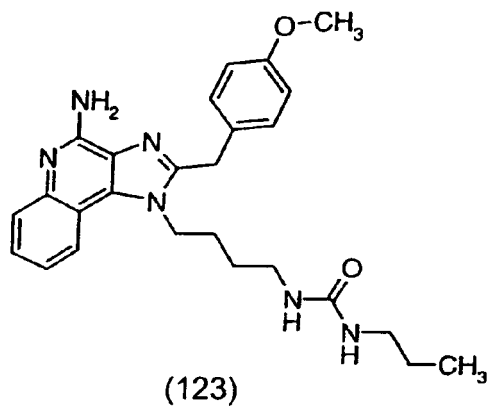
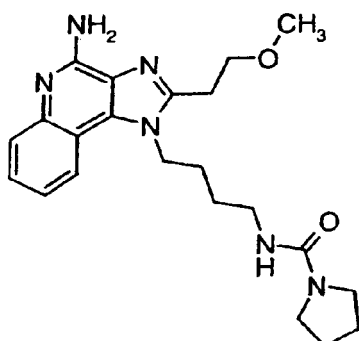


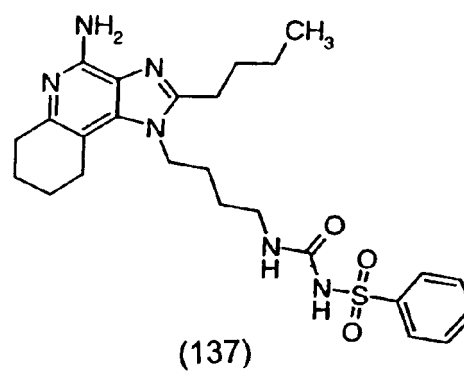
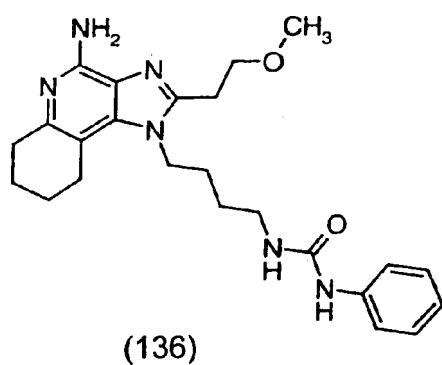
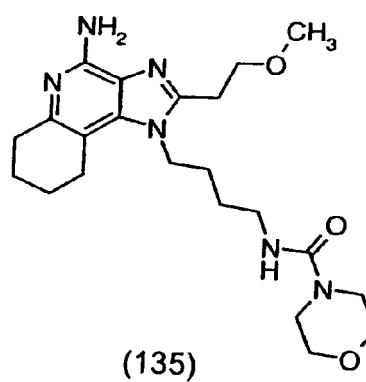
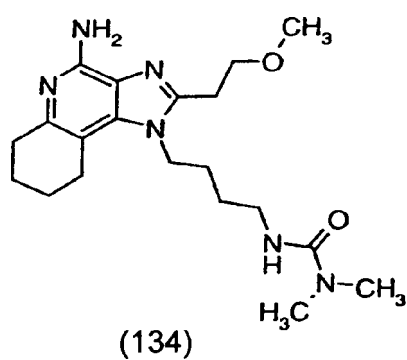
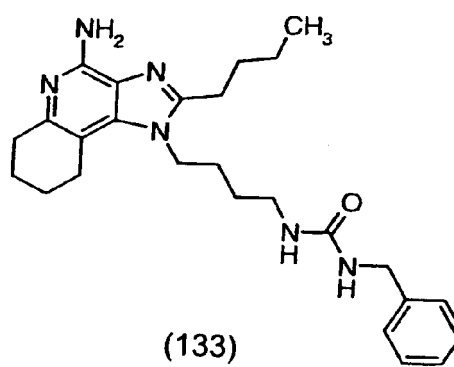
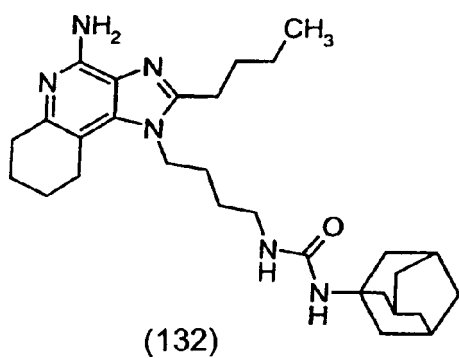
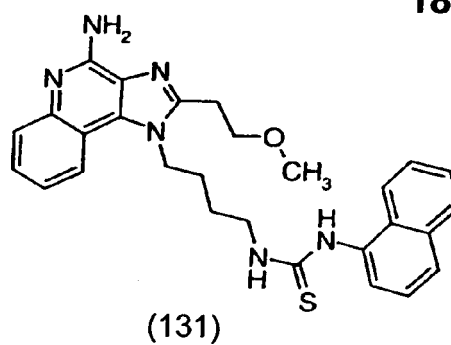
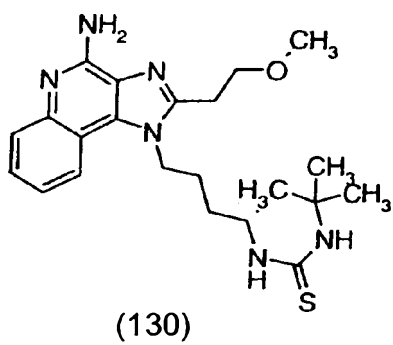


