1431/02

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A-2

Gyógyászati hatású

Szulfonamid- és szulfamid-helyettesített imidazokinolinok és alkalmazásuk

KIVONAT

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek - a képletben

R_1 jelentése alkil-NR_3-SO_2-X-R_4 vagy alkenil-NR_3-SO_2-X-R_4--csoport;

X jelentése egy kötés vagy -NR_5-csoport;

R_4 jelentése aril-, heteroaril-, heterociklil-, alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek mindegyike lehet helyettesítetlen vagy egy vagy több csoporttal helyettesített;

R_2 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, aril-, helyettesített aril-, heteroaril-, helyettesített heteroaril-, alkil-O-alkil-, alkil-O-alkenil- vagy helyettesített alkil- vagy alkenilcsoport;

valamennyi R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport;

R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport, vagy R_4 és R_5 egyesülve 3-7-tagú heterociklusos vagy helyettesített heterociklusos gyűrűt képezhet;

n értéke 0-4 és valamennyi jelen lévő R jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-, 1-10 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport -

vagy azok gyógyászatilag elfogadható sói.

A találmány tárgyát képezik továbbá a találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag hatásos mennyiségét és egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények.

A találmány citokin bioszintézis kiváltását, vírusfertőzés kezelését és neoplasztikus betegség kezelését is lehetővé teszi állatokban.

Ész

jelmagyarázat ábra: (I) vált. képlet

1431/02

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY A-2

Képviselő:
Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.
Budapest

Gyógyászati hatású,
Szulfonamid- és szulfamid-helyettesített imidazokinolinok és alkalmazásuk

A találmány az 1. pozíciónál szulfonamid- vagy szulfamid-szubsztituenst tartalmazó imidazokinolin vegyületekre és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik. A találmány továbbá az ilyen vegyületek immunszabályozókként állatokban citokin bioszintézis kiváltására történő alkalmazására és betegségek, ezen belül vírus és neoplasztikus betegségek kezelésében történő alkalmazására vonatkozik.

A következőkben ismertetjük találmányunk hátterét.

Az első megbízható beszámoló az 1H-imidazo[4,5-c]-kinolin gyűrűrendszerről, a Backman és munkatársai által a J. Org. Chem., 15, 1278-1284 (1950.) helyen ismertetett szakirodalmi hivatkozás az 1-(6-metoxi-8-kinolinil)-2--metil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin szintézisét ismerteti malériaellenes szerként történő lehetséges alkalmazásra. Ezután különböző helyettesített 1H-imidazo[4,5-c]kinolinokat ismertettek. Például Jain és munkatársai a J. Med. Chem., 11, 87-92. oldal (1968.) szakirodalmi helyen ismertették az 1-[2-(4-piperidil)-etil]-1H-imidazo[4,5-c]kinolin mint lehetséges görcsoldó és szív-érrendszeri hatóanyag szintézisét. Továbbá Baranov és munkatársai a Chem.

Abs. 85, 94362 (1976.) szakirodalmi helyen különböző 2--oxoimidazo[4,5-c]kinolinokat ismertettek, és Berényi és munkatársai a J. Heterocyclic Chem., 18, 1537-1540 (1981.) szakirodalmi helyen különböző 2-oxoimidazo[4,5-c]kinolinokat ismertettek.

Később bizonyos 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminokat és azok 1- és 2-helyettesített származékait vírusellenes hatóanyagokként, hörgőtágítókként és immunszabályozókként alkalmazhatóknak találták. Ezeket - többek között - a 4 689 338, 4 698 348, 4 929 624, 5 037 986, 5 268 376, 5 346 905 és az 5 489 640 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetik, amelyek teljes tartalmára ezúton referenciaként hivatkozunk.

Folyamatos érdeklődés van az imidazokinolin gyűrűrendszer iránt, amint azt például a WO 98/305672 nemzetközi közzétételi számú szabadalmi bejelentésből, az EP 894 797 számú európai szabadalmi bejelentésből és a WO 00/09506 nemzetközi közzétételi számú szabadalmi bejelentésből is látható. Az EP 894 797 számú európai szabadalmi leírás amid-helyettesített imidazokinolin-származékokat ismertet, amelyeket immunválasz módosító vegyületekként alkalmazhatónak mutatnak be, míg a WO 00/09506 nemzetközi közzétételi számú szabadalmi bejelentés olyan imidazokinolin-származékokat ismertet, amelyek szulfonamid szubsztituenst tartalmaznak, ahol a szulfonamid-nitrogén egy telített heterociklusos gyűrű része. Ezen erőfeszítések ellenére azonban folyamatos igény van olyan vegyüle-

tekre, amelyek a citokin bioszintézis vagy más mechanizmusok kiváltásával képesek az immunválaszt szabályozni.

A következőkben röviden ismertetjük találmányunkat.

A vegyületek új csoportját találtuk meg, amelyek alkalmazhatók citokin bioszintézis kiváltására állatokban. Ennek megfelelően a találmány a (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol R, R_1 és R_2 jelentése a leírásban meghatározott.

A (I) általános képletű vegyületek azok citokin bioszintézis kiváltására, és az immunválasz egyébkénti szabályozására való képességüknek megfelelően állatoknak való adagolásukkor megfelelő immunválasz szabályozók. Ez a vegyületeket különböző állapotok, így például olyan vírusfertőzések és tumorok kezelésében teszi alkalmazhatóvá, amely fertőzések és tumorok az immunválaszban bekövetkező ilyen változásokra reagálnak.

A találmány továbbá a (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyászati készítményekre és állatokban a (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségének állatoknak való adagolása útján citokin bioszintézis kiváltására, vírusfertőzés és/vagy neoplasztikus betegség kezelésére is vonatkozik.

Továbbá a találmány a (I) általános képletű vegyületek és az ezen vegyületek szintézisében alkalmazható intermedierek szintézise irányuló eljárásokra is vonatkozik.

A következőkben részletesen ismertetjük találmányunkat. Amint azt korábban említettük, a találmány a (I) általános képletű vegyületekre - a képletben

R_1 jelentése alkil-NR_3-SO_2-X-R_4 vagy alkenil-NR_3-SO_2-X-R_4--csoport;

X jelentése egy kötés vagy -NR_5-csoport;

R_4 jelentése aril-, heteroaril-, heterociklil-, alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek mindegyike lehet helyettesítetlen vagy a következő csoportok közül eggyel vagy többel helyettesített: alkil-, alkenil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, helyettesített aril-, helyettesített heteroaril-, helyettesített heterociklil-, -O-alkil-, -O-$(alkil)_{0-1}$-aril-, -O-$(alkil)_{0-1}$-helyettesített aril-, -O-$(alkil)_{0-1}$-helyettesített heteroaril-, -O-$(alkil)_{0-1}$-heterociklil-, -O-$(alkil)_{0-1}$-helyettesített heterociklil-, -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-, -$S(O)_{0-2}$-$(alkil)_{0-1}$-heterociklil-, -$S(O)_{0-2}$--$(alkil)_{0-1}$-helyettesített heterociklil-, $(alkil)_{0-1}$--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-, $-N_3$, halogénatom, haloalkil-, haloalkoxi-, -CO-haloalkoxi-, $-NO_2$-, -CN-, -OH- vagy -SH-csoport, és az alkil-, alkenil- vagy heterociklil-csoport esetében oxocsoporttal;

R_2 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, aril-, helyettesített aril-, heteroaril-, helyettesített heteroaril-, alkil-O-alkil-, alkil-O-alkenil- vagy a kö-

vetkező szubsztituensek közül eggyel vagy többel helyettesített alkil- vagy alkenilcsoport: OH-csoport, halogénatom, $-N(R_3)_2-$, $-CO-N(R_3)_2-$, -CO-(1-10 szénatomos alkil)-, CO-O-(1-10 szénatomos alkil)-, $-N_3$, -aril-, helyettesített aril-, heteroaril-, helyettesített heteroaril-, heterociklil-, helyettesített heterociklil-, -CO-aril-, -CO-(helyettesített aril)-, -CO-heteroaril- vagy -CO-(helyettesített heteroaril)--csoport;

valamennyi R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport;

R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport, vagy R_4 és R_5 egyesülve 3-7-tagú heterociklusos vagy helyettesített heterociklusos gyűrűt képezhet;

n értéke 0-4 és valamennyi jelen lévő R jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-, 1-10 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom vagy trifluor-metil--csoport -

vagy azok gyógyászatilag elfogadható sójára vonatkozik.

A következőkben ismertetjük a vegyületek előállítását.

A találmány szerinti imidazokinolinok előállíthatók az I. reakcióvázlat szerint, ahol R, R_1, R_2 és n jelentése a fentiekben meghatározott.

Az I. reakcióvázlat 1. lépésében a (II) általános képletű 4-klór-3-nitrokinolint reagáltatunk egy R_1NH_2 általános képletű aminnal, ahol R_1 jelentése a fentiekben meghatározott, így a (III) általános képletű 3-nitrokinolin-4--amint kapjuk. A reakciót végrehajthatjuk az amin egy (II)

általános képletű vegyület megfelelő oldószerben, így például kloroformban vagy diklór-metánban képzett oldatához való hozzáadásával, és adott esetben melegítéssel. Sok (II) általános képletű kinolin ismert vegyület (lásd például a 4 689 338 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást és az abban említett hivatkozásokat).

A I. reakcióvázlat 2. lépésében egy (III) általános képletű 3-nitrokinolin-4-amint redukálunk, így a (IV) általános képletű kinolin-3,4-diamint kapjuk. Előnyösen a redukciót hagyományos heterogén hidrogénezési katalizátor, így például szénhordozós platina vagy szénhordozós palládium alkalmazásával hajtjuk végre. A reakciót megfelelően végrehajthatjuk Parr-készüléken, megfelelő oldószerben, így például izopropil-alkoholban vagy toluolban.

Az I. reakcióvázlat 3. lépésében egy (IV) általános képletű kinolin-3,4-diamint reagáltatunk egy karbonsavval vagy annak egy ekvivalensével, így a (V) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolint kapjuk. Megfelelő karbonsav ekvivalensek a savhalidok, az ortoészterek és az 1,1-dialkoxi-alkanoátok. A karbonsavat vagy ezek ekvivalensét úgy választjuk meg, hogy az a kívánt R_2 helyettesítőt biztosítsa az (V) általános képletű vegyületben. Például a trietil-ortoformiát olyan vegyületet biztosít, amelyben R_2 jelentése hidrogénatom és a trietil-ortoacetát olyan vegyületet biztosít, ahol R_2 jelentése metilcsoport. A reakció végrehajtható oldószer nélkül vagy közömbös oldószerben, így például toluolban. A reakciót elegendő melegítés-

sel hajtjuk végre ahhoz, hogy a reakcióban melléktermékként képződő minden alkoholt és vizet eltávolítsunk.

Az I. reakcióvázlat 4. lépésében egy (V) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolint oxidálunk, így egy (VI) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot kapunk, olyan hagyományos oxidálószer alkalmazásával, amely N-oxidok képzésére alkalmas. Előnyös reakciókörülmények biztosíthatók az (V) általános képletű vegyület kloroformban képzett oldatának 3-klórperoxibenzoesavval a környezet állapotában történő reagáltatásával.

Az I. reakcióvázlat 5. lépésében egy (VI) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxidot aminálunk, így egy (VII) általános képletű 12H-imidazo[4,5-c]kinolin-4--amint kapunk, amely a (I) általános képletű vegyületek egy alfaja. Az 5. lépésben (i) egy (VI) általános képletű vegyületet egy acilezőszerrel reagáltatunk, majd (ii) a terméket aminálószerrel reagáltatjuk. Az 5. lépés (i) része során egy (VI) általános képletű N-oxidot egy acilezőszerrel reagáltatunk. Megfelelő acilezőszerek az alkil- vagy arilszulfonil-kloridok (például a benzolszulfonil-klorid, a metánszulfonil-klorid és a p-toluolszulfonil-klorid). Előnyösek az arilszulfonil-kloridok. A para--toluolszulfonil-klorid a legelőnyösebb. Az 5. lépés (ii) részében a (I) részből származó terméket feleslegben alkalmazott aminálószerrel reagáltatjuk. Megfelelő aminálószerek az ammónia (például ammónium-hidroxid formájában) és az ammóniumsók (például az ammónium-karbonát, az ammónium-bikarbonát, az ammónium-foszfát). Az ammónium-

-hidroxid előnyös. A reakciót előnyösen a (VI) általános képletű N-oxid közömbös oldószerben, így például diklór-metánban való feloldásával, az aminálószer az oldathoz való hozzáadásával és az acilezőszer lassú hozzáadásával hajtjuk végre. A terméket vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját hagyományos eljárások alkalmazásával különíthetjük el.

Alternatív eljárásként az 5. lépést végrehajthatjuk (i) egy (VI) általános képletű N-oxid egy izocianáttal való reagáltatásával, majd (ii) a keletkező termék hidrolizálásával. A (I) lépésben az N-oxidot egy izocianáttal reagáltatjuk, ahol az izocianátcsoport egy karbonilcsoporthoz kapcsolódik. Előnyös izocianátok a triklóracetil-izocianát és az aroil-izocianátok, így például a benzoil-izocianát. Az izocianát az N-oxiddal való reakcióját lényegében vízmentes körülmények között hajtjuk végre az N-oxid oldatához az izocianátot egy közömbös oldószerben, így például kloroformban vagy diklór-metánban hozzáadva. A (ii) részben a (I) részből származó terméket hidrolizáljuk. A hidrolízist végrehajthatjuk hagyományos eljárásokkal, így például víz vagy rövid szénláncú alkohol jelenlétében történő melegítéssel, adott esetben egy katalizátor, így például alkálifém-hidroxid vagy rövid szénláncú alkoxid jelenlétében.

A találmány szerinti vegyületek, ahol az R_1 helyettesítő szulfonamidot tartalmaz, előállíthatók a II. reakcióvázlat szerint is, ahol R_1, R_2, R_4 és n jelentése a fentiekben meghatározott, és m értéke 1-20.

A II. reakcióvázlatban egy (VIII) általános képletű amnioalkil-helyettesített 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint reagáltatunk egy (IX) általános képletű szulfonil--kloriddal, így egy (X) általános képletű vegyületet kapunk, amely a (I) általános képletű vegyületek alfaja. A reakciót végrehajthatjuk a környezet hőmérsékletén, közömbös oldószerben, így például diklór-metánban, bázis, így például piridin vagy N,N-diizopropil-etil-amin jelenlétében. Sok (VIII) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin ismert vegyület, lásd például a 6 069 149 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást (Namba); mások könnyen előállíthatók ismert szintézis eljárások alkalmazásával. Sok (IX) általános képletű szulfonil-klorid a kereskedelmi forgalomban kapható; mások könnyen előállíthatók ismert szintézis eljárások alkalmazásával. A termék vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója hagyományos eljárások alkalmazásával különíthető el.

Azok a találmány szerinti vegyületek, ahol az R_1 helyettesítő szulfonamidot tartalmaz, előállíthatók a (III) reakcióvázlat szerint is, ahol R, R_2, R_4 és n jelentése a fentiekben meghatározott és m értéke 1-20.

A III. reakcióvázlatban egy (VIII) általános képletű aminoalkil-helyettesített 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint reagáltatunk egy (XI) általános képletű szulfonsav--anhidriddel, így egy (X) általános képletű vegyületet kapunk, amely a (I) általános képletű vegyületek alfaja. A reakciót végrehajthatjuk a környezet hőmérsékletén, egy közömbös oldószerben, így például diklór-metánban, egy bá-

zis, így például piridin vagy N,N-diizopropil-etilamin jelenlétében. Alternatív eljárásként a reakció végrehajtható a környezet hőmérsékletén acetonitrilben. Sok (XI) általános képletű szulfonsav-anhidrid a kereskedelmi forgalomban kapható; mások könnyen előállíthatók ismert szintézis eljárások alkalmazásával. A terméket vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját hagyományos eljárások alkalmazásával különíthetjük el.

A találmány szerinti tercier-szulfonamidok előállíthatók a IV. reakcióvázlat szerint, ahol R, R_2, R_3, R_4 és n jelentése a fentiekben meghatározott és m értéke 1-20.

A IV. reakcióvázlatban egy (X) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolinil-szulfonamidot reagáltatunk egy (XII) általános képletű haliddal, így egy (XIII) általános képletű vegyületet kapunk, amely a (I) általános képletű vegyületek alfaja. A reakciót végrehajthatjuk a környezet hőmérsékletén, egy (X) általános képletű vegyület N,N-dimetilformamidban képzett oldatához nátrium-hidrid, majd egy halid hozzáadásával. Sok (XII) általános képletű halid a kereskedelmi forgalomban kapható, mások könnyen előállíthatók ismert szintézis eljárások alkalmazásával. A termék vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója hagyományos eljárásokkal különíthető el.

Azon találmány szerinti vegyületek, ahol R_1 szulfamidcsoportot tartalmaz, előállíthatók az V. reakcióvázlat szerint, ahol R, R_2, R_4, R_5 és n jelentése a fentiekben meghatározott és m értéke 1-20.

Az V. reakcióvázlat 1. lépésében egy (VIII) általános képletű aminoalkil-helyettesített 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint reagáltatunk szulfuril-kloriddal, így *in situ* egy (XIV) általános képletű szulfamoil-kloridot állítunk elő. A reakció végrehajtható szulfuril-klorid diklór-metánban képzett oldatának egy (VIII) általános képletű vegyület diklór-metánban képzett oldatához 1 ekvivalens 4-(dimetilamino)-piridin jelenlétében történő hozzáadásával. A reakciót előnyösen csökkentett hőmérsékleten (-78 °C-on) hajtjuk végre. Adott esetben a hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet a környezet hőmérsékletére engedhetjük melegedni.

Az V. reakcióvázlat 2. lépésében egy R_5R_4NH általános képletű amint reagáltatjuk a (XIV) általános képletű szulfamoil-kloriddal, így egy (XV) általános képletű 1H-imidazo[4,5-c]kinolinil-szulfamidot állítunk elő, amely a (I) általános képletű vegyületek alfaja. A reakciót végrehajthatjuk 2 ekvivalens amint és 2 ekvivalens trietil-amint diklór-metánban tartalmazó oldat az 1. lépésből származó reakcióelegyhez adásával. A hozzáadást előnyösen csökkentett hőmérsékleten (-78 °C-on) hajtjuk végre. Miután a hozzáadás befejeződött, a reakcióelegyet a környezet hőmérsékletére engedhetjük melegedni. A terméket vagy gyógyászatilag elfogadható sóját hagyományos eljárások alkalmazásával különíthetjük el.

A találmány szerinti tetrahidro-imidazokinolinok előállíthatók a VI. reakcióvázlat szerint, ahol R_2, R_3, R_4 és R_5 jelentése a fentiekben meghatározott és m értéke 1-20.

A VI. reakcióvázlat 1. lépésében egy (XVI) általános képletű aminoalkil-helyettesített 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint redukálunk, így egy (XVII) általános képletű aminoalkil-helyettesített 6,7,8,9-terahidro-1H-imidazo-[4,5-c]kinolin-4-amint állítunk elő. Előnyösen a redukciót a (XVI) általános képletű vegyület trifluor-ecetsavban való szuszpendálásával vagy feloldásával, katalitikus mennyiségű platina(IV)-oxid hozzáadásával, majd az elegy hidrogénnyomás alatt történő kezelésével hajtjuk végre. A reakció megfelelően végrehajtható Parr-készüléken. A termékket vagy sóját hagyományos eljárások alkalmazásával különíthetjük el.

A VI. reakcióvázlat (2a) lépésében egy (XVII) általános képletű aminoalkil-helyettesített 6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint reagáltatunk, így egy (XVIII) általános képletű vegyületet állítunk elő, amely a (I) általános képletű vegyület alfaja. Amikor R_3 jelentése hidrogénatom, a reakciót végrehajthatjuk egy lépésben a fenti II. és III. reakcióvázlatokban ismertetett eljárások szerint, egy (XVII) általános képletű tetrahidroimidazokinolin alkalmazásával a (VIII) általános képletű imidazokinolin helyett. Amikor R_3 jelentése hidrogénatomtól eltérő, a reakció végrehajtható két lépésben, amely 1. lépését a II. és III. reakcióvázlatokban ismertetett eljárások szerint, és a 2. lépést a IV. reakcióvázlatban ismertetett eljárás szerint hajtjuk végre az imidazokinolin tetrahidro-imidazokinolin analógja alkalmazásával. A ter-

méket vagy gyógyászatilag elfogadható sóját hagyományos eljárások alkalmazásával különíthetjük el.

A VI. reakcióvázlat (2b) lépésében egy (XVII) általános képletű aminoalkil-helyettesített 6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint reagáltatunk, így egy (XIX) általános képletű vegyületet állítunk elő, amely a (I) általános képletű vegyületek egy alfaja. A reakciót végrehajthatjuk az V. reakcióvázlatban ismertetett eljárással, egy (XVII) általános képletű tetrahidroimidazokinolin alkalmazásával a (VIII) általános képletű imidazokinolin helyett. A terméket vagy gyógyászatilag elfogadható sóját hagyományos eljárások alkalmazásával különíthetjük el.

A találmány szerinti tetrahidroimidazokinolinok előállíthatók a VII. reakcióvázlat szerint is, ahol R, R_2, R_3, R_4, R_5 és n jelentése a fentiekben meghatározott és m értéke 1-20.

A VII. reakcióvázlat 1. lépésében egy (XX) általános képletű 6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolinil-terc-butil-karbamátot hidrolizálunk, így a (XXI) általános képletű aminoalkil-helyettesített 6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint állítunk elő. A reakciót végrehajthatjuk a (XX) általános képletű vegyület trifluor-ecetsav és acetonitril elegyében történő feloldásával, és a környezet hőmérsékletén történő keverésével. Alternatív eljárásként a (XX) általános képletű vegyületek híg sósavval elegyíthetők, és gőzfürdőben melegíthetők. A (XX) általános képletű tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kino-

linil-terc-butil-karbamátok előállíthatók az 5 352 784 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (Nikolaides) ismertetett szintézis eljárás alkalmazásával. A terméket vagy sóját hagyományos eljárásokkal különíthetjük el.

A (2a) és (2b) lépések végrehajthatók a VI. reakcióvázlatban ismertetettel azonos módon.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületek könnyen előállíthatók más (I) általános képletű vegyületekből. Például azok a vegyületek, ahol az R_4 helyettesítő egy klóralkilcsoportot tartalmaz, reagáltathatók egy aminnal, így egy szekunder vagy tercier aminocsoporttal helyettesített R_4 helyettesítőt kapunk; azok a vegyületek, ahol az R_4 helyettesítő nitrocsoportot tartalmaz, redukálhatók, így olyan vegyületet kapunk, amelyben az R_4 helyettesítő egy primer amint tartalmaznak.