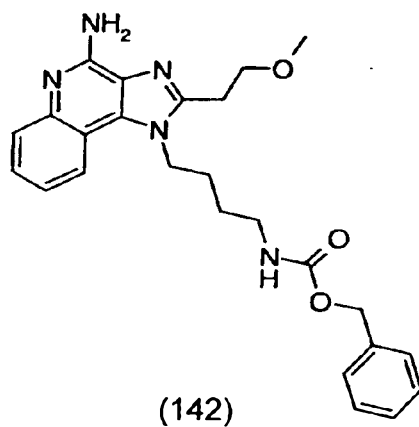
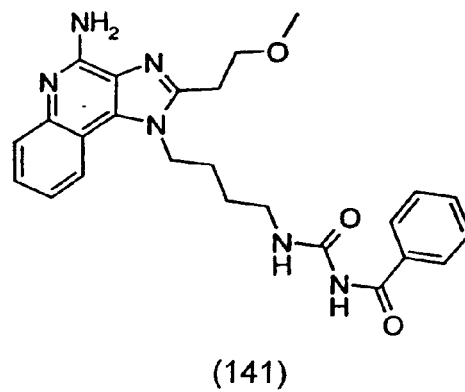
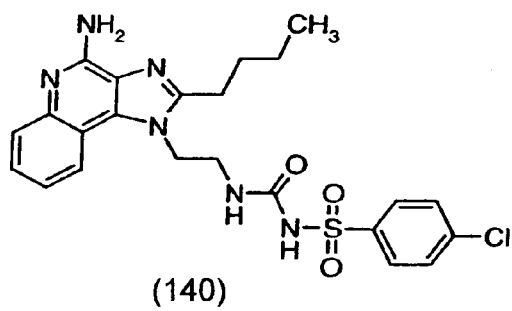
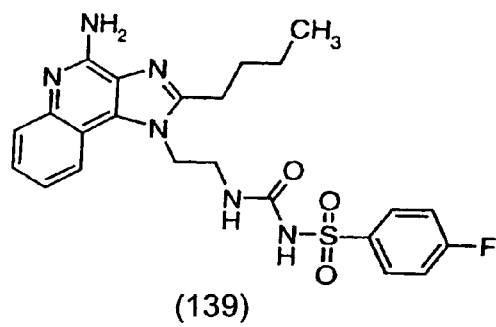
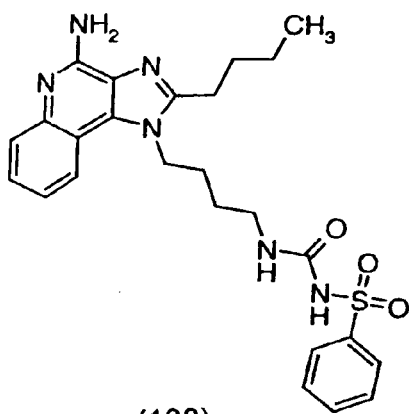