A jelen leírásban alkalmazva az "alkil", "alkenil", "alkinil" kifejezések és az "alk" előtag magában foglalja mind az egyenesláncú, mind az elágazóláncú csoportokat, és a gyűrűs csoportokat, azaz a cikloalkil- és a cikloalkenilcsoportokat. Eltérő megjelölés hiányában ezek a csoportok 1-20 szénatomot tartalmaznak; az alkenil- és alkinilcsoportok 2-20 szénatomot tartalmaznak. Az előnyös csoportok összesen legfeljebb 10 szénatomot tartalmaznak. A gyűrűs csoportok lehetnek monociklusos vagy policiklusos csoportok, és előnyösen 3-10 gyűrűalkotó szénatomot tartalmaznak. A gyűrűs csoportokra példák a ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil- és az adamantilcsoport.

A "haloalkilcsoport" kifejezés magában foglalja azokat a csoportokat, amelyek egy vagy több halogénatommal vannak helyettesítve, ideértve azokat a csoportokat, ahol valamennyi hozzáférhető hidrogénatom halogénatommal van kicserélve. Ez igaz azokra a csoportokra is, amelyek a "haloalk" előtagot tartalmazzák. A megfelelő haloalkilcsoportokra példák a klórmetil-, trifluormetilcsoport és az ezekhez hasonlók.

Az "arilcsoport" kifejezés a jelen leírásban alkalmazva magában foglalja a karbociklusos aromás gyűrűket vagy gyűrűrendszereket. Az arilcsoportokra példák a fenil-, naftil-, bifenil-, fluorenil- és az indenilcsoport. A "heteroarilcsoport" kifejezés magában foglalja azokat az aromás gyűrűket vagy gyűrűrendszereket, amelyek legalább egy gyűrűalkotó heteroatomot (például O-, S-, N--atomot) tartalmaznak. Megfelelő heteroarilcsoportok a furil-, tienil-, piridil-, kinolinil-, tetrazolil-, imidazo-, pirazolo-, oxazolo-, tiazolcsoport és az ezekhez hasonlók.

A "heterociklilcsoport" kifejezés magában foglalja azokat a nemaromás gyűrűket vagy gyűrűrendszereket, amelyek legalább egy gyűrűalkotó heteroatomot (például O-, S-, N-atomot) tartalmaznak. A heterociklusos csoportokra példák a pirrolidinil-, tetrahidrofuranil-, morfolinil-, tiomorfolinil-, piperidinil-, piperazinil-, tiazolidinil-, az imidazolidinilcsoport és az ezekhez hasonlók.

Eltérő megjelölés hiányában a "helyettesített cikloalkil-", „helyettesített aril-", "helyettesített hetero-

aril-" és a "helyettesített heterociklil-csoport" kifejezések azt jelentik, hogy a kérdéses gyűrűk vagy gyűrűrendszerek egy vagy több további szubsztituenssel vannak helyettesítve; az említett szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül alkil-, alkoxi-, alkiltio-, hidroxilcsoport, halogénatom haloalkil-, haloalkilkarbonil-, haloalkoxi- (például trifluormetoxi-), nitro-, alkilkarbonil-, alkenilkarbonil-, arilkarbonil-, heteroarilkarbonil-, aril-, arilalkil-, heteroaril-, heteroarilalkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, nitril-, alkoxikarbonil-, alkanoiloxi-, alkanoiltio-csoport és a heterociklilcsoport esetében oxocsoport.

A találmány szerinti vegyületeket bemutató szerkezeti képletekben bizonyos kötéseket szaggatott vonallal jelzünk. Ezek a vonalak azt jelentik, hogy a szaggatott vonallal jelzett kötések jelen lehetnek vagy hiányozhatnak. Ennek megfelelően a (I) általános képletű vegyületek lehetnek akár imidazokinolin-vegyületek, akár tetrahidroimidazokinolin-vegyületek.

A találmány magában foglalja az itt ismertetett vegyületeket azok bármely gyógyászatilag elfogadható formájában, ideértve az izomereket, így például a diasztereomereket és az enantiomereket, a sókat, a szolvátokat, a polimorfokat, és az ezekhez hasonlókat.

A következőkben ismertetjük a találmány szerinti gyógyászati készítményeket és azok biológiai aktivitását. A találmány szerinti gyógyászati készítmények a fentiekben bemutatott (I) általános képletű vegyületek egy gyógyásza-

tilag hatásos mennyiségét és egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmaznak.

A "gyógyászatilag elfogadható mennyiség" kifejezés jelen leírásban alkalmazva a vegyület gyógyászati hatás kiváltásához, így például citokin indukcióhoz, tumorellenes aktivitáshoz, és/vagy vírusellenes aktivitáshoz elegendő mennyiségét jelenti. Bár a találmány szerinti gyógyászati készítményben alkalmazott hatóanyag pontos mennyisége a szakember számára ismert tényezők szerint, így például a vegyület fizikai és kémiai természete, továbbá a vivőanyag természete, és a kívánt adagolási rend szerint változhat, a találmány szerinti készítményeknek elegendő hatóanyagot kell tartalmazniuk ahhoz, hogy azok az alany számára a vegyületből körülbelül 100 ng/kg-tól körülbelül 50 mg/kg-ig, előnyösen körülbelül 10 µg/kg-tól körülbelül 5 mg/kg-ig terjedő mennyiséget biztosítsanak. Bármely hagyományos dózisforma, így például tabletták, szögletes tabletták, parenterális kiszerelések, szirupok, krémek, kenőcsök, aeroszolos kiszerelések, transzdermális tapaszok, nyálkahártyán keresztüli tapaszok és ezekhez hasonlók alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületekről kimutattuk, hogy az alábbiakban ismertetett tesztek szerint elvégzett kísérletekben bizonyos citokinek képződését kiváltják. Ezek az eredmények jelzik, hogy a vegyületek alkalmazhatók immunválasz módosítókként, amelyek számos különböző módon képesek szabályozni az immunválaszt, amely tulajdonságok ezen

hatóanyagokat különböző rendellenességek kezelésében alkalmazhatókká teszi.

A citokinek, amelyek képződése kiváltható a találmány szerinti vegyületek adagolásával, általában az interferon-α (INF-α), és a tumor nekrózis faktor-α (TNF-α), továbbá bizonyos interleukinek (IL). Azon citokinek, amelyek bioszintézise kiváltható a találmány szerinti vegyületekkel, az INF-α, a TNF-α, az IL-1, 6, 10 és 12, és különböző más citokinek. Más hatásai között a citokinek gátolják a vírusképződést és a tumorsejt növekedést, amely tulajdonságuk a vegyületeket alkalmazhatóvá teszi vírusbetegségek és tumorok kezelésében.

A citokinek képződésének kiváltására irányuló képességükön kívül a találmány szerinti vegyületek hatással vannak a belső immunválasz más aspektusaira is. Például serkenthető a természetes ölősejt aktivitás, egy olyan hatás, amely megfelelhet a citokinképződés kiváltásnak. A találmány szerinti vegyületek aktiválhatják a makrofágokat, amely másrészről serkenti a nitrogén-oxid szekréciót és további citokinek képződését. Továbbá, a vegyületek B-limfociták proliferációját és differenciációját okozhatják.

A találmány szerinti vegyületek hatással vannak a szerzett immunválaszra is. Például bár nem gondoljuk, hogy közvetlen hatást gyakorolnának a T-sejtekre, vagy közvetlenül kiváltanák a T-sejt citokinek képződését, a vegyületek adagolása következtében közvetetten kiváltható az IFN-γ T-segítő 1. típusú (Th1) citokin képződése, és gá-

tolható az IL-4, IL-5 és IL-13 T-segítő 2. típusú citokinek képződése. Ez az aktivitás azt jelenti, hogy a vegyületek alkalmazhatók azon betegségek kezelésében, ahol a Th1 válasz felülszabályozása és a Th2 válasz alulszabályozása szükséges. A találmány szerinti vegyületek azon képessége tükrében, hogy gátolják a Th2 immunválaszt, a vegyületek várhatóan alkalmazhatók atopikus betegségek, így például atopikus dermatitis, asztma, allergia, allergiás rhinitis, szervezeti lupus erythametosis kezelésében; vakcina adjuvánsként sejt-szabályozott immunitásra; és lehetségesen visszatérő gombabetegségek és chlamydia kezeléseként.

A vegyületek immunválasz módosító hatása alkalmazhatóvá teszi azokat különböző állapotok kezelésében. Annak következtében, hogy képesek citokinek, így például IFN-α és/vagy TNF-α képződésének kiváltására, a vegyületek kifejezetten alkalmazhatók vírusbetegségek és tumorok kezelésében. Ezen immunszabályozó aktivitás alapján feltehető, hogy a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók olyan betegségek kezelésében, mint például - korlátozás nélkül - vírusbetegségek, ezen belül gemitális fertőzések, közönséges szemölcsök, plantaris szemölcsök, hepatitisz B, hepatitisz C, I típusú és II típusú Herpes Simplex vírus, molluscum contagiosum; HIV; CMV; VZV; hámszöveten belüli neoplásiák, így például méhnyaki hámszöveten belüli neoplásia, humán papillomavírus (HPV) és a rokon neoplásiák, gombabetegségek, így például candida, aspertillus és cryptoccusos meningitis, neoplasztikus betegségek, így

például bazális sejt karcinóma, haj-sejt leukémia, Kaposi--szarkóma, vesesejt karcinóma, szögletes sejt karcinóma, myelogén leukémia, többszörös myeloma, melanoma, nem--Hodgkin-féle limfóma, kután T-sejt limfóma és más rákok; parazitás betegségek, így például pneumocystis carnii, cryptosporidiosis, hisoplasmosis, toxoplasmosis, trypanosom fertőzés és leishmániák; és bakteriális fertőzések, így például tuberkulózis, és mycobacterium avium. További betegségek és állapotok, amelyek kezelhetők a találmány szerinti vegyületek alkalmazásával, az ekcéma, az eosinophilia, az esszenciális thrombocythemia; a lepra, a sclerosis multiplex, az Ommen-szindróma, a lemezes lupus, a Bowen-féle betegség, a Bowenoid papulosis; és a vegyületek alkalmazhatók sérülések, ezen belül krónikus sérülések gyógyulásának fokozására vagy serkentésére.

Ennek megfelelően a találmány eljárást tesz lehetővé citokin bioszintézis kiváltására egy állatban, az eljárás szerint a találmány szerinti vegyület vagy készítmény hatásos mennyiségét adagoljuk az állatnak. A vegyület a citokin bioszintézis kiváltásához hatásos mennyisége az a mennyiség, amely elegendő annak kiváltására, hogy egy vagy több sejttípus, így például a monociták, a makrofágok, a dendritiszes sejtek vagy a B-sejtek egy vagy több citokin, például INF-α, TNF-α, IL-1,6,10 és 12 olyan mennyiségét állítsák elő, amely az ilyen citokinek háttérszintjéhez képest növekedést jelent. A pontos mennyiség a szakterületen ismert tényezők szerint változik, de várhatóan a dózis körülbelül 100 ng/kg-tól körülbelül 50 mg/kg-ig, előnyösen

körülbelül 10 μg/kg-tól körülbelül 5 mg/kg-ig terjed. A találmány eljárást tesz lehetővé vírusfertőzés kezelésére egy állatban, és egy neoplasztikus betegség kezelésére egy állatban; az említett eljárás szerint a találmány szerinti vegyület vagy készítmény hatásos mennyiségét adagoljuk az állatnak. Egy vírusfertőzés kezelésére vagy gátlására hatásos mennyiség azon mennyiség, amely a vírusfertőzés egy vagy több megnyilvánulásának, így például vírus károsodásnak, vírus szaporodásnak, a vírusképződés sebességének és mortalitásnak a csökkenését okozza a kezeletlen kontroll állatokhoz képest. A pontos mennyiség a szakterületen ismert tényezők szerint változik, de várhatóan a dózis mértéke körülbelül 100 ng/kg-tól körülbelül 50 mg/kg-ig, előnyösen körülbelül 10 μg/kg-tól körülbelül 5 mg/kg-ig terjed. A vegyület neoplasztikus állapot kezelésére hatásos mennyisége azon mennyiség, amely a tumorméret vagy a tumorsejtek száma csökkenését okozza. Megismételjük, hogy a pontos mennyiség a szakterületen ismert tényezők szerint változik, de várhatóan a dózis mértéke körülbelül 100 ng/kg-tól körülbelül 50 mg/kg-ig, előnyösen körülbelül 10 μg/kg-tól körülbelül 5 mg/kg-ig terjed.

Találmányunkat a következő példák segítségével tovább ismertetjük, a példákat csak a szemléltetés céljából mutatjuk be, és nem célunk a találmány körének bármely módon történő korlátozása.

1. példa

N^1-[4-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-5-(dimetilamino)-1-naftalinszulfonamid [(E1) vegyület]

1,82 g (6,74 mmol) 5-dimetilamino-1-naftalinszulfonil-kloridot adunk 1,23 ml (7,06 mmol) N,N-diizopropil-etil-amin, 15 ml diklór-metán és 2,0 g (6,42 mmol) 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin elegyéhez. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletén egy éjszakán át keverjük. Metanolt adunk a reakcióelegyhez, amíg tiszta oldatot kapunk. Szilikagélt adunk a reakcióelegyhez, és az oldószereket eltávolítjuk. A szilikagélt oszlopra helyezzük, majd kloroformmal eluáljuk, lépésenkénti gradiensben 9:1 kloroform - metanol elegyig. A keletkező terméket N,N-dimetil-formamidból és ionmentesített vízből átkristályosítjuk, így 2,5 g N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-5-(dimetilamino)-1-naftalinszulfonamidot sárga kristályos szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 223-224 °C.

A $C_{30}H_{36}N_6O_2S$ összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított:	C %=66,15;	H %=6,66;	N %=15,43;
talált:	C %=66,36;	H %=6,34;	N %=15,23.

2. példa

N^1-[4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-5-(dimetilamino)-1-naftalinszulfonamid [(E2) vegyület]

0,5 g (2,0 mmol) 1-(4-aminobutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin 250 ml piridinben képzett szuszpenzióját 60 °C hőmérsékletre melegítjük, így az amint feloldjuk. Az oldatot körülbelül 30 °C hőmérsékletre engedjük hűlni, majd lassan 0,5 g (1,8 mmol) 5-dimetilamino-1-naftalinszulfonil-kloridot adunk hozzá. 1 óra múlva 0,3 g 5-dimetilamino-1-naftalinszulfonil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 60 °C hőmérsékletre melegítjük, és egy éjszakán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet vákuumban töményítjük. A maradékot propil-acetátból átkristályosítjuk, így N^1-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-5-(dimetilamino)-1-naftalinszulfonamidot szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 200-201 °C.

3. példa

N^2-[4-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-2-tiofénszulfonamid [(E3) vegyület]

0,3 g (1,6 mmol) 2-tiofénszulfonil-klorid 10 ml diklór-metánban képzett oldatát adjuk cseppenként 0,5 g (1,6 mmol) 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin, 40 ml diklór-metán és 0,8 ml piridin kevert oldatához. A reakciót szobahőmérsékleten tartjuk néhány óráig, majd 0,1 g (0,6 mmol) 2-tiofénszulfonil-klorid egy további részletét adjuk hozzá. A reakciót egy éjszakán át fenntartjuk, és a reakcióelegyet vákuumban töményítjük. A keletkező maradékot flash oszlopkromatográfiás eljárással (szilikagél, 9:1 arányú diklór-metán - metanol) tisztítjuk, és a terméket tartalmazó frakciókat telített vizes nátrium-bikarbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist mag-

nézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és töményítjük, így 0,2 g N^2-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1--il)-butil]-2-tiofénszulfonamidot törtfehér por formájában kapunk. Olvadáspont: 137,5-141,5 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 6 8,00 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,83 (széles s, 1H), 7,61 (dd, J=8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=3,7, 1,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,44 (széles s, 2H), 4,47 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,87 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,58-1,38 (m, 4H), 0,96 (t, J=7,4 Hz, 3H); IR (KBr) 3467, 3361, 3167, 3091, 2957, 2933, 2870, 1644, 1617, 1585, 1533, 1478, 1405, 1336, 1154, 1095, 1014, 854, 761,733 cm^{-1}; MS (El) m/e 457,1606 (457,1606 a $C_{22}H_{27}N_5O_2S_2$ képletre számítva).

A $C_{22}H_{27}N_5O_2S_2$ összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C %=57,74; H %=5,95; N %=15,30;

talált: C %=57,50; H %=5,98; N %=15,15.

4. példa

N-[4-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-fenilmetánszulfonamid [(E4) vegyület]

0,5 g (2,7 mmol) α-toluolszulfonil-klorid 10 ml diklór-metánban képzett oldatát cseppenként 0,75 g (2,4 mmol) 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4--amin 115 ml diklór-metán és 1 ml piridin kevert oldatához adjuk. A reakcióelegyet 4 óráig szobahőmérsékleten tartjuk, és azután a reakcióelegyet vákuumban töményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás eljárással (szilikagél, 9:1 arányú diklór-metán - metanol, Rf 0,16) tisztít-

juk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és telített vizes bikarbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és töményítjük. Diklór-metán - dietil-éter elegyéből történő utolsó átkristályosítás után 0,65 g N-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo-[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-fenilmetánszulfonamidot fehér kristályos szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 197,0-199,5 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,42 (dt, J=7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,35-7,23 (m, 7H), 7,12 (t, J=5,4 Hz, 1H), 6,46 (széles s, 2H), 4,49 (t, J=7,5 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,91 (m, 4H), 1,83-1,42 (m, 8H), 0,96 (t, J=7,4 Hz, 3H); IR (KBr) 3460, 3293, 3226,3158,2955, 2931, 2867, 1632, 1586, 1534, 1482, 1437, 1389, 1331, 1152, 1094, 752, 700 cm^{-1}; MS (El) m/e 465,2204 (465,2198 a $C_{25}H_{31}N_5O_2S$ képletre számítva);

A $C_{25}H_{31}N_5O_2S$ összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C %=64,49; H %=6,71; N %=15,04;

talált: C %=64,15; H %=6,71; N %=15,00.

5. példa

N^1-[4-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-1-benzolszulfonamid [(E5) vegyület]

0,45 ml (3,5 mmol) 10 ml diklór-metánban oldott benzolszulfonil-kloridot adunk cseppenként 1,0 g (3,2 mmol) 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin, 140 ml diklór-metán és 0,8 ml piridin kevert oldatához. A reakcióelegyet 4 óráig szobahőmérsékleten tartjuk, majd a

reakcióelegyet vákuumban töményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás eljárással (szilikagél, 9:1 arányú diklór-metán - metanol, Rf=0,28) tisztítjuk, majd diklór--metán - dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, így 1,14 g N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-1-benzolszulfonamidot fehér por formájában kapunk. Olvadáspont: 75,5-79,0 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J=7,2, 2H), 7,63-7,53 (m, 5H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,43 (széles s, 2H), 4,45 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,87 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 4H), 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H); MS (El) m/e 451,2036 (451,2042 a $C_{24}H_{29}N_5O_2S$ képletre számítva).

A $C_{24}H_{29}N_5O_2S$ összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C %=63,83; H %=6,47; N %=15,51;

talált: C %=63,89; H %=6,42; N %=15,30.

6. példa

N-[4-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-metánszulfonamid [(E6) vegyület]

0,6 g (3,4 mmol) metánszulfonsav-anhidridet adunk cseppenként 1,0 g (3,2 mmol) 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H--imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin és 200 ml acetonitril kevert oldatához. Néhány percen belül csapadék képződik. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot diklór-metán és telített vizes nátrium-bikarbonát között elválasztjuk. A frakciókat elkülönítjük és a szerves frakciót magnézium--szulfáton szárítjuk, szűrjük és töményítjük, így a nyers-

terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk. Metil-acetátból történő átkristályosítással N-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-metánszulfonamidot fehér kristályos szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 195,1-196,0 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (dt, J=7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,26 (dt, J=7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (t, J=5,7 Hz, 1H), 6,44 (széles s, 2H), 4,52 (t, J=7,5 Hz, 2H), 3,02-2,86 (m, 7H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,46 (q, J=7,4 Hz, 2H), 0,96 (t, J=7,4 Hz, 3H); IR (KBr) 3348, 3299, 3152, 2952, 2931, 2869, 1642, 1584, 1530, 1480, 1323,1155, 1142, 1094,982, 765 cm^{-1}; MS (El) m/e 389,1889 (389,1885 a $C_{19}H_{27}N_5O_2S$ képletre számítva).

A $C_{19}H_{27}N_5O_2S$ összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C %=58,59; H %=6,99; N %=17,98;

talált: C %=58,26; H %=6,64; N %=17,69.

7. példa

N^1-[4-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-3-nitro-1-benzolszulfonamid-hidroklorid [(E7) vegyület]

Az 5. példa szerinti általános eljárás alkalmazásával 3-nitrobenzolszulfonil-kloridot és 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint reagáltatunk. N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-3-nitro-1-benzolszulfonamidot különítünk el hidrokloridsó (fehér szilárd anyag) formájában. Olvadáspont: 176,0-178,2 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (nagyon széles s, 2H),

8,49-8,42 (m, 2H), 8,21-8,17 (m, 2H), 8,06 (t, J=5,7 Hz, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,71 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,57 (t, J=7,7 Hz, 1H), 4,56 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,94 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,60-1,42 (m, 4H), 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3H); IR (KBr) 3096, 2954,2869, 2771,1671, 1607, 1528, 1351, 1335, 1163, 1128, 1083, 879, 758, 735, 672,661 cm^{-1}; MS (El) m/e 496,1897 (496,1893 a $C_{24}H_{28}N_6O_4S$ képletre számítva).

A $C_{24}H_{28}N_6O_4S \cdot HCl \cdot H_2O$ összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C %=52,31; H %=5,67; N %=15,25;

talált: C %=52,26; H %=5,46; N %=15,09.

8. példa

N^1-[4-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-3-amino-1-benzolszulfonamid hidroklorid [(E8) vegyület]

0,4 g N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-3-nitro-1-benzolszulfonamid-hidroklorid 250 ml metanolban képzett oldatához katalitikus mennyiségű (0,085 g) 10 %-os szénhordozós palládiumot adunk. A reakcióelegyet $3,44 \times 10^5$ Pa nyomású hidrogéngáz atmoszférába helyezzük, és Parr-készüléken 2 óráig rázzuk. A reakcióelegyet szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A szilárd terméket 2-propanolból átkristályosítjuk, így 0,18 g N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-3-amino-1-benzolszulfonamid hidrokloridot törtfehér kristályos szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 110,2 °C (bomlás). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70

(nagyon széles s, 2H), 8,22 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,72 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J=5,9 Hz, 1H), 7,15 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,95 (t, J=1,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, 1H), 5,63 (széles s, 2H), 4,56 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,96 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,77 (q, J=6,3 Hz, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,60-1,40 (m, 4H), 0,97 (t, J=7,3 Hz, 3H); IR (KBr) 3313, 3135, 2957, 2870, 2782, 1671, 1599, 1485, 1454, 1313, 1155, 1084, 754, 686 cm^{-1}; MS (El) m/e 466,2150 (466,2151 a $C_{24}H_{30}N_6O_2S$ képletre számítva).

A $C_{24}H_{30}N_6O_2S \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$ összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

Számított:	C %=56,79;	H %=6,26;	N %=16,56;	Cl %=6,98;
Talált:	C %=56,87;	H %=6,22;	N %=16,19;	Cl %=7,22.

9. példa

N^1-[4-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-4-nitro-1-benzolszulfonamid hidroklorid [(E9) vegyület]

Az 5. példa szerinti általános eljárás alkalmazásával 4-nitrobenzolszulfonil-kloridot és 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint reagáltatunk. N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-4-nitro-1-benzolszulfonamidot hidrokloridsó (fehér szilárd anyag) formájában különítünk el. Olvadáspont: 96,0 °C (bomlás). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (nagyon széles s, 2H), 8,38-8,34 (m, 2H), 8,19 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,09 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,80 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,68 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,54 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,55

(t, J=7,4 Hz, 2H), 2,94 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,86 (q, J=6,2 Hz, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,45 (q, J=7,5 Hz, 2H), 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3H); IR (KBr) 3283, 3100, 2957, 2870, 2782, 1670, 1606, 1528, 1347, 1311, 1162, 1092, 854,746, 737, 686 cm^{-1}; MS (El) m/e 496,1902 (496,1893 a $C_{24}H_{28}N_6O_4S$ képletre számítva).

A $C_{24}H_{28}N_6O_4S \cdot HCl \cdot 0,85H_2O$ összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C %=52,57; H %=5,64; N %=15,33;

talált: C %=52,57; H %=5,46; N %=15,33.

10. példa

N^1-[4-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-4-amino-1-benzolszulfonamid-hidroklorid [(E10) vegyület]

0,38 g N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-4-nitro-1-benzolszulfonamid hidroklorid 250 ml metanolban képzett oldatához katalitikus mennyiségű (0,085 g) 10 %-os szénhordozós palládiumot adunk. A reakcióelegyet 3,44 x 10^5 Pa nyomású hidrogéngáz atmoszférába helyezzük, és Parr-készüléken 2 óráig rázzuk. A reakcióelegyet szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A szilárd terméket 2-propanolból átkristályosítjuk, így 0,34 g N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-4-amino-1-benzolszulfonamid-hidrokloridot törtfehér por formájában kapunk. Olvadáspont: 203,1-205,0 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (nagyon széles s, 2H), 8,21(d, J=8,0 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,71 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,13 (t, J=5,9

Hz, 1H), 6,60 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,92 (széles s, 2H), 4,55 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,96 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,70 (q, J=6,4 Hz, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,58-1,43 (m, 4H), 0,96 (t, J=7,4 Hz, 3H); IR (KBr) 3430, 3316, 3215, 3046, 2955, 2868, 2679, 1671, 1594, 1334, 1157, 1091, 851, 776, 759 cm^{-1}; MS (El) m/e 466,2145 (466,2151 a $C_{24}H_{30}N_6O_2S$ képletre számítva).

A $C_{24}H_{30}N_6O_2S \cdot HCl$ összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C %=57,30; H %=6,21; N %=16,71;

talált: C %=57,36; H %=6,31; N %=16,21.

11. példa

N^5-[4-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-5-izokinolinszulfonamid [(E11) vegyület]

0,83 g (3,1 mmol) izokinolin-6-szulfonil-klorid-hidroklorid 50 ml piridinben képzett szuszpenzióját adjuk cseppenként 1,0 g (3,2 mmol) 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin és 175 ml diklór-metán kevert oldatához. Az oldat fénylősárga színűvé válik, és a reakcióelegyet 4 óráig szobahőmérsékleten tartjuk. További 0,8 g izokinolin-5-szulfonil-klorid-hidrokloridot adunk hozzá, és a reakciót további 60 óráig fenntartjuk. A sárga oldatot vákuumban töményítjük, diklór-metánban feloldjuk és egymást követően telített vizes nátrium-bikarbonát-oldattal és vízzel mossuk. A szerves frakciót magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban töményítjük. A maradékot flash oszlopkromatográfiás eljárással (szilikagél, 9:1 arányú diklór-metán - metanol) tisztítjuk, így 0,7 g

N^5-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-5-izokinolinszulfonamidot fehér kristályos szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 96,0 °C (bomlás). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (d, J=0,7 Hz, 1H), 8,64(d, J=6,1 Hz, 1H), 8,41-8,35 (m, 2H), 8,30 (dd, J=7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dt, J=7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (dt, J=7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,47 (széles s, 2H), 4,38 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,86-2,74 (m, 4H), 1,78-1,63 (m, 4H), 1,50-1,34 (m, 4H), 0,94 (t, J=7,4 Hz, 3H); MS (El) m/e 502,2151 (502,2151 a $C_{27}H_{30}N_6O_2S$ képletre számítva).

A $C_{27}H_{30}N_6O_2S$ összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C %=64,52; H %=6,02; N %=16,72;

talált: C %=64,03; H %=6,03; N %=16,55.

12. példa

N-[4-(4-Amino-2-(4-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]-butil]-metánszulfonamid [(E12) vegyület]

0,19 g (1,1 mmol) metánszulfonsav-anhidridet adunk 0,4 g (1,07 mmol) 1-(4-aminbutil)-2-(4-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin, 75 ml diklór-metán és 100 ml acetonitril kevert oldatához. A reakcióelegyet 60 óráig szobahőmérsékleten tartjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot flash oszlopkromatográfiás eljárással (szilikagél, 9:1 arányú diklór-metán - metanol) tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, telített vizes nátrium-bikarbonát-oldattal mossuk, magnézium-szul-

fáton szárítjuk, szűrjük és töményítjük, így 0,3 g N-[4--(4-amino-2-(4-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1--il]-butil]-metánszulfonamidot fehér szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 78,1-79,5 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 6,98 (t, J=5,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,58 (széles s, 2H), 4,45 (széles s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,87 (m, 5H), 1,55 (széles s, 2H); MS (CI) m/e 454 (M+H).

13. példa

N^1-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]--1-butánszulfonamid [(E13) vegyület]

9,3 mg (36 μmol) 1-(4-aminobutil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin 10 ml diklór-metánban képzett oldatát csavaros tetejű tesztcsőben -5 °C hőmérsékletre hűtjük. 0,3 M-os diklór-metánban képzett oldat formájában 45 μmol butánszulfonil-kloridot adunk hozzá, a hozzáadás alatt és további 145 másodpercig az elegyen argongáz átbuborékoltatásával. Az elegyet -5 °C hőmérsékleten egy éjszakán át állni hagyjuk. Körülbelül 90 mg aminometil-polisztirol gyantát (0,62 milliekvivalens/g, 100-200 mesh, Bachem) adunk hozzá, és az elegyet visszafolyási hőmérsékletre melegítjük és körülbelül 600 fordulat/perc sebességgel 3 óráig rázzuk. Az elegyet Poly-Prep oszlopon (Bio-Rad #731--1550) szűrjük, így a gyantát eltávolítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot félpreparatív HPLC alkalmazásával Gilson rendszeren tisztítjuk (Rainin Microsorb C18 oszlop, 21,4 x 250 mm, 8 mikron szemcsemé-

ret, 60 Å pórusméret, 9,9 ml/perc, gradiens elúció 2-95 % B 25 percig, 95 % B tartása 5 percig, ahol A=0,1 % trifluor-ecetsav/víz és B=0,1 % trifluor-ecetsav/acetonitril, csúcs detektálás 254 nm-nél, 5 ml-es frakciók gyűjtése). A félpreparatív HPLC frakciókart LC-APCI/MS alkalmazásával elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük és liofilizáljuk. A szilárd anyagot körülbelül 3 ml 2:1 arányú diklór-metán - metanol elegyben feloldjuk és körülbelül 80 mg (300 µmol) diizopropil-aminometil-polisztirol gyantával (Argonout PS-DIEA, 3,86 mmol/g) körülbelül 2 óráig rázzuk, így a szabad amint felszabadítjuk, szűrjük, és vákuumban szárítjuk, így a terméket szilárd anyag formájában kapjuk. MS (APCI) m/t 376,16 (M+H).

14. példa

N^1-{4-[4-Amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]-butil}-4-fluor-1-benzolszulfonamid [(E14) vegyület]

Az 5. példa szerinti általános eljárás alkalmazásával 1-(4-aminobutil)-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint és 4-fluorbenzolszulfonil-kloridot reagáltatunk. 4:1 arányú n-propil-acetát - metanol elegyéből történő átkristályosítással N^1-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo-[4,5-c]kinolin-1-il]-butil}-4-fluor-1-benzolszulfonamidot fehér kristályos szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 191,0-193,0 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86-7,81 (m, 2H), 7,67 (széles s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 5,65 (széles s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,76 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,27

(s, 3H), 3,00 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,90 (széles s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,65 (széles s, 2H), 1,75 (széles s, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,43 (m, 2H); MS (CI) m/e 476 (M+H).

A $C_{23}H_{30}FN_5O_3S$ összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C %=58,09; H %=6,36; N %=14,73;

talált: C %=58,37; H %=6,35; N %=14,60.

15. példa

N-[4-(4-Amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-4-fluor-1-benzolszulfonamid [(E15) vegyület]

A) rész

5,3 g (37,7 mmol) benzoil-klorid 100 ml diklór-metánban képzett oldatát lassan 12,5 g (37,7 mmol) terc-butil-N-{4-[(3-aminokinolin-4-il)-amino]-butil}-karbamát 250 ml diklór-metánban képzett oldatához adjuk a környezet hőmérsékletén. A reakcióelegyet egy éjszakán át a környezet hőmérsékletén tartjuk. A keletkező csapadékot szűréssel eltávolítjuk és szárítjuk, így 11,0 g terc-butil-N-(4-{[3-(benzoilamino)-kinolin-4-il]-amino}-butil)-karbamát-hidrokloridot fehér szilárd anyag formájában kapunk.

B) rész

7,26 g (71,7 mmol) trietil-amint adunk az A) részből származó anyag 200 ml etanolban képzett oldatához és visszafolyási hőmérsékleten 2 napig melegítjük. A reakcióelegyet töményítjük, így narancssárga szirupot kapunk. A HPLC tömegspektrum elemzés kimutatja, hogy a szirup a kívánt terméket és a kiindulási anyagot tartalmazza. A szirupot

100 ml diklór-metánban felvesszük, majd jégfürdőben hűtjük. 5 ml trietil-amint és 1,9 ml benzoil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletén 2 napig tartjuk, ekkor a HPLC elemzés kimutatja, hogy a reakció nem fejeződött be. A reakcióelegyet vákuumban töményítjük. A maradékot 150 ml izopropil-alkoholban felvesszük. 5 ml trietil-amint adunk hozzá, és a reakcióelegyet egy éjszakán át visszafolyási hőmérsékleten melegítjük. A reakcióelegyet vákuumban töményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás eljárással (szilikagél, 10 % diklór-metánban lévő metanol eluens) tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban töményítjük. A maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk, így 6,7 g terc-butil-N-4--(2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil-karbamátot szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 158-159 °C.

C) rész

1,05 ekvivalens 65 %-os 3-klór-peroxibenzoesavat adunk lassan kis részletekben 6,56 g (15,75 mmol) terc-butil-N--4-(2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil-karbamát 120 ml diklór-metánban lévő oldatához. 3 óra múlva a reakciót 200 ml 1 %-os vizes nátrium-bikarbonát-oldattal leállítjuk. A fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist 2x50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves frakciókat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban töményítjük, így halvány narancssárga szirupot kapunk. A szirupot dietil-éterrel eldörzsöljük, így 6,8 g 1-[4-(terc--butilkarbamil)-butil]-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-

-5N-oxidot halvány barnássárga szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 178-181 °C.

D) rész

6,8 g (15,75 mmol) 1-[4-(terc-butilkarbamil)-butil]-2--fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-5N-oxid 100 ml diklór-metánban képzett oldatát jégfürdőben lehűtjük. 30 ml tömény ammónium-hidroxidot adunk hozzá. Kis részletekben 30 perc alatt 3,0 g (15,75 mmol) tozil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletére engedjük melegedni egy éjszakára. A reakciót 350 ml vízzel leállítjuk. A fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk. A szerves frakciókat egyesítjük, magnézium--szulfáton szárítjuk, majd vákuumban töményítjük, így barnássárga szilárd anyagot kapunk. Ezt az anyagot flash--kromatográfiás eljárással (szilikagél, 10 % diklór-metánban lévő metanol eluens) tisztítjuk, így 4,8 g terméket kapunk. Az anyag többségét a következő lépésben felhasználjuk. Egy kis részletet toluolból átkristályosítunk, így terc-butil-N-[4-(4-amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin--1-il)-butil]-karbamátot szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 182-183 °C.

A $C_{25}H_{29}N_5O_2$ összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

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

E) rész

A D) részből származó anyagot 15 ml metanolban és 100 ml 1 N sósavban feloldjuk, majd visszafolyási hőmérsékle-

ten 2 óráig melegítjük. A reakcióelegyet vákuumban körülbelül 50 ml térfogatra töményítjük. Tömény ammónium-hidroxid hozzáadása pH=12 kémhatásig nem képez csapadékot. A kémhatást 1 N sósavval pH=7-re állítjuk. Az elegyet diklór-metánnal, majd etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázist szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml vízben feloldjuk, majd folyamatosan visszafolyási hőmérsékletű kloroformmal extraháljuk 36 óráig. A kloroform extraktumot vákuumban töményítjük, így halvány barnássárga szilárd anyagot kapunk. Ezt az anyagot acetonitrilből átkristályosítjuk, így 2,5 g 1-(4-aminobutil)-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint törtfehér szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 175-177 °C.

A $C_{20}H_{21}N_5$ összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C %=72,48; H %=6,39; N %=21,13;

talált: C %=72,72; H %=6,32; N %=20,71.

F) rész

0,331 g (1,0 mmol) 1-(4-aminobutil)-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint 35 ml vízmentes acetonitrilben feloldunk, és az oldatot 4 °C hőmérsékletre hűtjük. 0,194 g (1,0 mmol) 4-fluorbenzolszulfonil-klorid 10 ml diklór-metánban képzett oldatát lassan hozzáadjuk. A reakcióelegyet lassan a környezet hőmérsékletére engedjük melegedni egy hétvégére. A reakciót vizes telített nátrium-bikarbonát-oldat hozzáadásával leállítjuk. A fázisokat elválasztjuk és a szerves fázist töményítjük, így halványsárga szilárd anyagot kapunk. Ezt az anyagot izopropil-alko-

holból átkristályosítjuk, majd flash-kromatográfiás eljárással (szilikagél, 10 %-os diklór-metánban lévő metanol eluens) tovább tisztítjuk. A tiszta frakciókat egyesítjük és töményítjük. A maradékot izopropil-alkoholból átkristályosítjuk, így 0,2 g N-[4-(4-amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-4-fluor-1-benzolszulfonamidot halványsárga szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 214-216 °C.

A $C_{26}H_{24}FN_5O_2S$ összegképletű vegyületre számított tömegarány elemzése:

számított: C %=63,79; H %=4,94; N %=14,30;

talált: C %=63,19; H %=4,85; N %=13,90.

Tömegspektrum M+1=490,2.

16. példa

N-[4-(4-Amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-metánszulfonamid [(E16) vegyület]

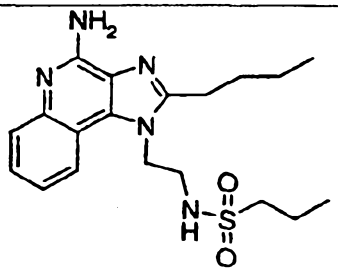
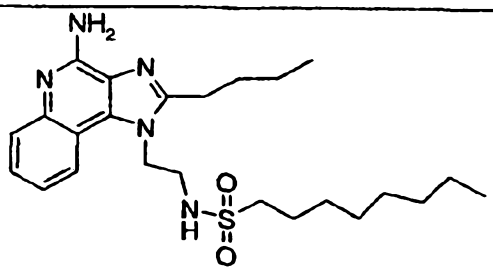
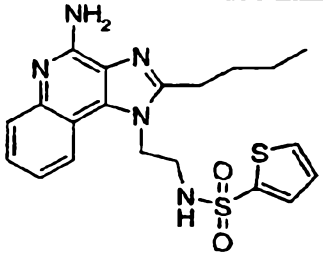
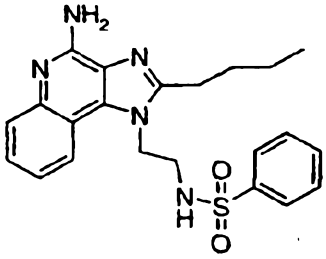
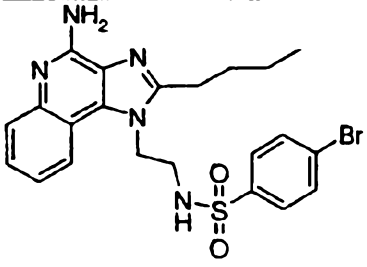
A 15. példa F) része szerinti általános eljárás alkalmazásával 0,331 g (1,0 mmol) 1-(4-aminbutil)-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint reagáltatunk metánszulfonsav-anhidriddel, így 0,14 g N-[4-(4-amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-metánszulfonamidot fehér szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 234-235 °C. Tömegspektrum M+1=410,2.

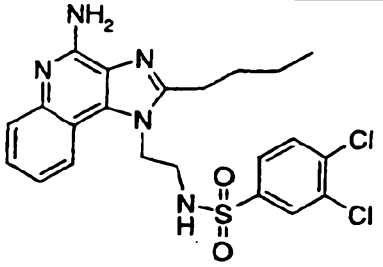
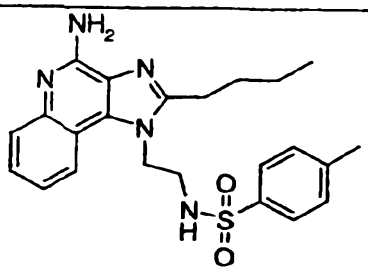
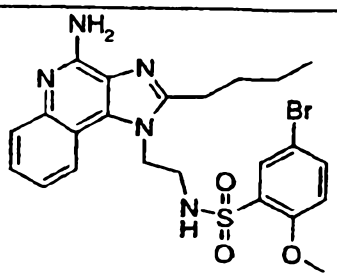
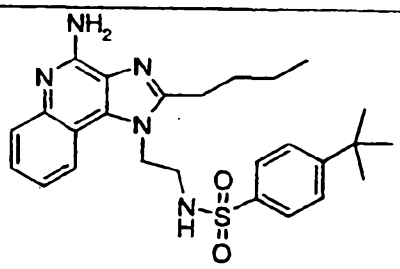
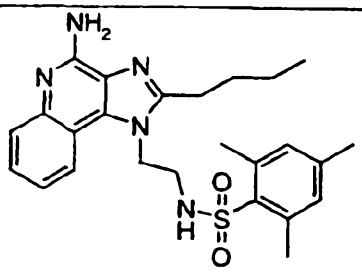
17-33. példák

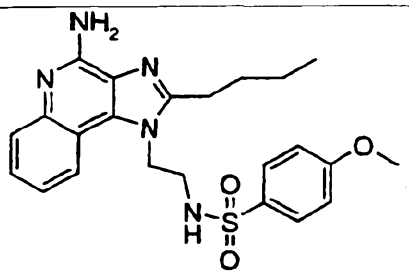
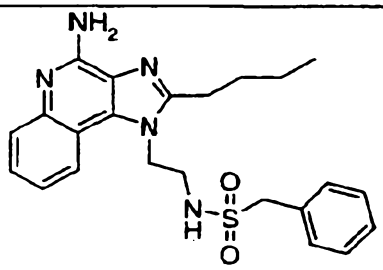
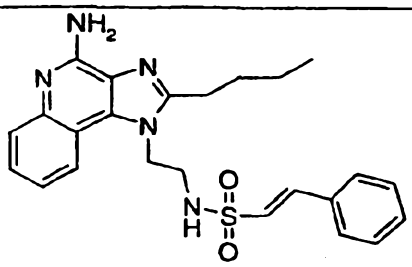
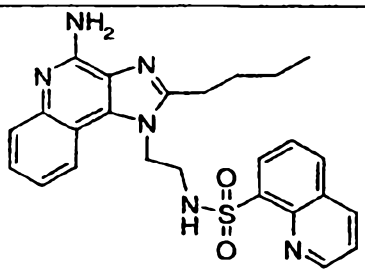
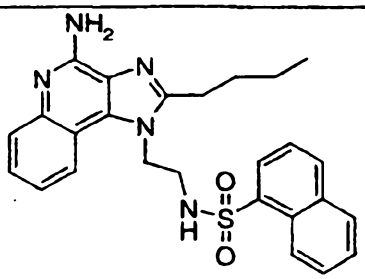
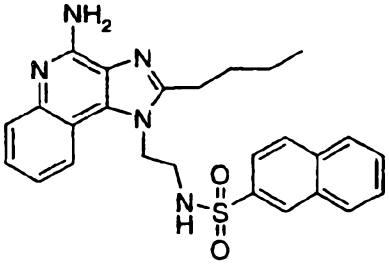
Az alábbi táblázatban bemutatott vegyületeket a fenti II. reakcióvázlatban ismertetett szintézis eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

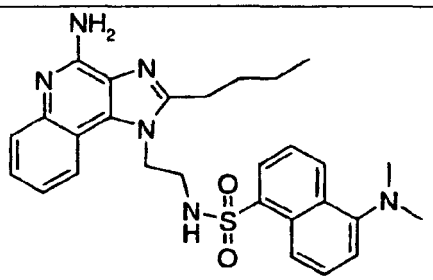
25 mg 1-(2-aminoetil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint helyezünk egy 2 dram (7,4 ml) térfogatú ampullába. Sorrendben 11 µl (1,2 ekvivalens) diizopropil-etil-amint, 1 ml diklór-metánt és 1,1 ekvivalens szulfonil-kloridot adunk hozzá. Az ampullát körülbelül 2 órára egy rázóra helyezzük, és ezután körülbelül 0,5 órára ultrahang készülékbe helyezzük. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletén egy éjszakán át állni hagyjuk, és LC/MS alkalmazásával elemzzük, így meggyőződünk a kívánt termék képződéséről. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot fél-preparatív HPLC (Capcell Pak C18 oszlop, 35 x 20 mm, 5 mikron szemcseméret, 20 ml/perc, 5-95 % B 10 percig, gradiens elúció, 95 % B-nél 2 percig fenntartva, ahol A=0,1 % trifluor-ecetsav/víz és B=0,1 % trifluorecetsav/acetonitril, csúcs detektálás 254 nm-nél a frakció gyűjtés kiváltására) alkalmazásával tisztítjuk. A félpreratív HPLC frakciókat LC-APCI/MS alkalmazásával elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük és liofilizáljuk, így a kívánt szulfonamid trifluor-acetát sóját kapjuk.

1. táblázat

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	Mért tömeg
17		390.2
18		460.2
19		430.1
20		424.1
21		504.0

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	Mért tömeg
22		492.0
23		438.1
24		534.0
25		480.2
26		466.2

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	Mért tömeg
27		454.1
28		438.1
29		450.1
30		475.1
31		474.2
32		474.1

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	Mért tömeg
33		517.2

34. példa

N-[2-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)--etil]-metánszulfonamid-trifluoracetát [(E34) vegyület]

Ezt a vegyületet a fenti, 17-33. példák szerinti eljárás alkalmazásával állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 1,1 ekvivalens metánszulfonsav-anhidridet alkalmazunk szulfonil-klorid helyett. Mért tömeg=362,2.