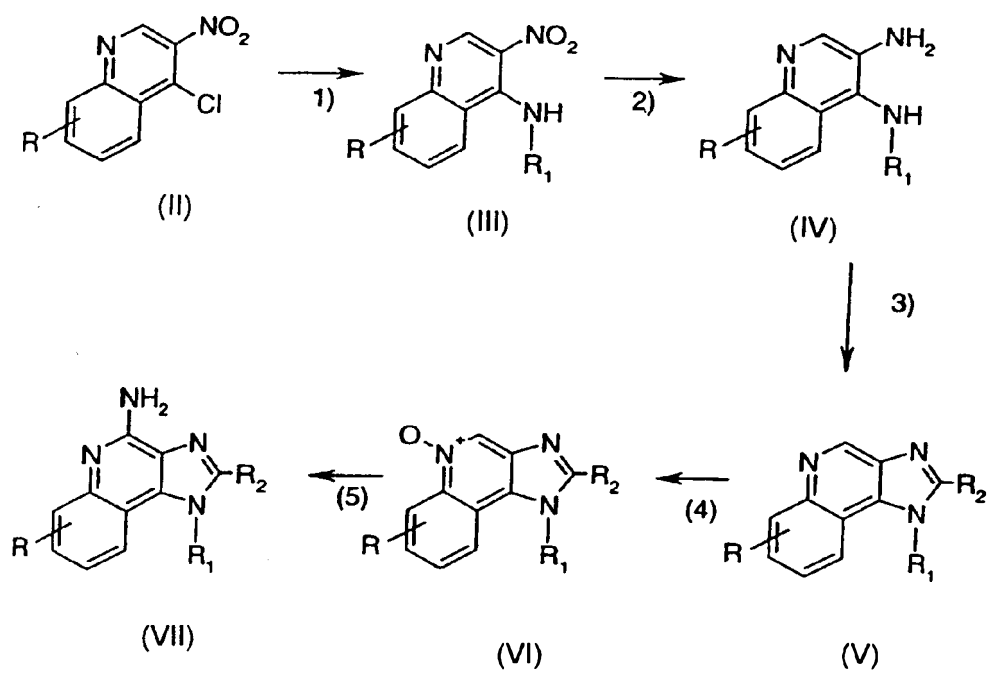




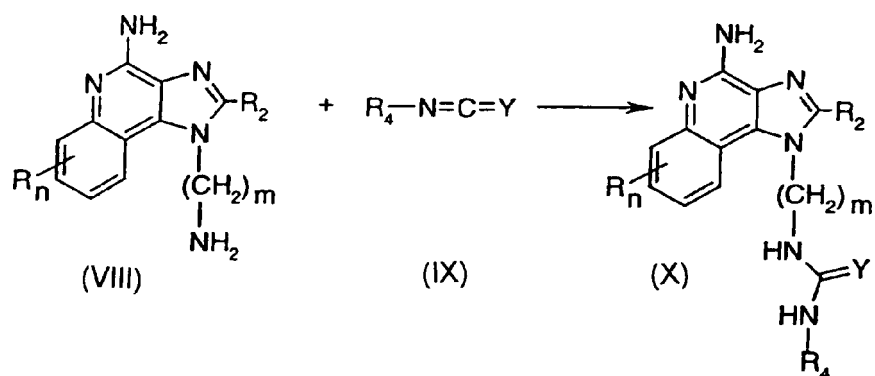




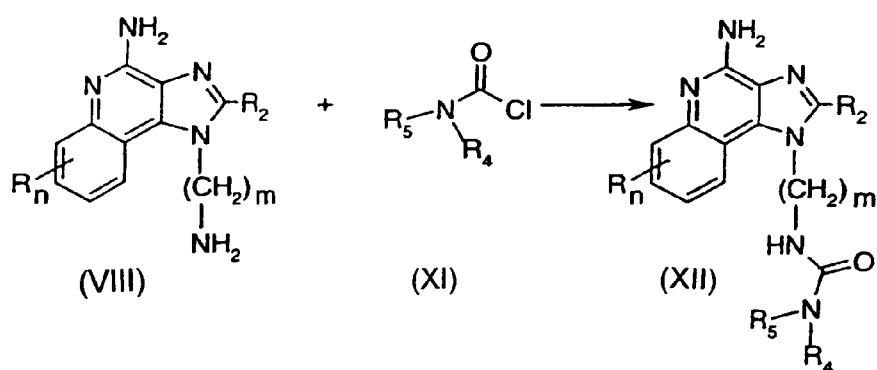
I. reakcióvázlat



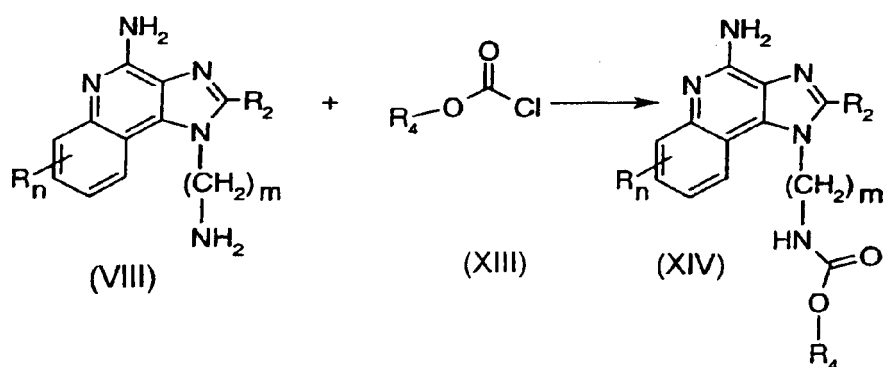
II. reakcióvázlat