35. példa

N-[2-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)--etil]-trifluormetánszulfonamid-trifluoracetát [(E35) vegyület]

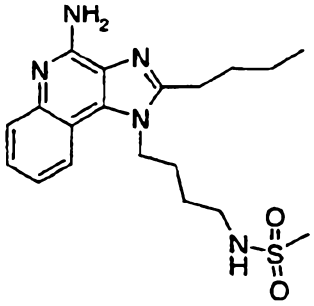
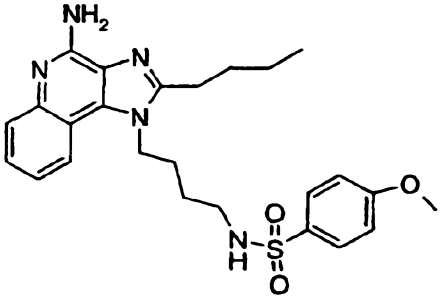
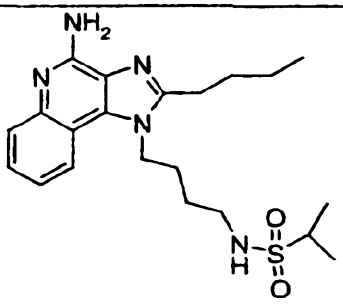
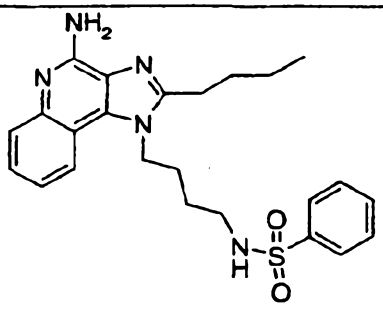
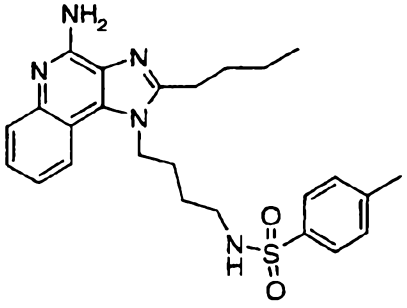
Ezt a vegyületet a fenti 17-33. példák szerinti eljárás alkalmazásával állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 1,1 ekvivalens trifluor-metánszulfonsav-anhidridet alkalmazunk a szulfonil-klorid helyett. Mért tömeg=416,1.

36-48. példák

Az alábbi táblázatban bemutatott vegyületeket a fenti II. reakcióvázlatban ismertetett szintézis eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

25 mg 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint helyezünk 2 g (7,4 ml) térfogatú ampullába. Sorrendben 14 µl (1,0 ekvivalens) diizopropil-etil-amint, 1 ml diklór-metánt és 1,0 ekvivalens szulfonil-kloridot adunk hozzá. Az ampullát körülbelül 30 percre rázóra helyezzük, ezután majdnem minden anyag oldatba kerül. Kis idővel később csapadék képződik. Kis mennyiségű metanolt adunk a reakcióelegyhez, és a csapadék feloldódik. A reakcióelegyet további egy óráig rázón hagyjuk, majd körülbelül 0,5 órára ultrahang készülékre helyezzük. A reakcióelegyet LC/MS alkalmazásával elemezzük, így meggyőződünk a kívánt termék képződéséről. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot félpreparatív HPLC (Capcell Pak C18 oszlop, 35 x 20 mm, 5 mikron szemcseméret, 20 ml/perc, 5-95 % B 10 percig, gradiens elúció, 95 % B-nél 2 percig fenntartva, ahol A=0,1 % trifluor-ecetsav/víz és B=0,1 % trifluor-ecetsav/acetonitril, csúcs detektálás 254 nm-nél a frakció gyűjtés kiváltására) alkalmazásával tisztítjuk. A fél--preratív HPLC frakciókat LC-APCI/MS alkalmazásával elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük és liofilizáljuk, így a kívánt szulfonamid trifluor-acetát sóját kapjuk.

2. táblázat

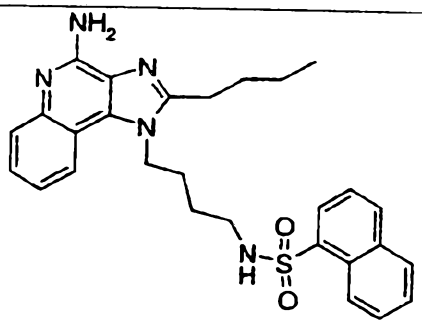
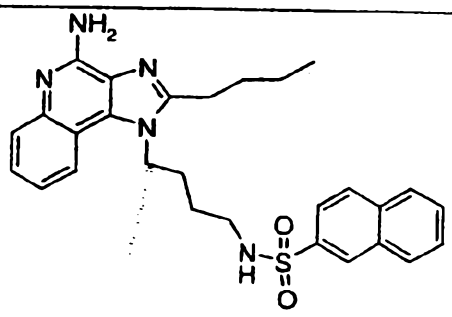
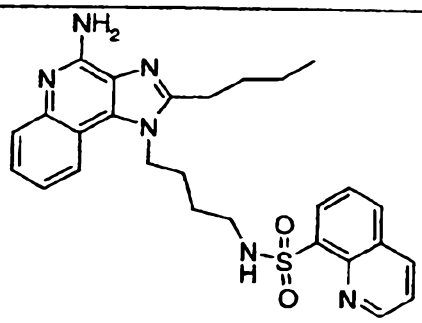
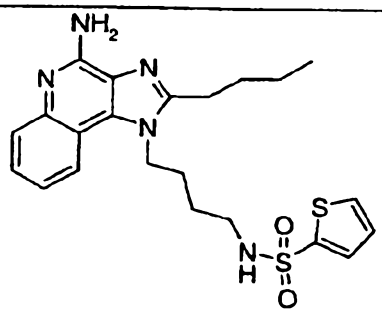
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	Mért tömeg
36		390.1
37		482.1
38		418.1
39		452.1
40		466.1

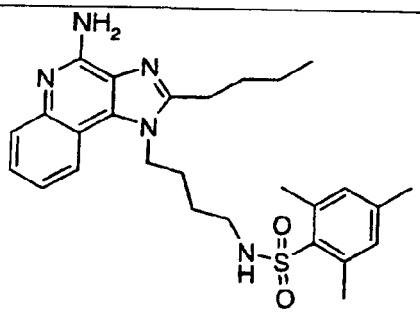
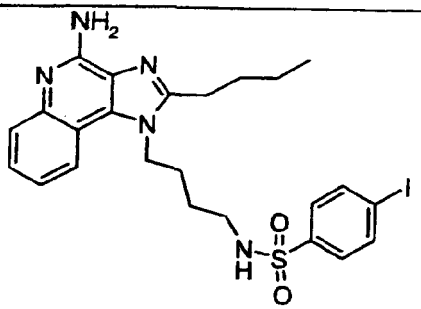
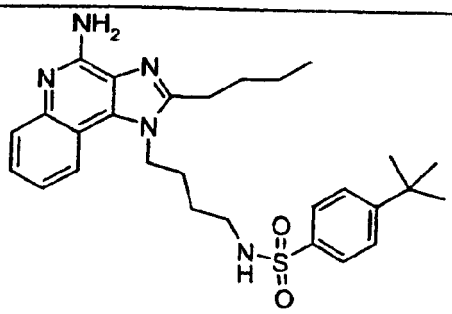
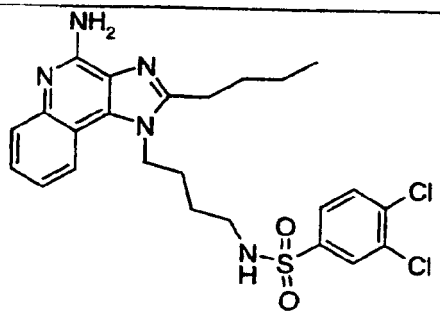
41-52. példák

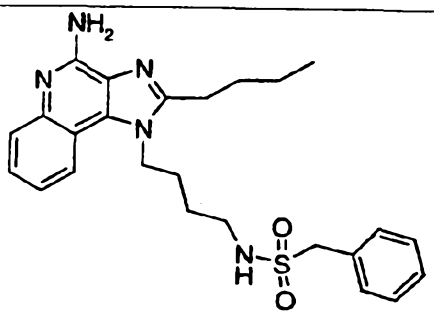
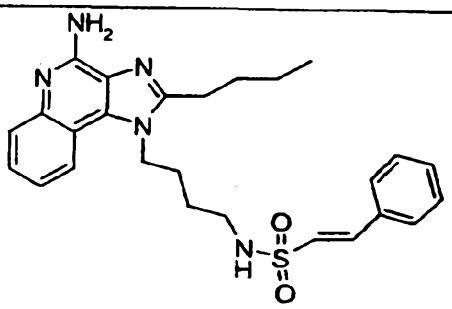
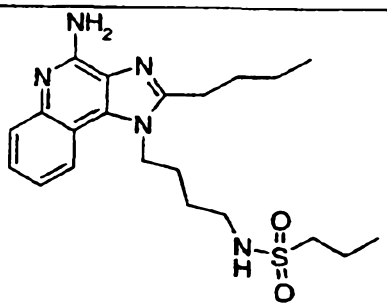
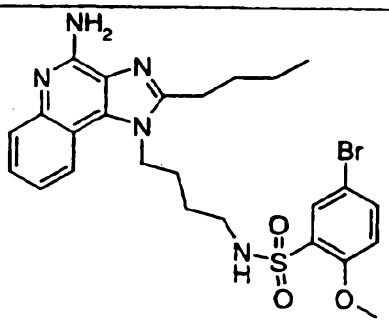
Az alábbi táblázatban bemutatott vegyületeket a fenti, II. reakcióvázlatban ismertetett szintézis eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

25 mg 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint helyezünk egy 2 dram (7,4 ml) térfogatú ampullába. Sorrendben 14 µl (1,0 ekvivalens) diizopropil-etil-amint, 1 ml diklór-metánt és az 1 ekvivalens szulfonil-kloridot adjuk hozzá. Az ampullát a környezet hőmérsékletén körülbelül 60 percre ultrahang készülékre helyezzük. A reakcióelegyet LC/MS alkalmazásával elemezzük, így meggyőződünk a kívánt termék képződéséről. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot félpreparatív HPLC (Capcell Pak C18 oszlop, 35 x 20 mm, 5 mikron szemcseméret, 20 ml/perc, 5-95 % B 10 percig, gradiens elúció, 95 % B-nél 2 percig fenntartva, ahol A=0,1 % trifluor-ecetsav/víz és B=0,1 % trifluorecetsav/acetonitril, csúcs detektálás 254 nm-nél a frakció gyűjtés kiváltására) alkalmazásával tisztítjuk. A félpreratív HPLC frakciókat LC-APCI/MS alkalmazásával elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük és liofilizáljuk, így a kívánt szulfonamid trifluor-acetát sóját kapjuk.

3. táblázat

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	Mért tömeg
41		502.1
42		502.1
43		503.2
44		458.1

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	Mért tömeg
45		494.2
46		578.2
47		508.3
48		520.1

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	Mért tömeg
49		466.2
50		478.2
51		418.2
52		560.1

53. példa

N-[4-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil-trifluormetánszulfonamid-trifluoracetát [(E53) vegyület]

Ezt a vegyületet a fenti 41-52. példák szerinti eljárás alkalmazásával állírtjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 1,0 ekvivalens trifluormetánszulfonsav-anhidridet alkalmazunk a szulfonil-klorid helyett.

54-71. példák

Az alábbi táblázatban bemutatott vegyületeket a fenti IV. reakcióvázlatban ismertetett szintézis eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

A) rész

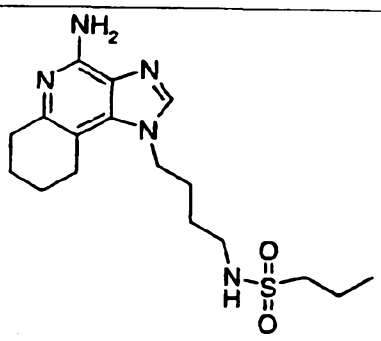
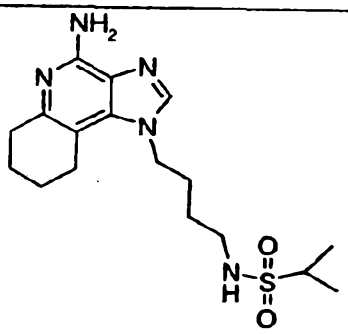
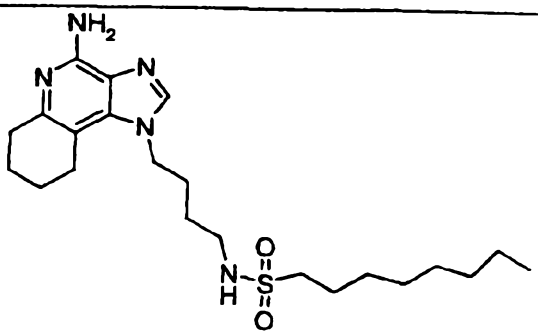
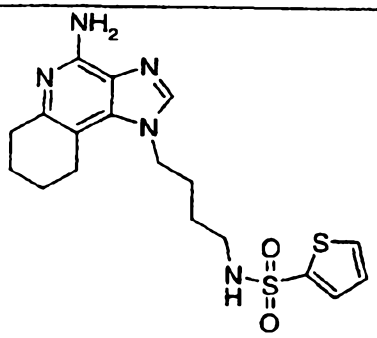
2,75 g (10,8 mmol) 1-(4-aminobutil)-1H-imidazo[4,5-c]-kinolin-4-amin 150 ml trifluor-ecetsavban képzett oldatához katalitikus mennyiségű platina(IV)-oxidot adunk. A reakcióelegyet 3,44 x 10^5 Pa nyomású hidrogéngáz atmoszférába helyezzük. 1 hét múlva a tömegspektroszkópiás elemzés mind a kiindulási anyag, mind a tetrahidro-termék jelenlétét jelzi. Friss katalizátort adunk a reakcióelegyhez, és a hidrogénezést 3,44x10^5 Pa nyomáson folytatjuk. 2 hét múlva a reakcióelegyet szűrjük, így a katalizátort eltávolítjuk. A szűrletet vákuumban töményítjük. A maradékot 120 ml 1 N sósavban feloldjuk, és az oldatot a környezet hőmérsékletén 1 óráig keverjük. Az oldatot 50 %-os nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával bázikussá tesszük (pH=10), és 5x100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük és vákuumban töményítjük, így 2,08 g 1-(4-

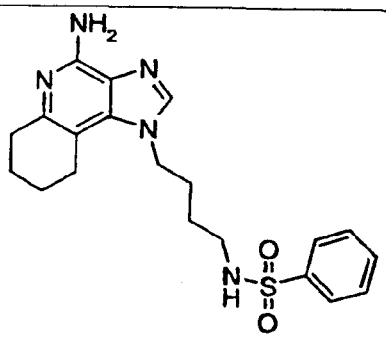
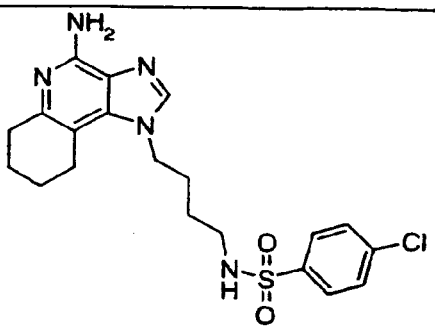
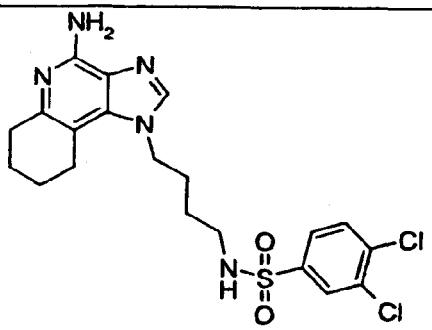
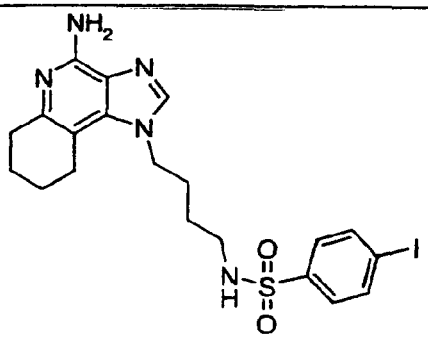
-aminobutil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin--4-amint fehér szilárd anyag formájában kapunk.

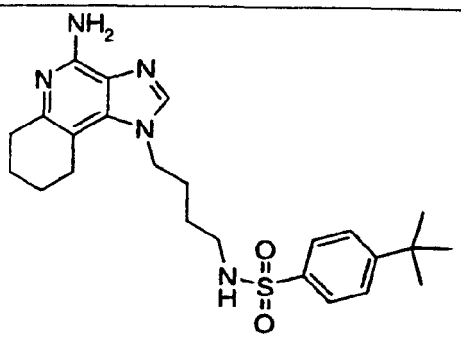
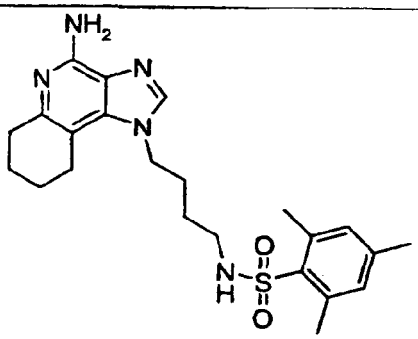
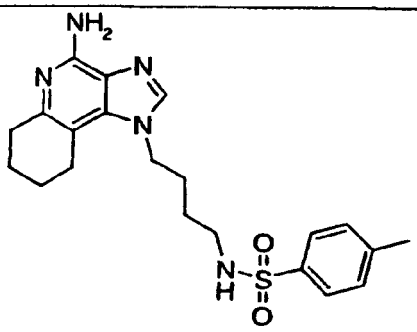
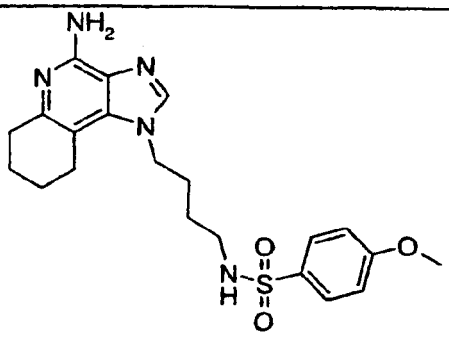
B) rész

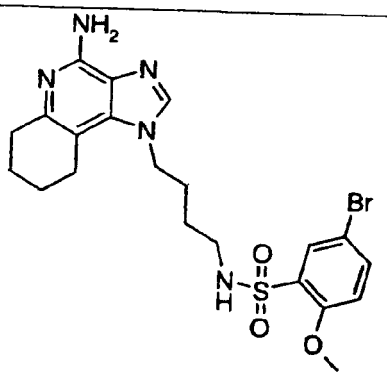
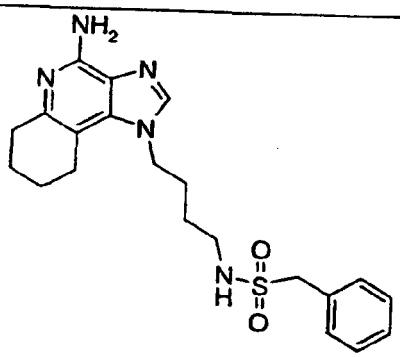
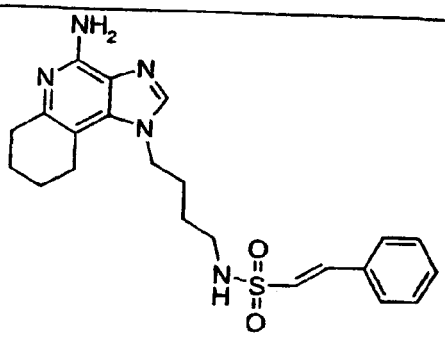
25 mg 1-(4-aminobutil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo-[4,5-c]kinolin-4-amint egy 2 dram (7,4 mmol) térfogatú ampullába helyezünk. Sorrendben 11 µl (1,2 ekvivalens) diizopropil-etil-amint, 1 ml diklór-metánt és az 1,1 ekvivalens szulfonil-kloridot adunk hozzá. Az ampullát körülbelül 6 órára rázóra helyezzük. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletén egy éjszakán át állni hagyjuk, és LC/MS alkalmazásával elemzzük, így meggyőződünk a kívánt termék képződéséről. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot félpreparatív HPLC (Capcell Pak C18 oszlop, 35 x 20 mm, 5 mikron szemcseméret, 20 ml/perc, 5-95 % B 10 percig, gradiens elúció, 95 % B-nél 2 percig fenntartva, ahol A=0,1 % trifluor-ecetsav/víz és B=0,1 % trifluorecetsav/acetonitril, csúcs detektálás 254 nm-nél a frakció gyűjtés kiváltására) alkalmazásával tisztítjuk. A félpreratív HPLC frakciókat LC-APCI/MS alkalmazásával elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük és liofilizáljuk, így a kívánt szulfonamid trifluor-acetát sóját kapjuk.

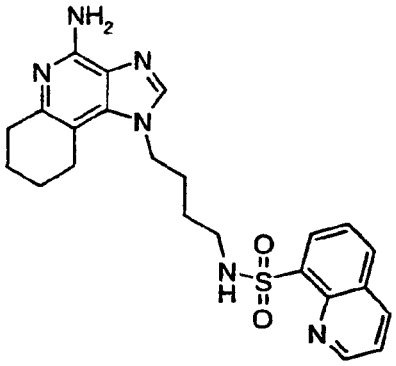
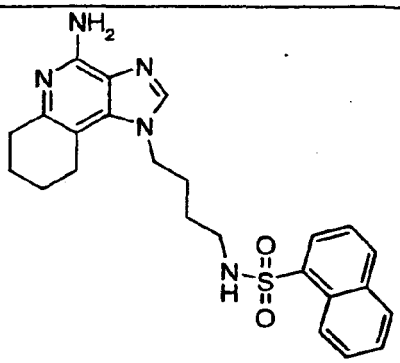
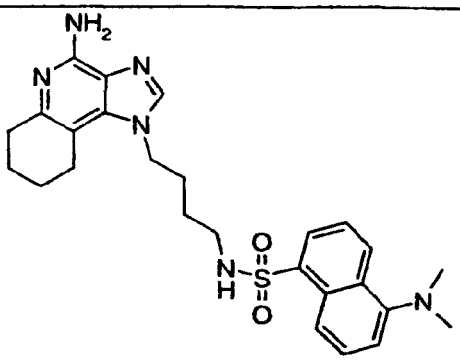
4. táblázat

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	Mért tömeg
54		366.2
55		366.1
56		436.2
57		406.1

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	Mért tömeg
58		400.1
59		434.0
60		468.0
61		526.0

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	Mért tömeg
62		456.1
63		442
64		414
65		430

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	Mért tömeg
66		508.0
67		414.1
68		426.1

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	Mért tömeg
69		451.1
70		450.1
71		493.1

72. példa

N-[4-(4-Amino-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-metánszulfnamid-trifluoraceát [(E72) vegyület]

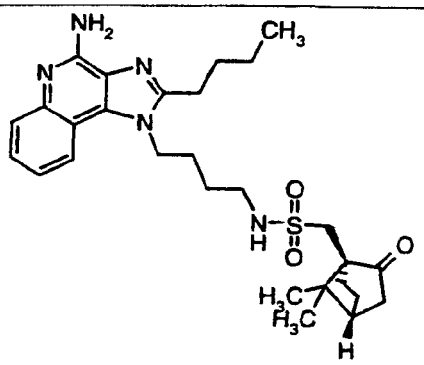
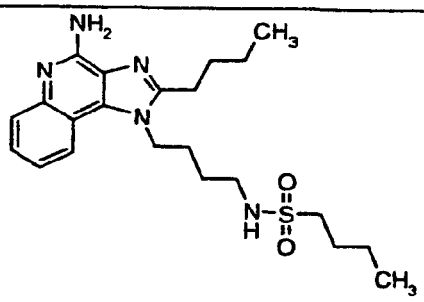
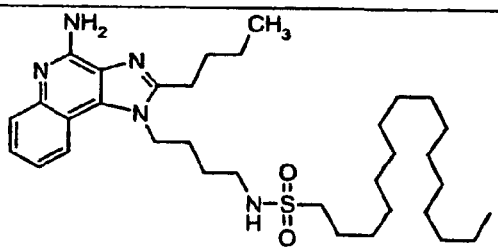
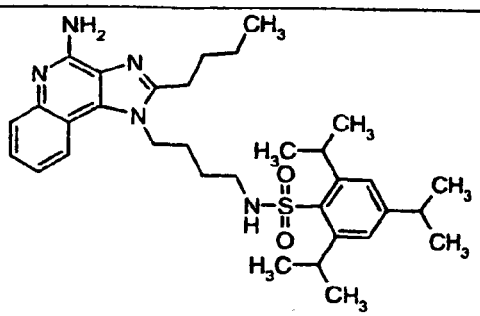
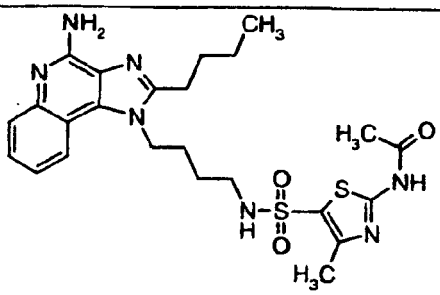
Ezt a vegyületet a fenti 54-71. példák szerinti eljárás alkalmazásával állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 1,1 ekvivalens metánszulfonsav-anhidridet alkalmazunk a szulfonil-klorid helyett. (Mért tömeg=338,2).

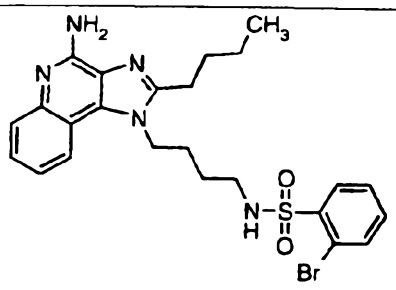
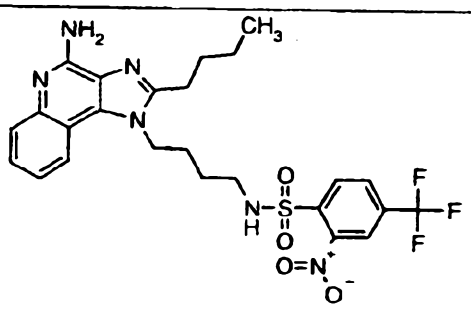
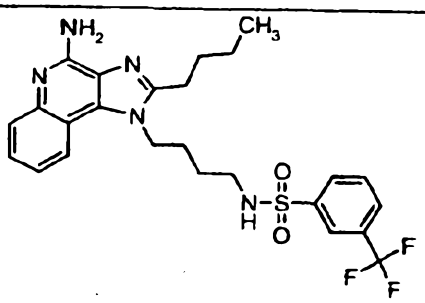
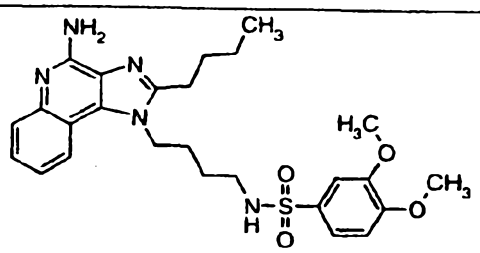
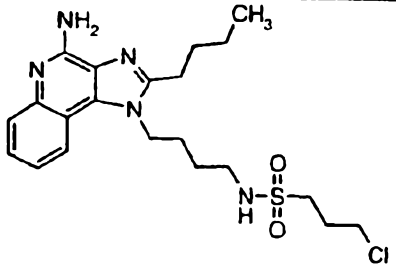
73-201. példák

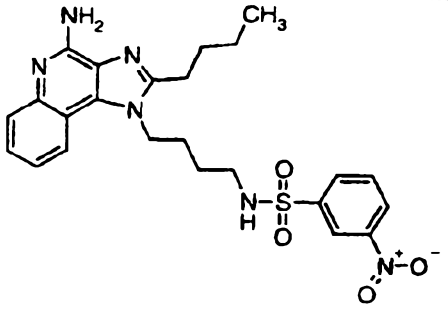
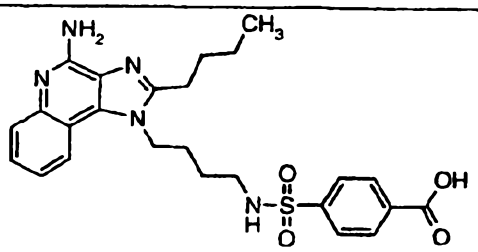
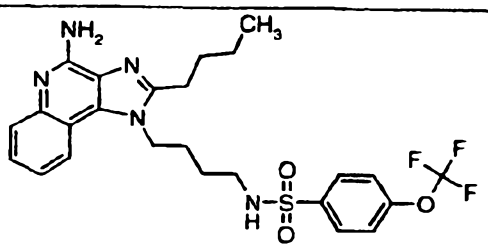
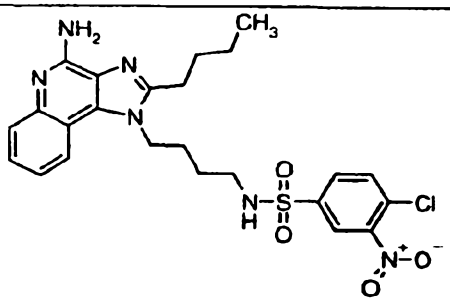
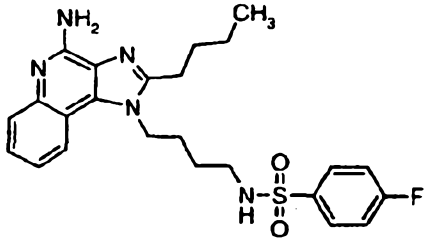
Az alábbi táblázatban bemutatott vegyületeket a fenti II. reakcióvázlatban ismertetett szintézis eljárás szerint állítjuk elő, az alábbi általános eljárás alkalmazásával.

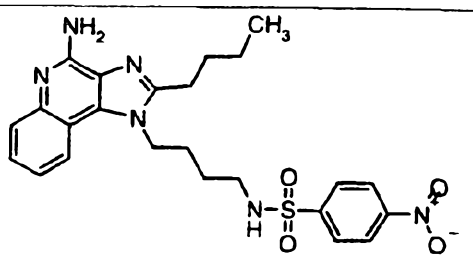
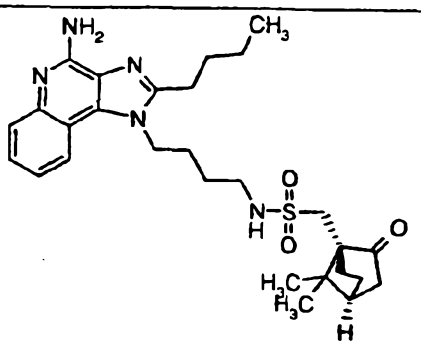
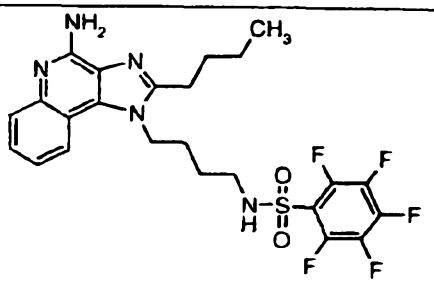
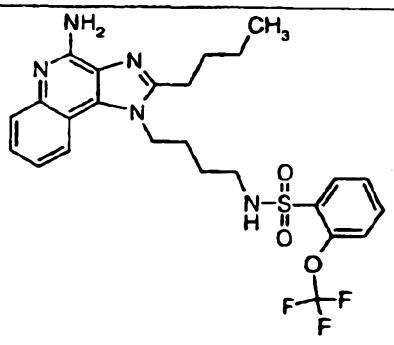
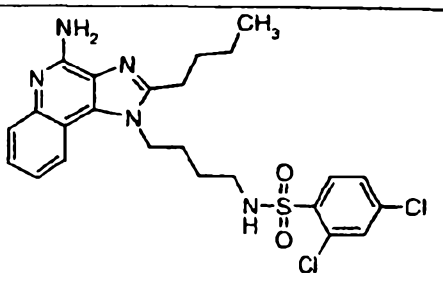
50 mg 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint egy 2 dram (7,4 ml) térfogatú ampullába helyezünk. 1,2 ekvivalens körülbelül 1 ml diklór-metánban lévő diizopropil-etil-amint adunk hozzá. Az 1,1 ekvivalens szulfonil-kloridot körülbelül 1 mg diklór-metánban tartalmazó oldatot hozzáadjuk. Az ampullát körülbelül 2-16 (általában 2) órára a környezet hőmérsékletén rázóra helyezzük. A reakcióelegyet LC/MS alkalmazásával elemezzük, így meggyőződünk a kívánt termék képződéséről. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot félpreparatív HPLC (Capcell Pak C18 oszlop, 35 x 20 mm, 5 mikron szemcseméret, 20 ml/perc, 5-95 % B 10 percig, gradiens elúció, 95 % B-nél 2 percig fenntartva, ahol A=0,1 % trifluor-ecetsav/víz és B=0,1 % trifluorecetsav/acetonitril, csúcs detektálás 254 nm-nél a frakció gyűjtés kiváltására) alkalmazásával tisztítjuk. A félpreratív HPLC frakciókat LC-APCI/MS alkalmazásával elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük és liofilizáljuk, így a kívánt szulfonamid trifluor-acetát sóját kapjuk.

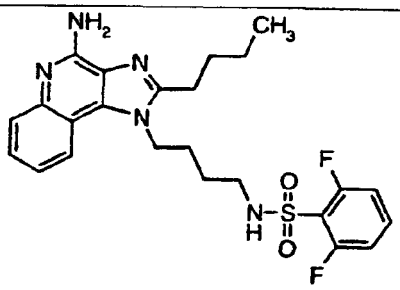
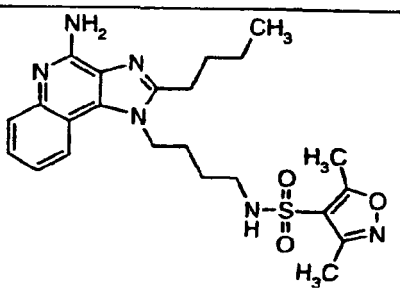
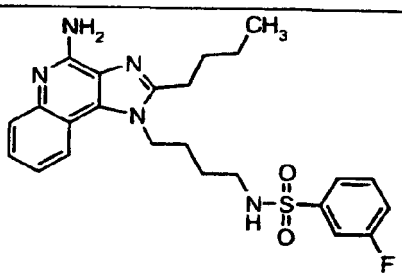
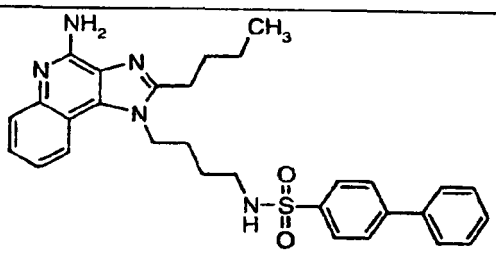
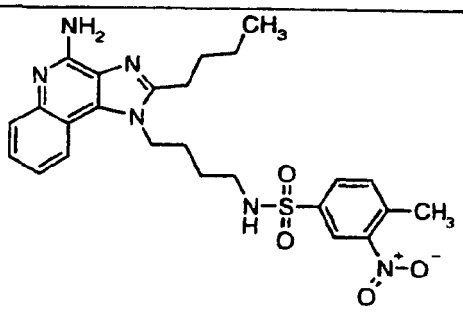
5. táblázat

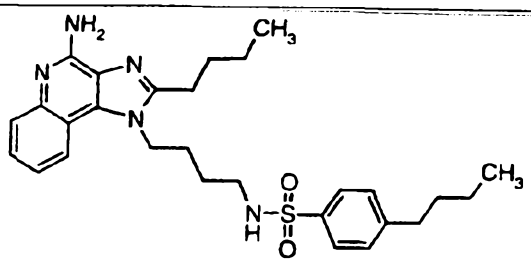
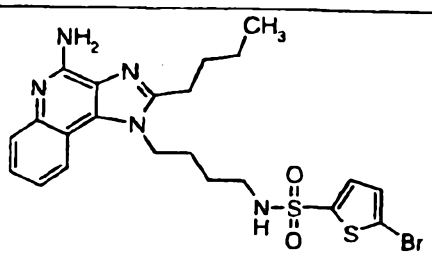
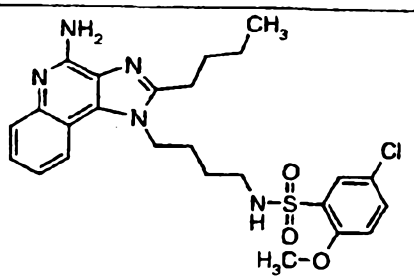
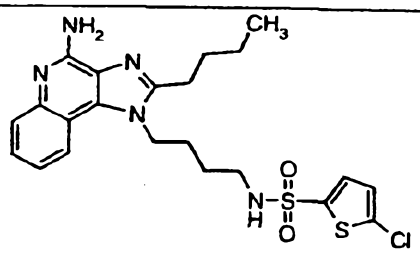
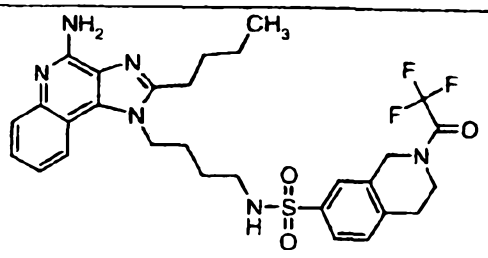
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
73		526.2
74		432.2
75		600.3
76		578.2
77		530.1

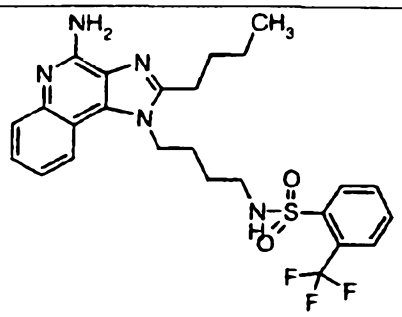
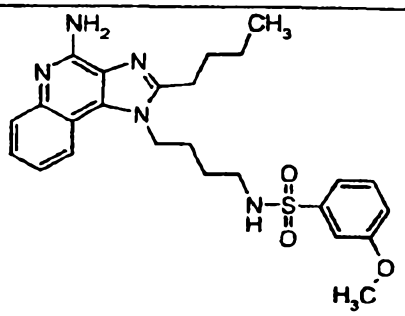
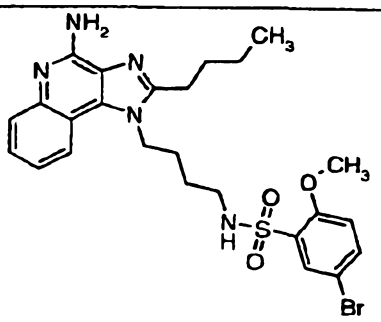
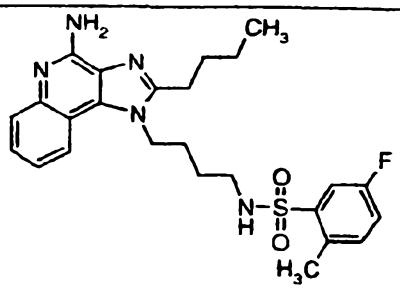
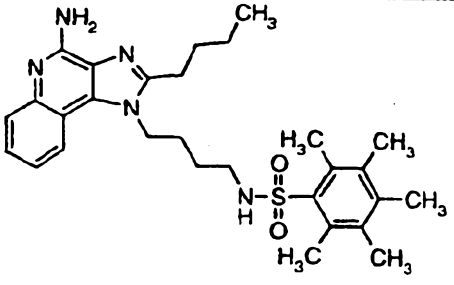
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
78		530, 532.0
79		565.0
80		520.1
81		512.1
82		452.1

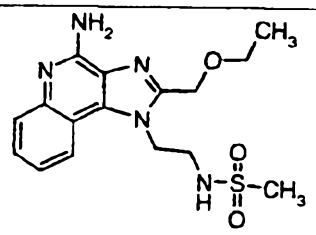
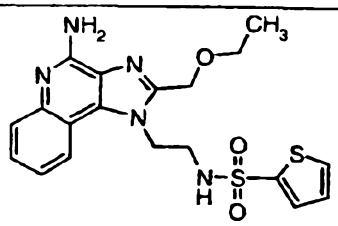
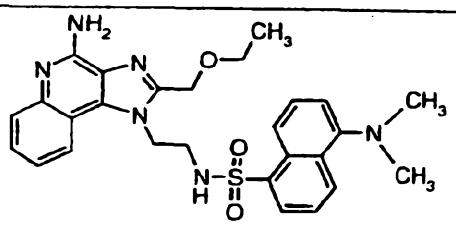
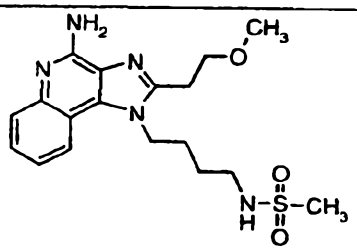
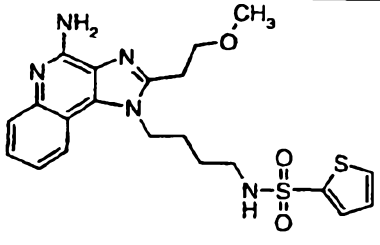
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
83		497.1
84		496.1
85		536.1
86		531.0, 533.0
87		470.1

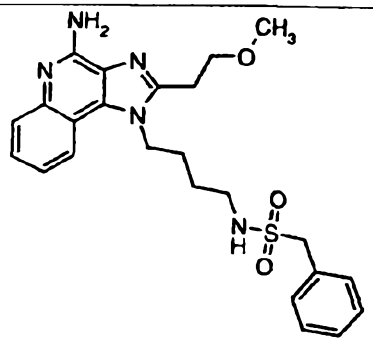
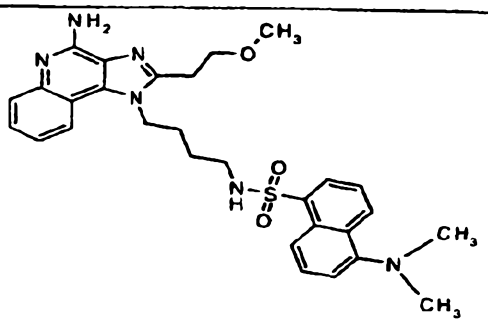
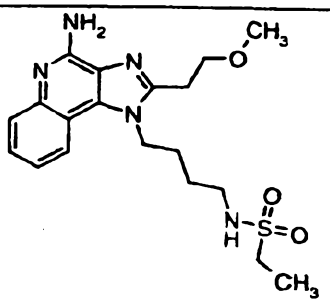
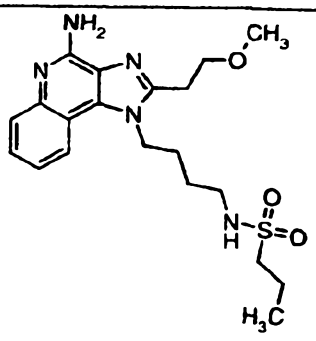
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
88		497.1
89		526.2
90		542.0
91		536.1
92		520.0, 522.0

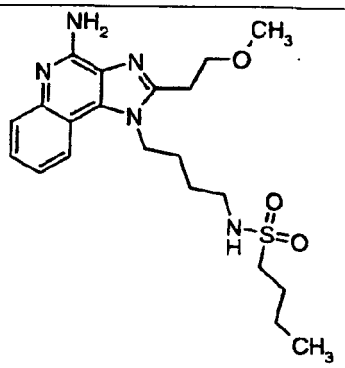
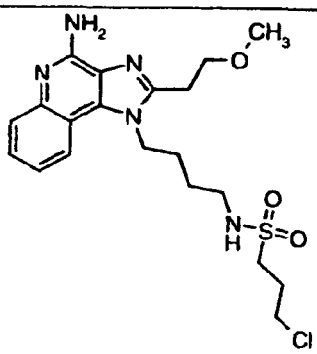
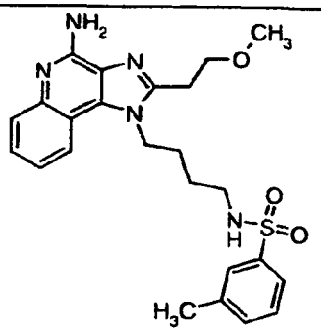
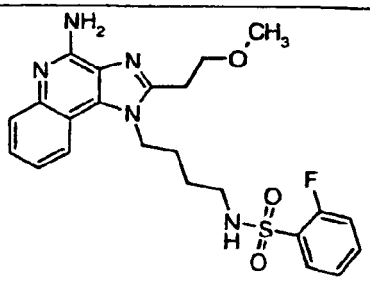
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
93		488.1
94		471.1
95		470.1
96		528.1
97		511.1

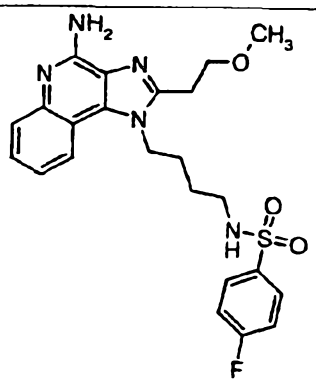
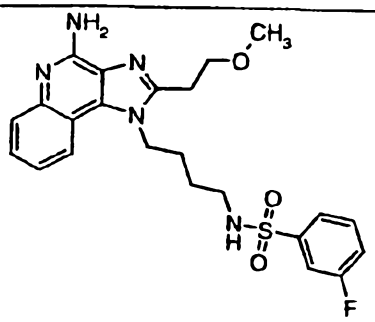
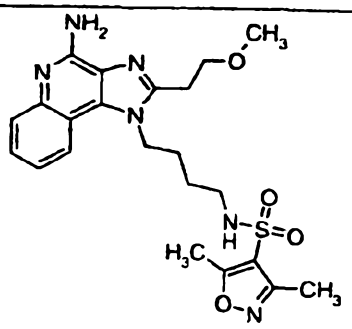
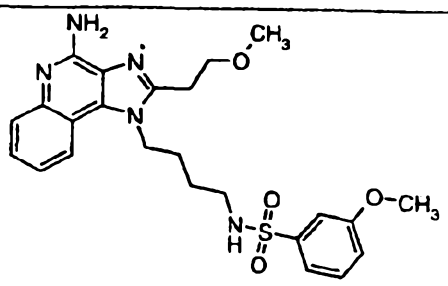
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
98		508.1
99		537.9
100		516.0, 518.0
101		492.0, 494.0
102		603.1