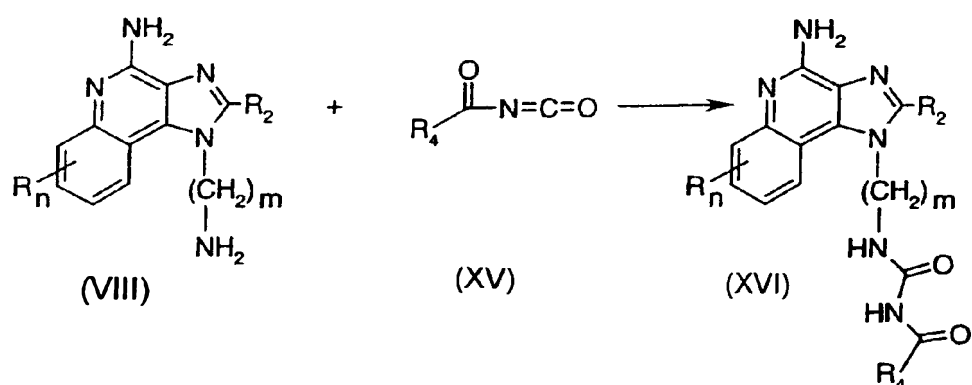
III. reakcióvázlat



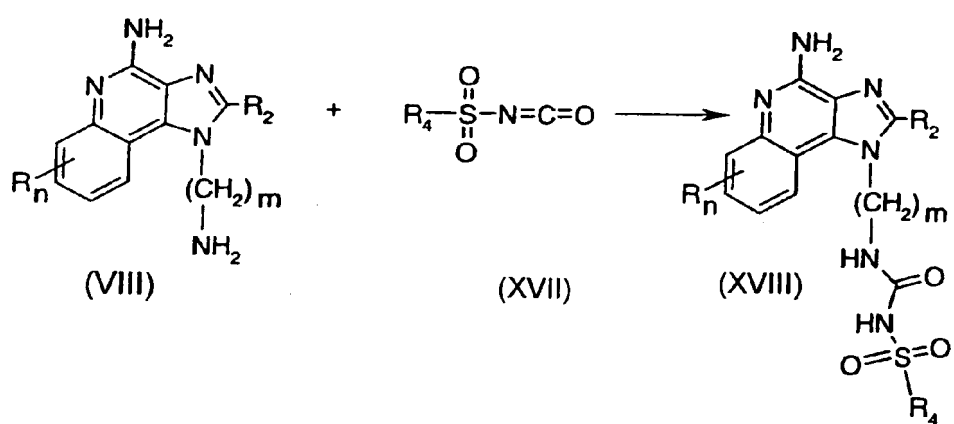
IV. reakcióvázlat



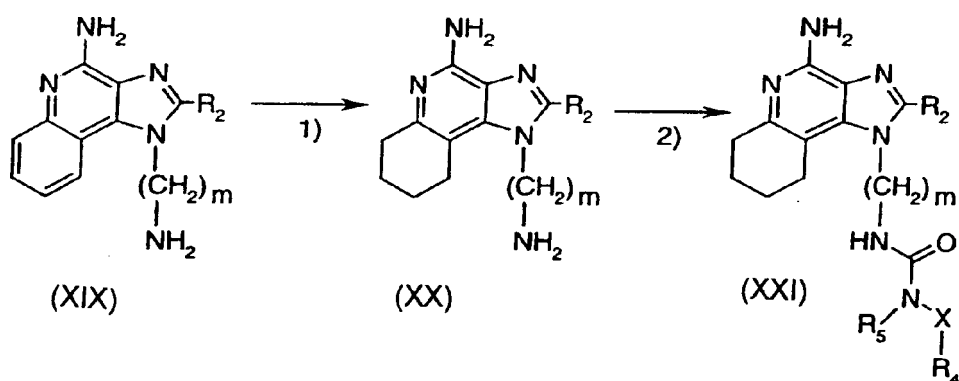
V. reakcióvázlat



VI. reakcióvázlat



VII. reakcióvázlat



VIII. reakcióvázlat