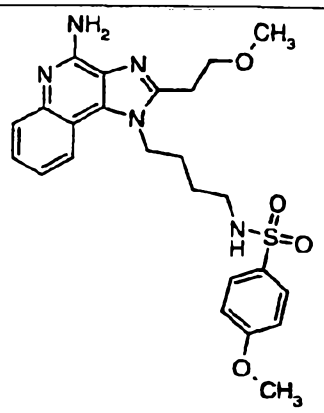
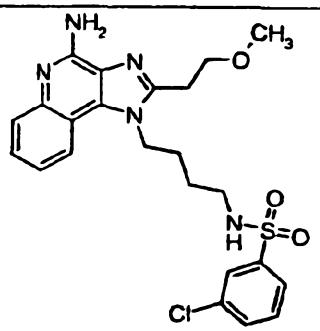
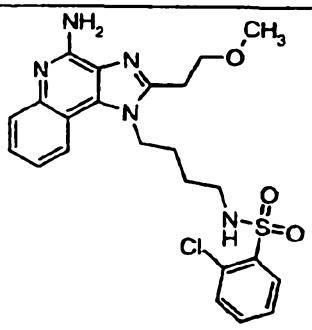
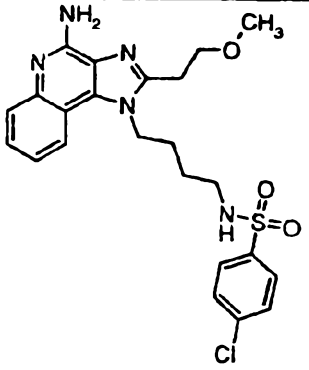
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
103		520.1
104		482.1
105		560.0, 562
106		484.1
107		522.1

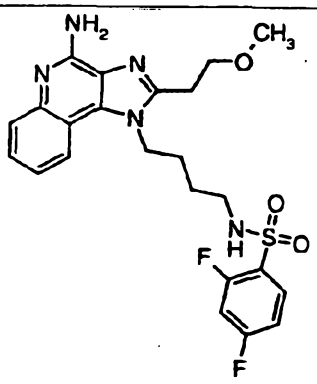
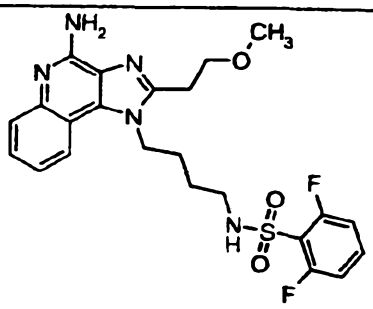
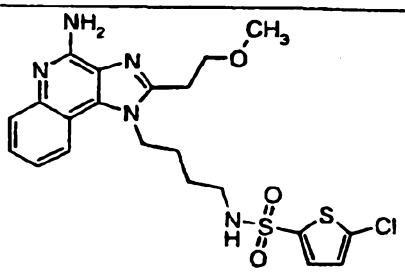
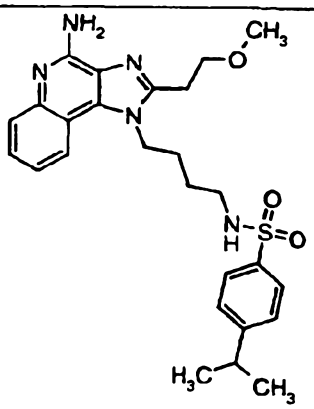
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
108		364.1
109		432.0
110		519.1
111		392.2
112		460.1

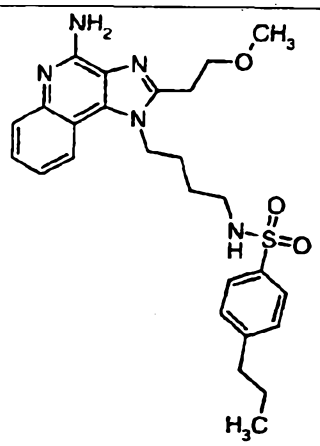
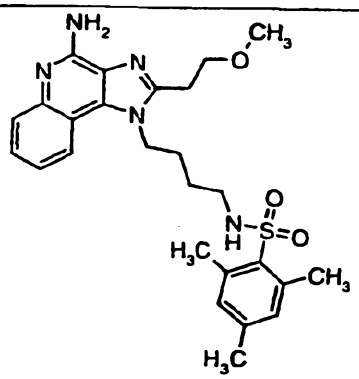
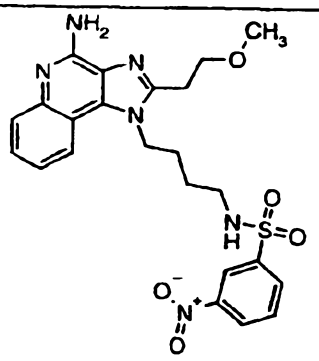
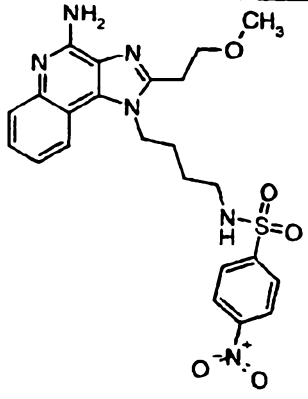
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
113		468.2
114		547.3
115		406.1
116		420.1

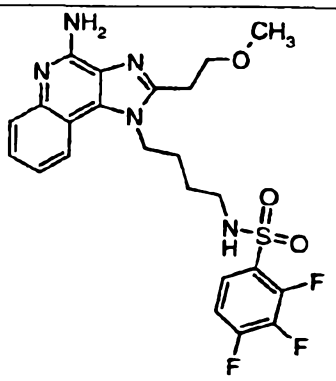
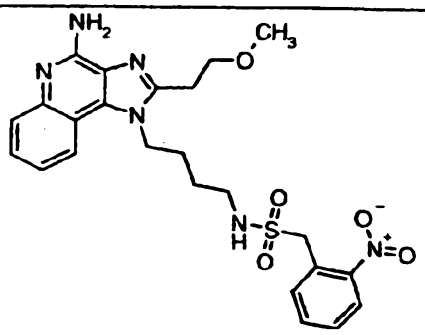
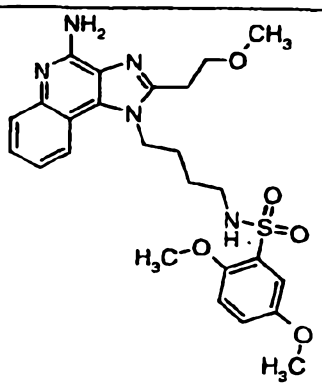
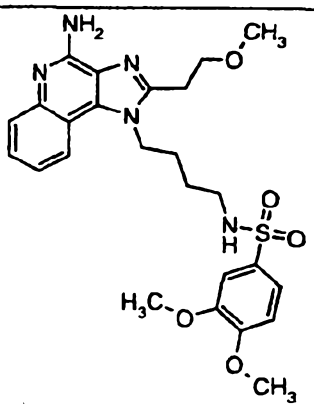
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
117		434.1
118		454.1
119		468.1
120		472.1

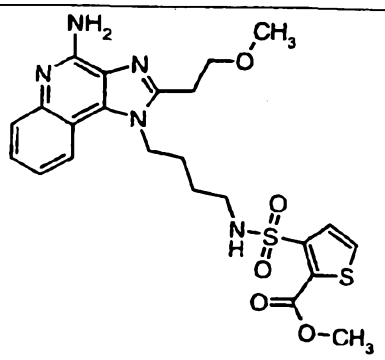
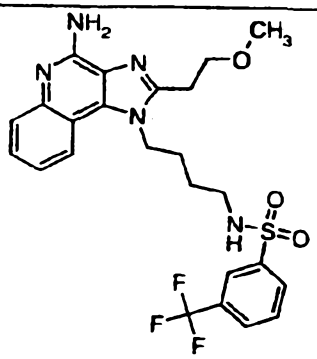
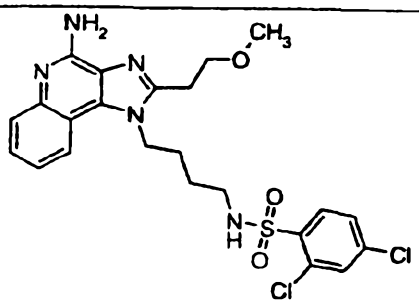
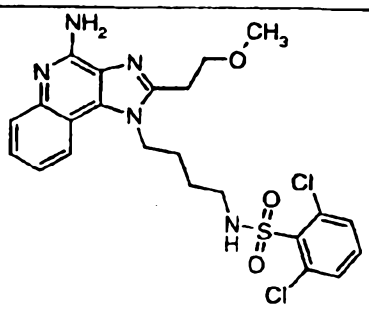
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
121		472.1
122		472.1
123		473.1
124		484.1

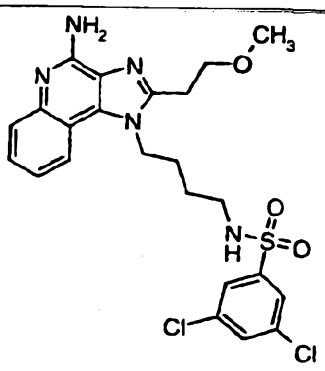
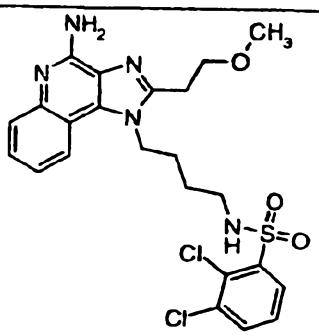
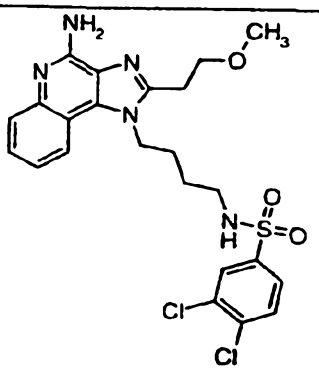
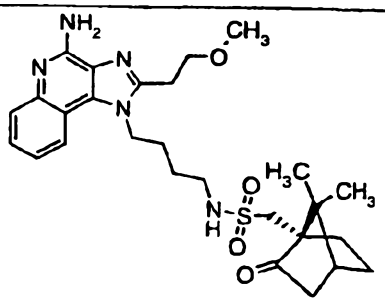
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
125		484.1
126		488.1
127		488.1
128		488.0

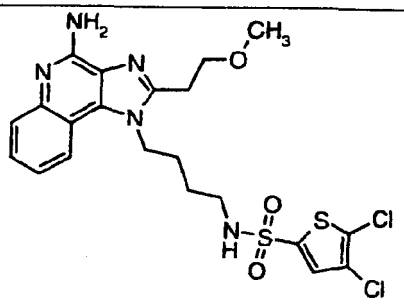
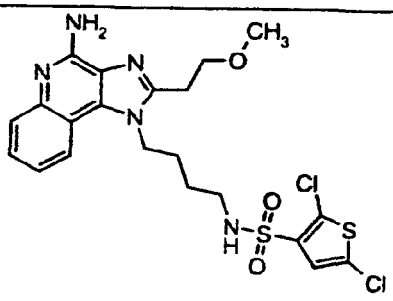
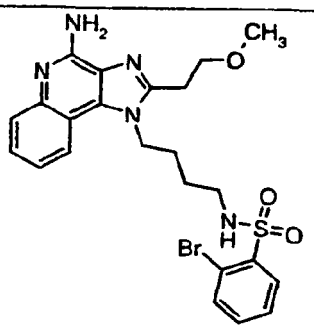
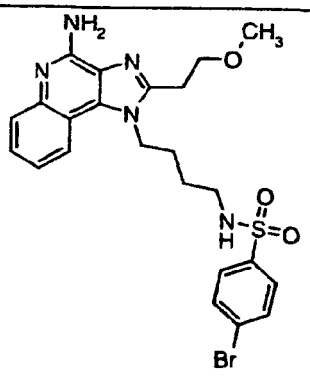
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
129		490.1
130		490.1
131		494.0
132		496.2

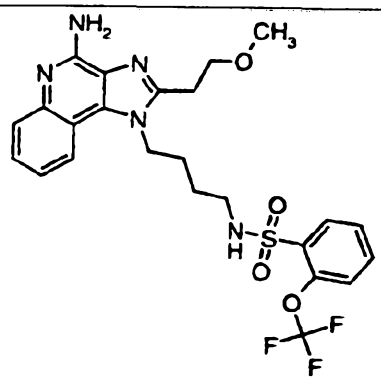
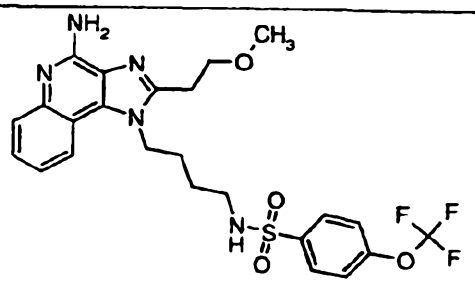
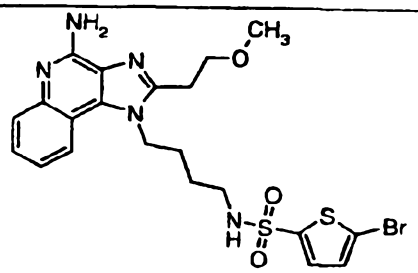
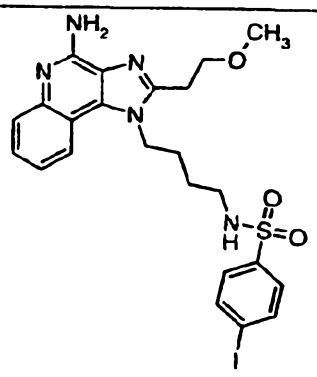
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
133		496.1
134		496.2
135		499.1
136		499.1

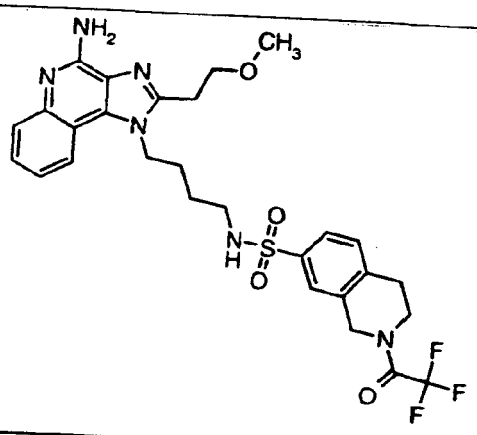
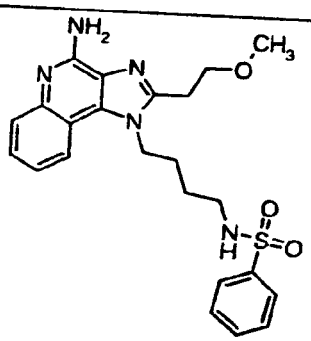
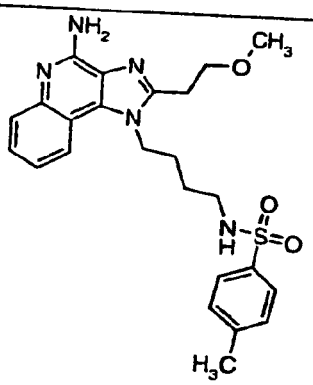
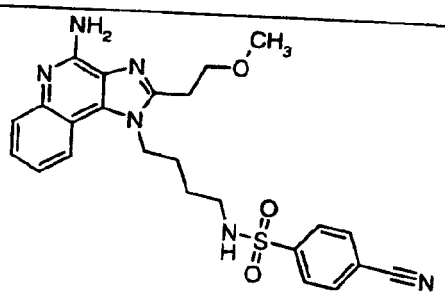
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
137		508.1
138		513.1
139		514.1
140		514.1

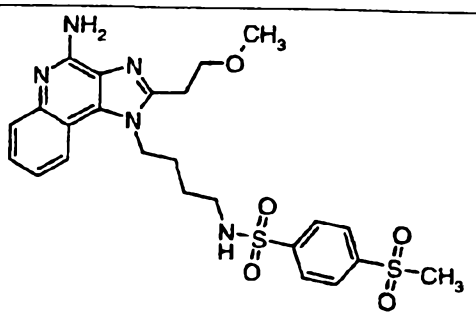
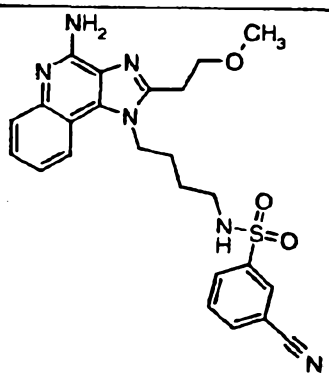
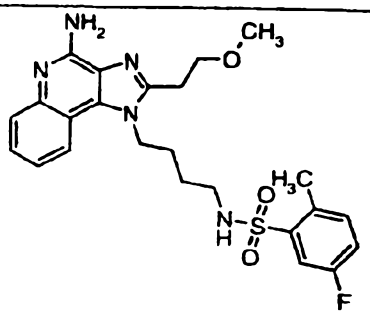
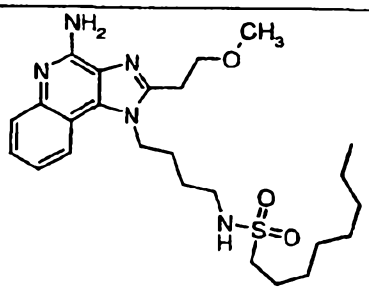
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
141		518.0
142		522.1
143		522.0, 524.0
144		522.0, 524.0

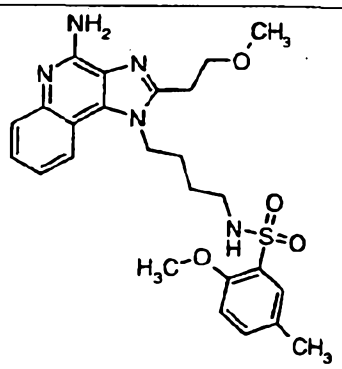
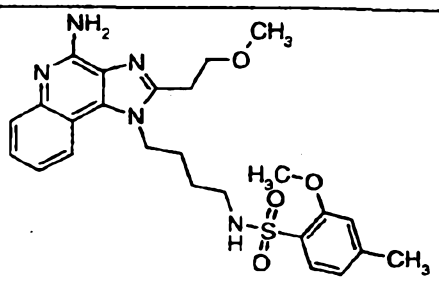
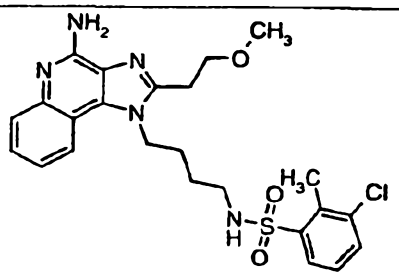
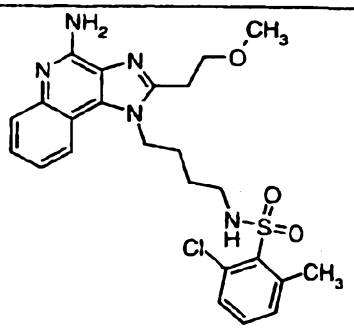
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
145		522.0, 524.0
146		522.0, 524.0
147		522.0, 524.0
148		528.2

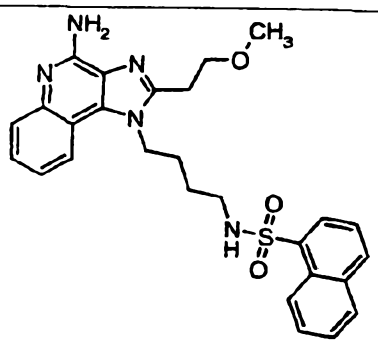
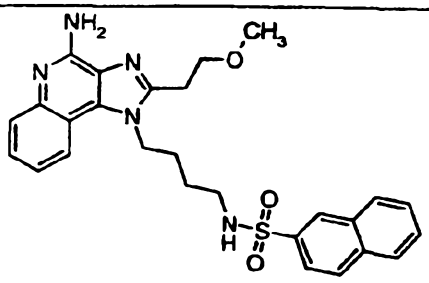
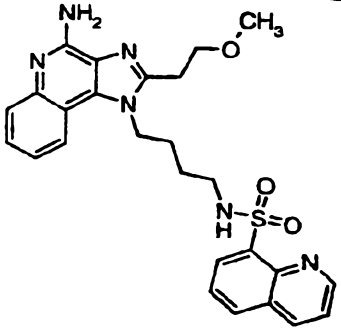
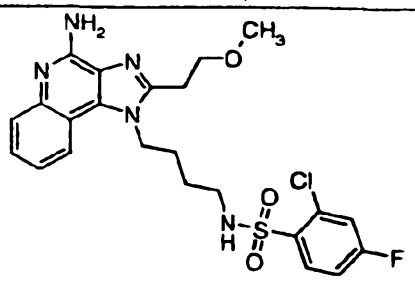
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
149		528.0, 530.0
150		528.0, 530.0
151		532, 534.0
152		532, 534.0

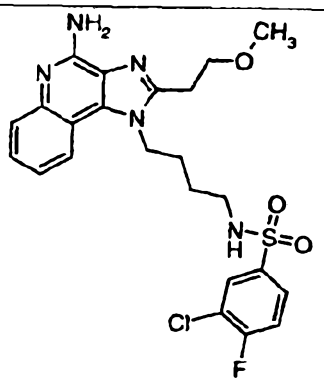
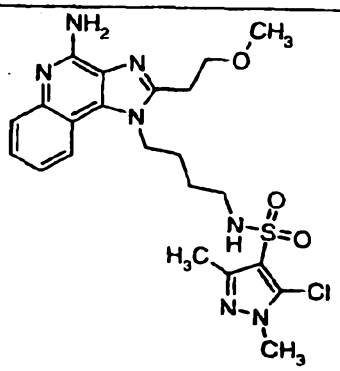
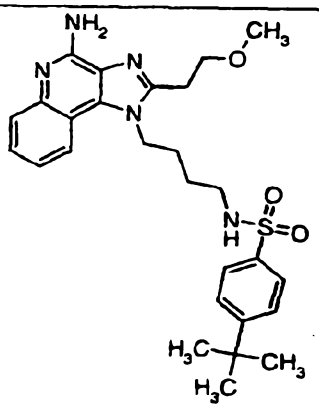
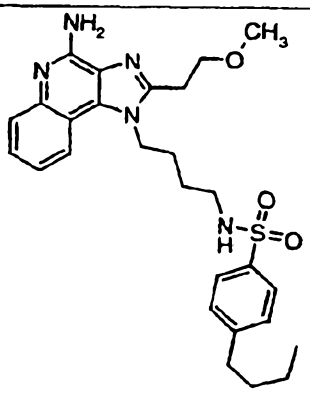
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
153		538.1
154		538.1
155		538, 540.0
156		580.0

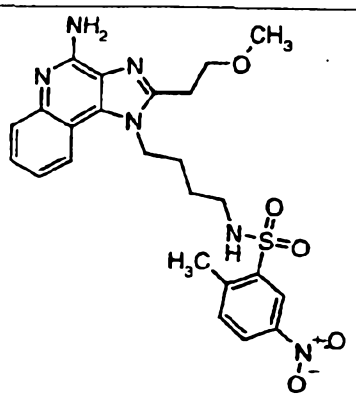
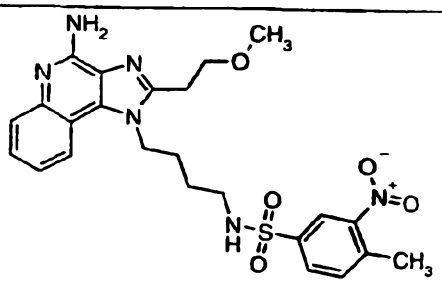
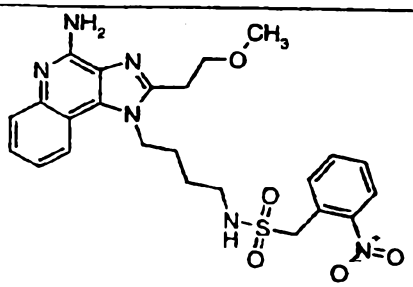
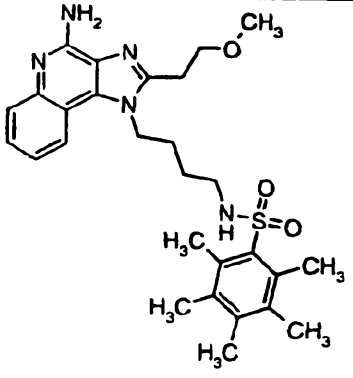
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
157		605.1
158		454.2
159		468.2
160		479.2

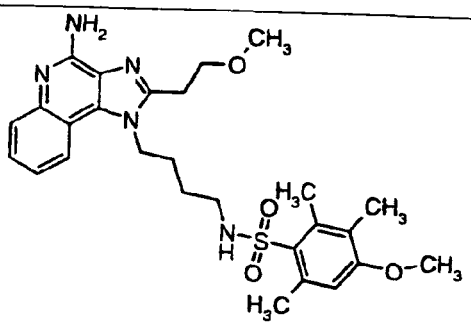
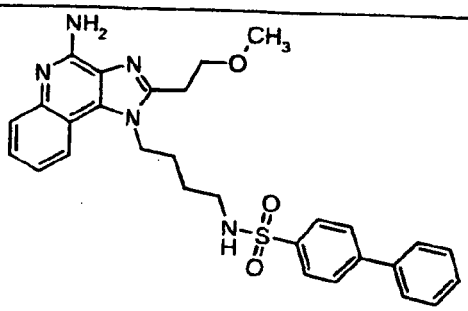
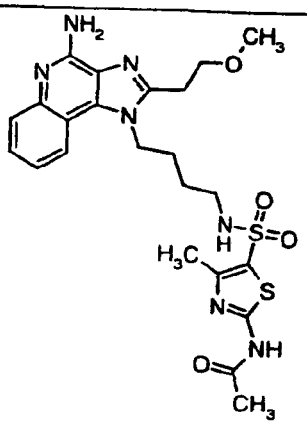
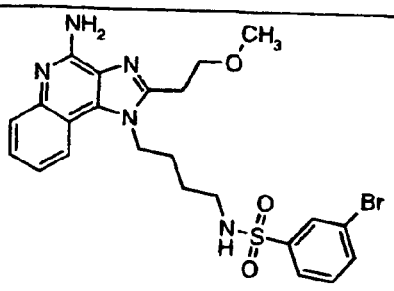
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
161		532.2
162		479.1
163		486.1
164		490.2

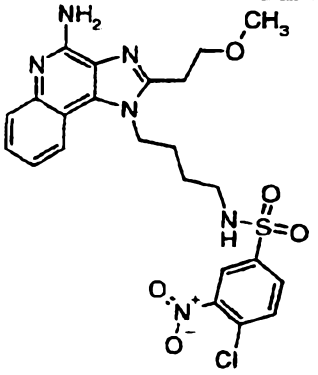
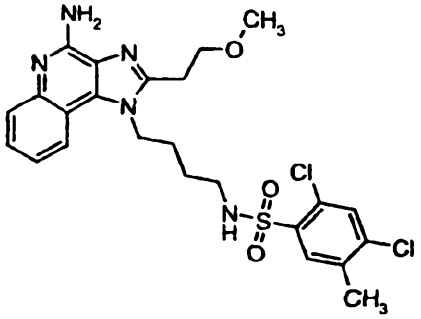
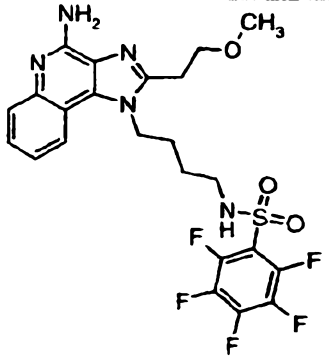
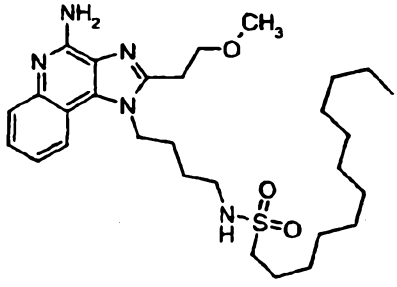
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
165		498.1
166		498.1
167		502.1
168		502.1

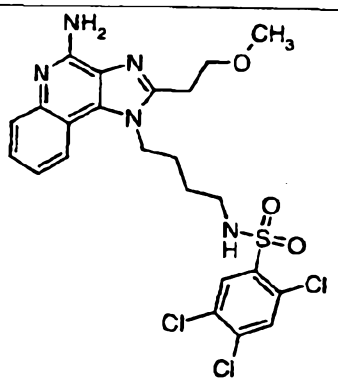
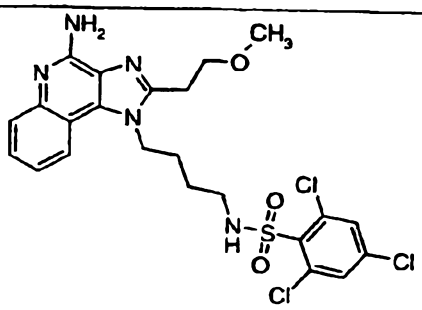
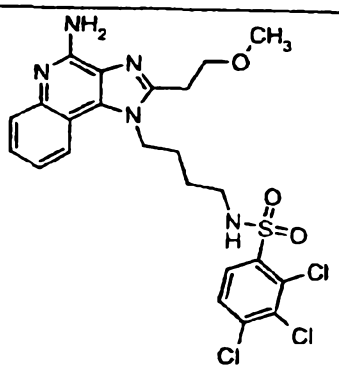
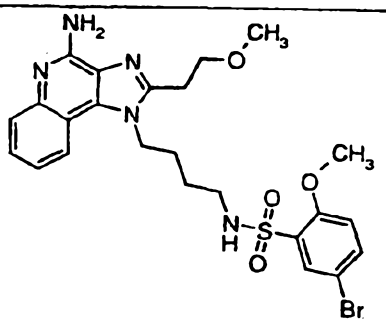
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
169		504.2
170		504.1
171		505.2
172		506.1

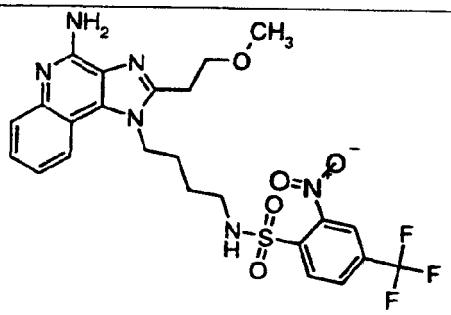
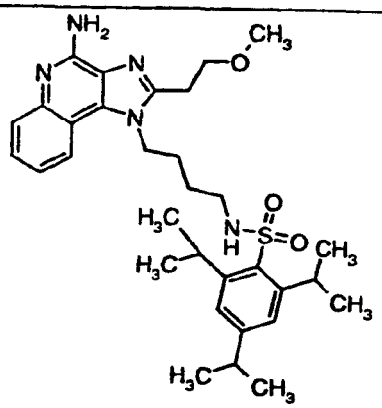
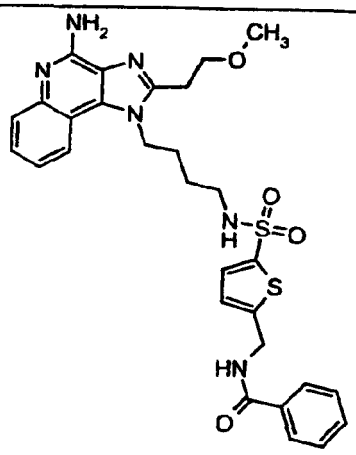
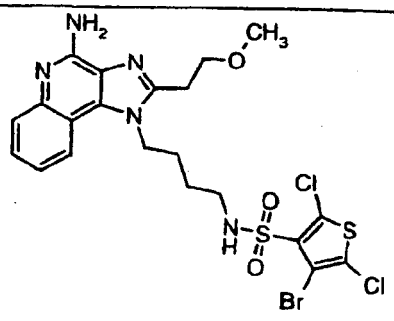
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
173		506.2
174		506.2
175		510.3
176		510.2

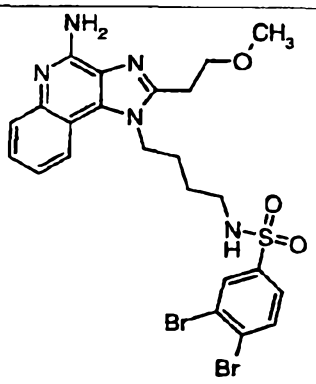
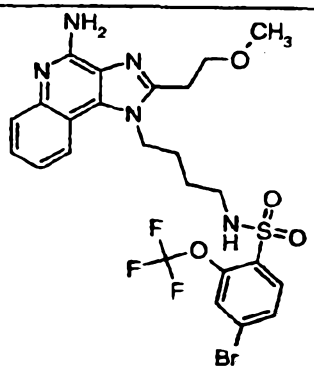
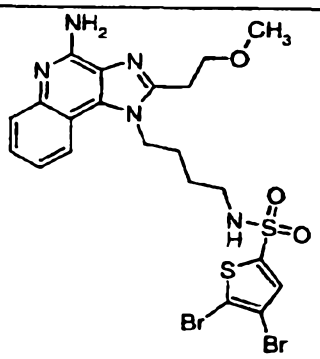
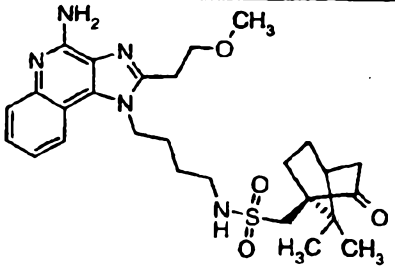
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
177		513.2
178		513.2
179		513.2
180		524.2

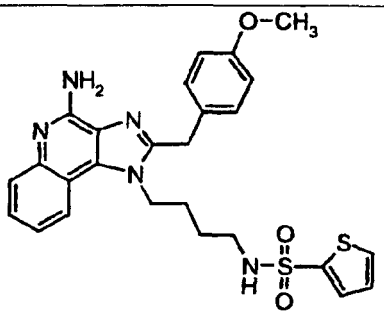
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
181		526.2
182		530.2
183		532.2
184		534.1

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
185		533.1
186		536.1, 538.1
187		544.1
188		546.3

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
189		556, 558.1
190		556, 558.1
191		556, 558.1
192		562, 564.1

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
193		567.2
194		580.3
195		593.2
196		606.0, 608.0, 609.9

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
197		610.0, 612.0, 614.0
198		616, 618.1
199		616.0, 617.9, 620.0
200		528.3

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
201		522.2

202-213. példák

Az alábbi táblázatban lévő példákat, a fenti, VI. reakcióvázlat szerinti szintézis eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

A) rész

A tetrahidrokinolin kiindulási anyagokat az alábbiak szerint állítjuk elő.

Katalitikus mennyiségű platina (IV)-oxidot adunk 2,2 g (7,06 mmol) 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin 200 ml trifluor-ecetsavban képzett oldatához. A reakcióelegyet 3,44 x 105 Pa nyomáson, Parr-készüléken 6 napig hidrogénezzük. A reakcióelegyet szűrjük, így a katalizátort eltávolítjuk és a szűrletet vákuumban töményítjük. A maradékot 100 ml 1 M-os sósavval elegyítjük, és gőzfürdőn 2 óráig melegítjük. Az elegyet hűtjük, ammónium-hidroxiddal lúgosítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vákuumban töményítjük, így 1-(4-aminobutil)-2-butil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint szilárd anyag formájában kapunk. Olvadáspont: 63-67 °C.

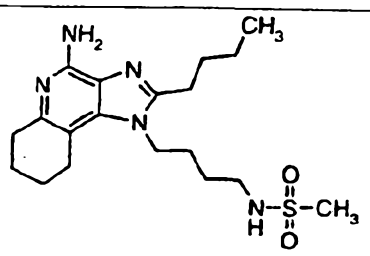
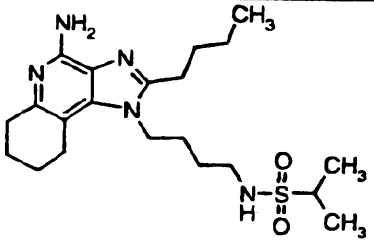
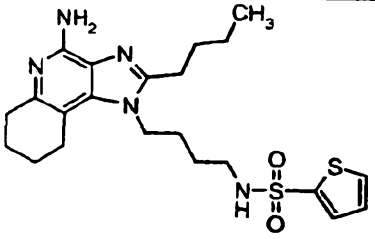
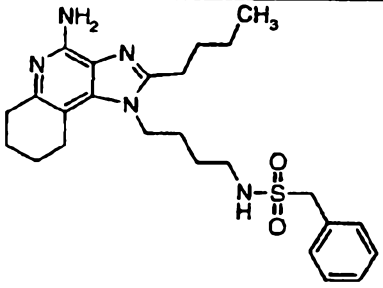
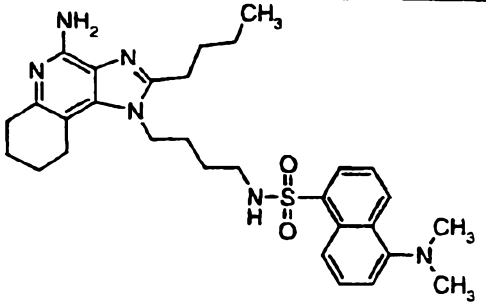
Katalitikus mennyiségű platina(IV)-oxidot adunk 7,7 g (24,5 mmol) 1-(4-aminobutil)-2-metoxietil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin 250 ml trifluor-ecetsavban képzett oldatához. A reakcióelegyet 3,44x105 Pa nyomáson Parr-készülé-

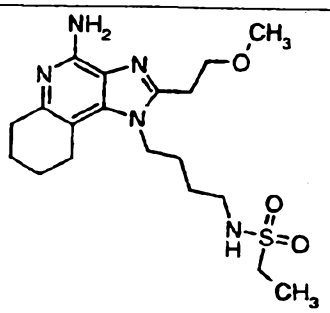
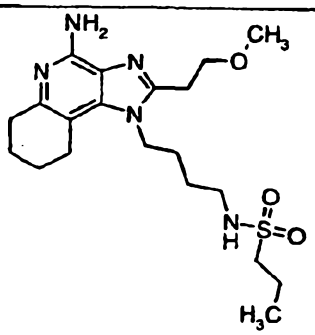
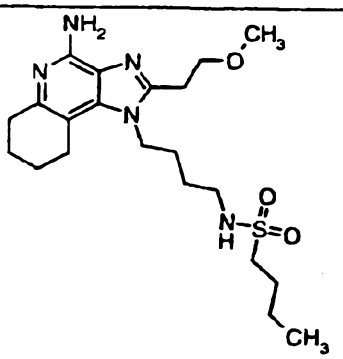
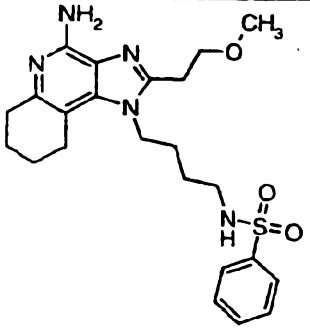
ken hidrogénezzük. A reakció lefutását LC/MS alkalmazásával követjük. A reakció kezdete után 7, 11 és 17 nappal további katalizátort adunk a reakcióelegyhez. 25 nap múlva a reakció befejeződik. A reakcióelegyet Celite® rétegen szűrjük, így a katalizátort eltávolítjuk és a szűrletet vákuumban töményítjük. A maradékot 100 ml 1 N-os sósavval elegyítjük és egy éjszakán át keverjük. Az elegyet ammónium-hidroxiddal bázisossá tesszük (pH=11), majd 3x300 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük és vákuumban töményítjük, így 3,5 g 1-(4-aminobutil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metoxietil-1H-imidazo-[4,5-c]kinolin-4-amint szilárd anyag formájában kapunk.

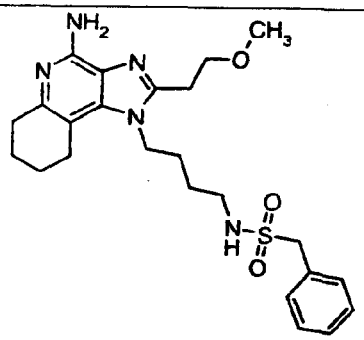
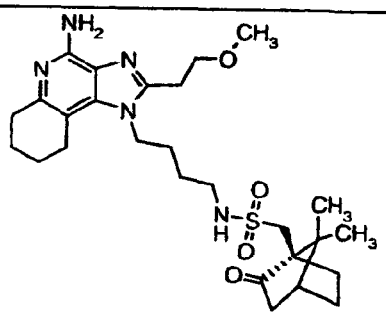
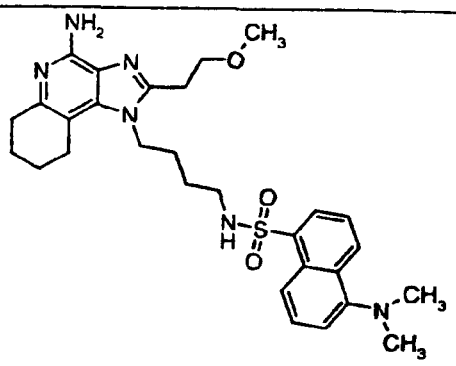
B) rész

Az A) részből származó tetrahidroimidazokinolin-aminokat a megfelelő szulfonil-kloriddal reagáltatjuk a fenti 73-201. példák szerinti eljárás alkalmazásával, így a kívánt szulfonamidot kapjuk.

6. táblázat

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
202		394.20
203		422.1
204		462.1
205		470.1
206		549.2

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
207		410.2
208		424.2
209		438.2
210		458.1

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
211		472.2
212		532.2
213		551.2

214. példa

N-[4-(4-Amino-6,7,8,9-tetrahidro-2-(2-metoxietil)-1H--imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-metánszulfonamid--trifluoracetát [(E214) vegyület]

Ezt a vegyületet a fenti 202-213. példák szerinti eljárás alkalmazásával állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy metánszulfonsav-anhidridet alkalmazunk a szulfonil--klorid helyett.

215. példa

N-[4-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-N-metil-3,5-dimetilizoxazol-4-szulfonamid-trifluoracetát [(E215) vegyület]

A) rész

A DC001 példa szerinti általános eljárás alkalmazásával 1-(4-aminobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amint reagáltatunk 3,5-dimetiloxazol-4-szulfonil--kloriddal, így N-4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo-[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-3,5-dimetilizoxazol-4-szulfonamid trifluoracetátot kapunk.

B) rész

5,8 mg nátrium-hidridet adunk 25,4 mg A) részből származó anyag dimetil-formamidban képzett oldatához. 3,2 µl jódmetánt adunk hozzá, és a reakcióelegyet a környezet hőmérsékletén 2 óráig rázzuk. A reakcióelegyet LC/MS alkalmazásával elemezzük, így meggyőződünk a kívánt termék képződéséről. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot félpreparatív HPLC (Capcell Pak C18 oszlop, 35 x 20 mm, 5 mikron szemcsemé-

ret, 20 ml/perc, 5-95 % B 10 percig, gradiens elúció, 95 % B-nél 2 percig fenntartva, ahol A=0,1 % trifluor--ecetsav/víz és B=0,1 % trifluorecetsav/acetonitril, csúcs detektálás 254 nm-nél a frakció gyűjtés kiváltására) alkalmazásával tisztítjuk. A félpreratív HPLC frakciókat LC--APCI/MS alkalmazásával elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük és liofilizáljuk. A liofilizált anyagot másodszor is félpreparatív HPLC alkalmazásával tisztítjuk ugyanazon körülmények alkalmazásával, azzal az eltéréssel, hogy a gradiens elúció 5-95 % B-ről 60 percig folyik 10 perc helyett. A félpreparatív HPLC frakciókat LC-APCI/MS alkalmazásával elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük és liofilizáljuk, így a kívánt amid trifluor-acetát sóját kapjuk.

216. példa

N-[4-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-N-metil-trifluormetánszulfonamid-trifluoraceát [(E216) vegyület]

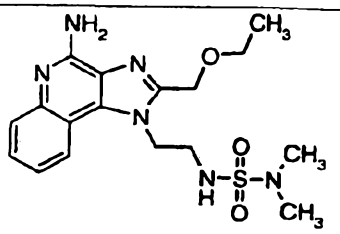
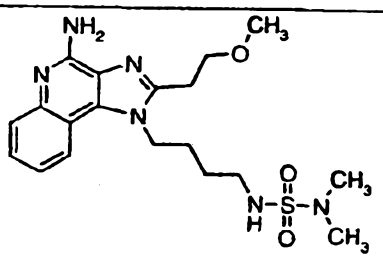
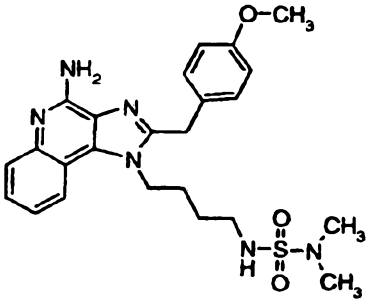
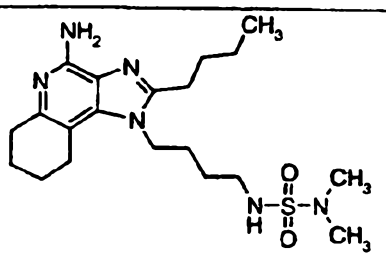
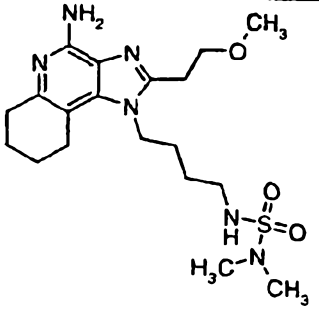
Ezt a vegyületet a fenti 215. példában ismertetett általános eljárás alkalmazásával állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy triflurmetánszulfonsav-anhidridet alkalmazunk az A) részben alkalmazott szulfonil-klorid helyett.

217-221. példák

Az alábbi táblázatban szereplő példákat az alábbi általános eljárással állítjuk elő. 50 mg 1H-imidazo[4,5-c]-kinolin-4-amint vagy 6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]-kinolin-4-amint helyezünk egy 2 dram (7,4 ml) térfogatú ampullába. 2 ml diklór-metánt és 1,2 ekvivalens diizopro-

pil-etilamint adunk hozzá. 1,1 ekvivalens dimetil-szulfamoil-kloridot adunk hozzá. Az ampullát körülbelül 2-4 órára a környezet hőmérsékletén rázóra helyezzük. A reakcióelegyet LC/MS alkalmazásával elemzzük, így meggyőződünk a kívánt termék képződéséről. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot félpreparatív HPLC (Capcell Pak C18 oszlop, 35 x 20 mm, 5 mikron szemcseméret, 20 ml/perc, 5-95 % B 10 percig, gradiens elúció, 95 % B-nél 2 percig fenntartva, ahol A=0,1 % trifluor-ecetsav/víz és B=0,1 % trifluor-ecetsav/acetonitril, csúcs detektálás 254 nm-nél a frakció gyűjtés kiváltására) alkalmazásával tisztítjuk. A fél--preratív HPLC frakciókat LC-APCI/MS alkalmazásával elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük és liofilizáljuk, így a kívánt szulfamid trifluor-acetát sóját kapjuk.

7. táblázat

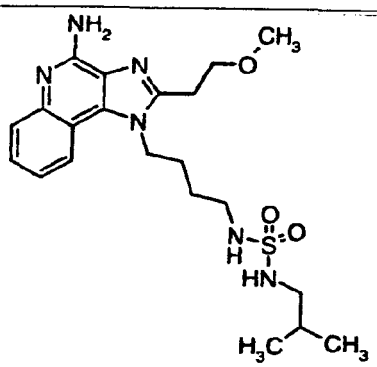
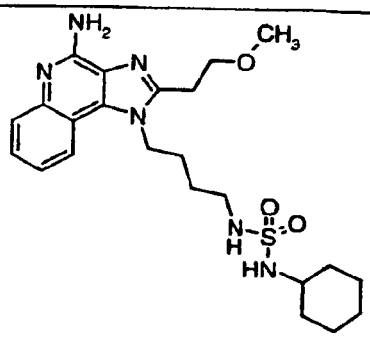
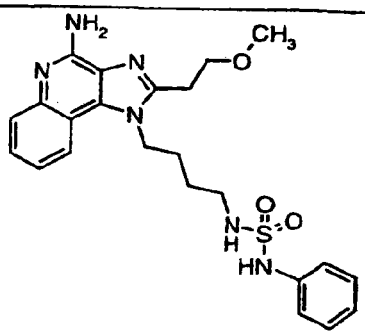
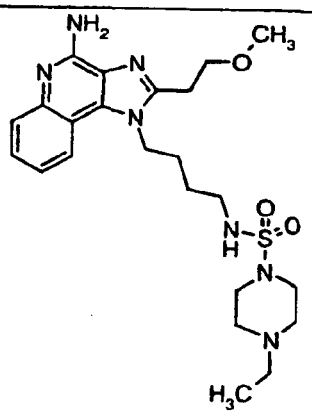
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
217		393.1
218		421.2
219		483.3
220		423.2
221		425.1

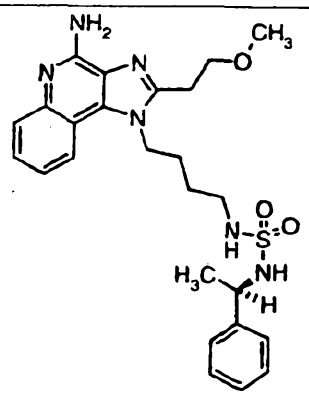
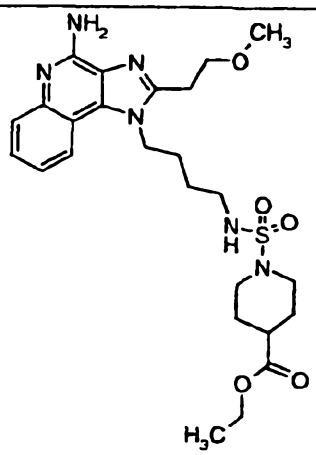
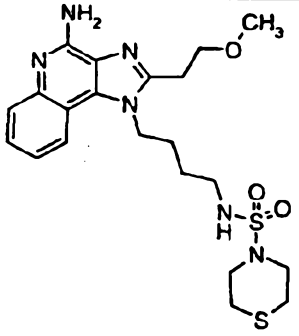
222-228. példa

Az alábbi táblázatban szereplő vegyületeket a fenti V. reakcióvázlatban ismertetett szintézis eljárás alkalmazásával állítjuk elő.

50 mg 1-(4-aminobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo-[4,5-c]kinolin-4-amint helyezünk egy 2 dram (7,4 ml) térfogatú ampullába. 19 mg (1,0 ekvivalens) 4-(dimetilamino)--piridint és 800 µl diklór-metánt adunk hozzá. Az ampullát lezárjuk és -78 °C hőmérsékletre hűtjük szárazjég/aceton fürdőben. 186 µl 1 M-os, diklór-metánban lévő szulfuril--kloridot adunk hozzá. Az ampullát körülbelül 30 percre rázóra tesszük, és -78 °C hőmérsékletre visszahűtjük. Egy külön ampullába 2,0 ekvivalens R_4R_5NH általános képletű amint, 2,0 ekvivalens trietil-amint és 1 ml diklór-metánt teszünk, és -78 °C hőmérsékletre hűtjük. Az amin/trietil--amin oldatot az első ampullához adjuk. Az ampullát a környezet hőmérsékletén körülbelül 1 órára rázóra helyezzük. A reakcióelegyet LC/MS alkalmazásával elemezzük, így meggyőződünk a kívánt termék képződéséről. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot félpreparatív HPLC (Capcell Pak C18 oszlop, 35 x 20 mm, 5 mikron szemcseméret, 20 ml/perc, 5-95 % B 10 percig, gradiens elúció, 95 % B-nél 2 percig fenntartva, ahol A=0,1 % trifluor-ecetsav/víz és B=0,1 % trifluorecetsav/acetonitril, csúcs detektálás 254 nm-nél a frakció gyűjtés kiváltására) alkalmazásával tisztítjuk. A félpreratív HPLC frakciókat LC-APCI/MS alkalmazásával elemezzük, és a megfelelő frakciókat egyesítjük és liofilizáljuk, így a kívánt szulfamid trifluor-acetát sóját kapjuk.

8. táblázat

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
222		449.2
223		475.3
224		469.1
225		490.2

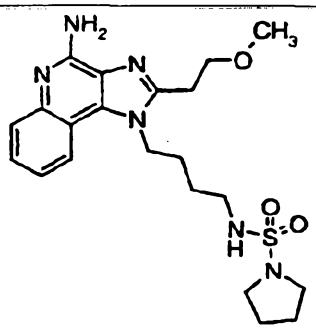
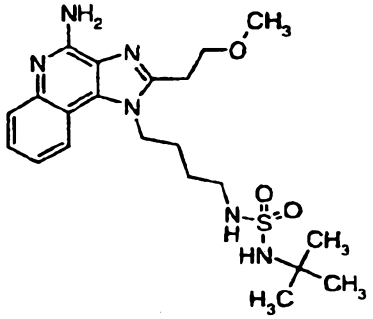
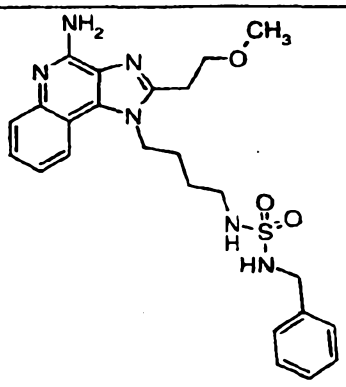
Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
226		497.1
227		533.2
228		479.1

229-231. példák

Az alábbi táblázatban szerelő vegyületeket a fenti 222-228. példák szerinti eljárás alkalmazásával állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az R_4R_5NH általános képletű amint a szulfuril-kloriddal reagáltatjuk, így a szulfa-

moil-klorid intermediert kapjuk, amelyet azután 2,0 ekvivalens 1-(4-aminobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-aminnal reagáltatunk.

9. táblázat

Példa száma	A szabad bázis szerkezete	APCI-MS m/e
229		447.1
230		449.2
231		483.2

A citokin-képződés kiváltása humán sejtekben

Egy *in vitro* humán vérsejtrendszert alkalmazunk a találmány szerinti vegyületek általi citokin-képződés kiváltásának felmérésére. Az aktivitás a tenyészközegbe a Testerman és munkatársai által a "Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609" ("Citokin indukció az Imiquimod és S-27609 immunszabályozók által"), Journal of Leukocyte Biology, 58, 365-273 (1995. szeptember) szakirodalmi helyen ismertetett módon szekretált interferon és tumor nekrózis faktor (α) (sorrendben IFN és TNF) mérésén alapul.

Vérsejt preparáció a tenyésztéshez

Egészséges emberi donortól származó teljes vért gyűjtünk venipunctura segítségével EDTA "vacutainer" csövekbe. A perifériás vér egysejtű sejteket (PBMCs) a teljes vértől a Histopaque®-1077 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) alkalmazásával, sűrűség gradiens centrifugálással választjuk el. A PBMC-eket 3-4x10^6 sejt/ml koncentrációban, 10 % foetális marha szérumot, 2 mM L-glutamint és 1 % penicillin/sztreptomicin oldatot tartalmazó RPMI 1640 közegben (RPMI komplett) szuszpendáljuk. A PBMC szuszpenziót egyenlő térfogatú, a tesztvegyületet tartalmazó RPMI komplett közeget tartalmazó 48-üregű lapos aljú steril szövet tenyészlapokra (Costar, Cambridge, MA vagy Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) adjuk.

A vegyületek előállítása

A vegyületeket dimetilszulfoxidban (DMSO) szolubilizáljuk. A DMSO koncentrációja a tenyészüregekhez való hoz-

záadáshoz nem haladhatja meg az 1 %-os végső koncentrációt.

Inkubáció

A tesztvegyület oldatát 60 μM koncentrációban az első RPMI komplettet tartalmazó üreghez adjuk, és sorozatos (háromszoros vagy tízszeres) hígításokat készítünk. A PBMC szuszpenziót azután egyenlő térfogatban az üregekhez adjuk, ezáltal a tesztvegyület koncentrációit a kívánt tartományba hozzuk. A PBMC szuszpenzió végső koncentrációja $1,5\text{-}2x10^6$ sejt/ml. A tálcákat steril műanyag fedővel takarjuk, kíméletesen keverjük és 18-24 óráig 37 °C hőmérsékleten 5 %-os szén-dioxid atmoszférában inkubáljuk.

Szeparáció

Az inkubáció után a tálcákat 5-10 percig 1000 fordulat/perc sebességgel (körülbelül 200 g) 4 °C hőmérsékleten centrifugáljuk. A sejtkultúra felülúszóját egy steril polipropilén pipettával eltávolítjuk és steril polipropilén csövekbe visszük át. A mintákat az elemzésig -30 - -70 °C hőmérsékleten tároljuk. A mintákat interferonra (α) vagy ELISA vagy biológiai vizsgálat segítségével és tumor nekrózis faktorra (α) ELISA segítségével elemezzük.

Interferon (α) és tumor nekrózis faktor (α) elemzés ELISA segítségével

Az interferon (α) koncentrációt ELISA segítségével határozzuk meg humán Multi-Species készlet (PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ) alkalmazásával.

A tumor nekrózis faktor (α) (TNF) koncentrációt ELISA készletek (Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis,

MN; vagy Pharmingen, San Diego, CA) alkalmazásával határozzuk meg.

Az alábbi táblázat az interferon képződését valamennyi vegyületre kiváltó legalacsonyabb mért koncentrációkat és a tumor nekrózis faktor képződését valamennyi vegyületre kiváltó legalacsonyabb mért koncentrációkat sorolja fel. A "**" azt jelenti, hogy a vizsgált koncentrációk (0,12, 0,37, 1,11, 3,33, 10 és 30 μM) egyikében sem tapasztalható a képződés kiváltása. A "***" azt jelenti, hogy a vizsgált koncentrációk (0,0001, 0,001, 0,01, 0,1, 1 és 10 μM) egyikében sem tapasztalható indukció.

10. táblázat

A citokin képződésének kiváltása emberi sejtekben

Példa száma	Legalacsonyabb hatásos koncentráció (μM)	
	Interferon	Tumor nekrózis faktor
1.	0,12	3,33
2.	**	**
3.	0,01	**
6.	0,00017	1,11
7.	0,01	**
9.	0,04	**
11.	0,01	1,11
13.	10	**
17.	1,11	3,33
18.	3,33	**
19.	0,12	3,33
20.	0,12	3,33
21.	1,11	30
22.	0,37	**
23.	0,12	10
24.	0,12	30
25.	3,33	**
26.	10	**
27.	1,11	30
28.	1,11	30
29.	0,37	10
30.	1,11	**
31.	1,11	**

Példa száma	Legalacsonyabb hatásos koncentráció (μM)	
	Interferon	Tumor nekrózis faktor
32.	1,11	**
33.	1,11	10
34.	0,04	0,37
35.	1,11	10
36.	0,0015	3,33
37.	0,01	1,11
38.	0,0015	0,37
40.	0,0015	3,33
41.	0,01	**
42.	0,01	**
43.	0,04	**
44.	0,0015	1,11
45.	0,37	**
46.	0,37	**
47.	0,37	**
48.	0,37	10
50.	0,12	**
51.	0,0015	0,37
52.	0,12	10
53.	0,01	3,33
54.	10	**
55.	3,33	**
56.	**	**
57.	3,33	**
58.	3,33	**
59.	3,33	**
60.	**	**
61.	3,33	**
62.	**	**
63.	**	**
64.	3,33	**
65.	3,33	**
66.	**	30
67.	10	**
68.	10	**
69.	10	**
70.	**	**
71.	**	30
72.	3,33	**
73.	0,001	0,1
74.	0,001	0,01
75.	***	***
76.	***	***
77.	0,001	1
78.	0,001	0,1
79.	0,01	1
80.	1	10
81.	0,001	1

Példa száma	Legalacsonyabb hatásos koncentráció (μM)	
	Interferon	Tumor nekrózis faktor
82.	0,001	1
83.	0,001	1
84.	1	10
85.	1	***
86.	0,01	1
87.	0,001	1
88.	0,01	1
89.	0,001	1
90.	0,01	1
91.	0,01	1
92.	0,1	10
93.	0,001	0,1
94.	0,001	1
95.	0,001	1
96.	1	***
97.	0,1	10
98.	1	***
99.	0,1	10
100.	0,01	10
101.	0,01	10
102.	0,001	10
103.	0,1	10
104.	0,01	***
105.	1	10
106.	1	1
107.	1	***
108.	0,1	10
109.	1	10
110.	10	***
111.	0,001	10
112.	0,0001	***
113.	0,0001	***
114.	0,01	***
116.	0,001	1
117.	0,0001	1
120.	0,0001	1
121.	0,0001	10
122.	0,0001	1
123.	0,0001	10
127.	0,0001	10
128.	0,0001	1
131.	0,0001	1
138.	0,0001	10
148.	0,0001	1
152.	0,0001	10
154.	0,001	10
158.	0,0001	1
159.	0,0001	0,1

Példa száma	Legalacsonyabb hatásos koncentráció (μM)	
	Interferon	Tumor nekrózis faktor
160.	0,001	1
161.	0,01	10
184.	0,0001	1
200.	0,01	0,1
202.	0,0001	1
203.	0,0001	1
204.	0,0001	1
205.	0,0001	1
206.	1	***
207.	0,001	1
208.	0,0001	1
209.	0,0001	0,1
210.	0,0001	1
211.	0,0001	1
212.	0,0001	0,01
213.	0,0001	1
214.	0,01	10
215.	0,01	1
217.	1	***
218.	0,0001	1
220.	0,0001	1
221.	0,0001	1
224.	0,0001	10
226.	0,0001	0,1
227.	0,001	***
229.	0,0001	0,1
230.	0,0001	1
231.	0,0001	1

A találmányt annak számos kiviteli alakja segítségével ismertettük. Az előző részletes leírás és példák kizárólag a világosság és az érthetőség céljából kerültek ismertetésre, és ezekből nem vonható le szükségtelen korlátozás. A szakember számára nyilvánvaló, hogy az ismertetett kiviteli alakokon számos változtatás végezhető el anélkül, hogy a találmány értelmétől és tárgyától az eltérést jelentene. Ezáltal a találmány tárgya nem korlátozandó a készítmények pontos részleteire és az itt ismertetett szerkezetekre a következő igénypontok helyett.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek - a képletben

R_1 jelentése alkil-NR_3-SO_2-X-R_4 vagy alkenil-NR_3-SO_2-X-R_4--csoport;

X jelentése egy kötés vagy -NR_5-csoport;

R_4 jelentése aril-, heteroaril-, heterociklil-, alkil- vagy alkenilcsoport, amelyek mindegyike lehet helyettesítetlen vagy a következő csoportok közül eggyel vagy többel helyettesített: alkil-, alkenil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, helyettesített cikloalkil-, helyettesített aril-, helyettesített heteroaril-, helyettesített heterociklil-, -O-alkil-, -O--(alkil)$_{0-1}$-aril-, -O-(alkil)$_{0-1}$-helyettesített aril-, -O-(alkil)$_{0-1}$-helyettesített heteroaril-, -O-(alkil)$_{0-1}$--heterociklil-, -O-(alkil)$_{0-1}$-helyettesített heterociklil-, -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)$_{0-1}$-heterociklil-, -S(O)$_{0-2}$-(alkil)$_{0-1}$-helyettesített heterociklil-, (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, haloalkil-, haloalkoxi-, -CO-haloalkoxi-, -NO_2-, -CN-, -OH- vagy -SH-

-csoport, és az alkil-, alkenil- vagy heterociklil--csoport esetében oxocsoporttal;

R_2 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, aril-, helyettesített aril-, heteroaril-, helyettesített heteroaril-, alkil-alkil-, alkil-O-alkil-, alkil-O--alkenil- vagy a következő szubsztituensek közül egygyel vagy többel helyettesített alkil- vagy alkenilcsoport: OH-csoport, halogénatom, $-N(R_3)_2$-, -CO--$N(R_3)_2$-, -CO-(1-10 szénatomos alkil)-, CO-O-(1-10 szénatomos alkil)-, $-N_3$, -aril-, helyettesített aril-, heteroaril-, helyettesített heteroaril-, heterociklil-, helyettesített heterocilil-, -CO-aril-, -CO-(helyettesített aril)-, -CO-heteroaril- vagy -CO-(helyettesített heteroaril)-csoport;

valamennyi R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport;

R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport, vagy R_4 és R_5 egyesülve 3-7-tagú heterociklusos vagy helyettesített heterociklusos gyűrűt képezhet;

n értéke 0-4 és valamennyi jelen lévő R jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-, 1-10 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom vagy trifluor-metil--csoport -

vagy azok gyógyászatilag elfogadható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol X jelentése egy kötés.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol n értéke 0.

4. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_3 jelentése hidrogénatom.

5. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_1 jelentése $-(CH_2)_{2-4}-NR_3-SO_2-R_4$-csoport.

6. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_4 jelentése alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amely lehet helyettesítetlen vagy a következő szubsztituensek közül egygyel vagy több helyettesített: alkil-, alkenil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, helyettesített aril-, helyettesített heteroaril-, helyettesített heterociklil-, -O-alkil-, -O-(alkil)$_{0-1}$-aril-, -O-(alkil)$_{0-1}$-helyettesített aril-, -O-(alkil)$_{0-1}$-helyettesített heteroaril-, -O-(alkil)$_{0-1}$-heterociklil-, -O-(alkil)$_{0-1}$-helyettesített heterociklil-, -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)$_{0-1}$-heterociklil-, -S(O)$_{0-2}$-(alkil)$_{0-1}$-helyettesített heterociklil-, (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, haloalkil-, haloalkoxi-, -CO-haloalkoxi-, $-NO_2$-, -CN-, -OH- vagy -SH-csoport, és az alkilcsoport esetében oxocsoporttal.

7. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_2 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkil-O-(alkil)-, (alkil)$_{0-1}$--aril-, (alkil)$_{0-1}$-(helyettesített aril)-, (alkil)$_{0-1}$-hete-

roaril- vagy (alkil)$_{0-1}$-(helyettesített heteroaril)-csoport.

8. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkil-O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport.

9. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol a pontozott kötések hiányoznak.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol X jelentése $-NR_5-$csoport.

11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, ahol n értéke 0.

12. A 10. igénypont szerinti vegyület, ahol R_1 jelentése $-(CH_2)_2-R_4-NR_3-SO_2-NR_6-R_4-$csoport.

13. A 10. igénypont szerinti vegyület, ahol R jelentése hidrogénatom, alkil-, alkil-O-alkil-, (alkil)$_{0-1}$-aril-, (alkil)$_{0-1}$-(helyettesített aril)-, (alkil)$_{0-1}$-heteroaril- vagy (alkil)$_{0-1}$-(helyettesített heteroaril)-csoport.

14. A 10. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkil-O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport.

15. A 10. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_4 és R_5 összekapcsolódik, így 3-7-tagú heterociklusos vagy helyettesített heterociklusos gyűrűt képez.

16. A 10. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_4 és R_5 összekapcsolódik, így helyettesített vagy helyettesítetlen pirrolidin-, morfolin-, tiomorfolin-, piperidin- vagy piperazin-gyűrűt képez.

17. A 16. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_3 jelentése hidrogénatom.

18. A 15. igénypont szerinti vegyület, ahol R_2 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkil-O-alkil-, $(alkil)_{0-1}$--aril-, $(alkil)_{0-1}$-(helyettesített aril)-, $(alkil)_{0-1}$-heteroaril- vagy $(alkil)_{0-1}$-(helyettesített heteroaril)-csoport.

19. A 16. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkil-O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport.

20. A 10. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_4 és R_5 jelentése alkilcsoport.

21. A 20. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_3 jelentése hidrogénatom.

22. A 20. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_2 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkil-O-alkil-, $(alkil)_{0-1}$--aril, $(alkil)_{0-1}$-(helyettesített aril), $(alkil)_{0-1}$-heteroaril- vagy $(alkil)_{0-1}$-(helyettesített heteroaril)-csoport.

23. A 10. igénypont szerinti vegyület, ahol R_3 jelentése hidrogénatom.

24. Az alábbi vegyületek:

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

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

N^8-[2-(4-amino-2-butil- 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1 -il)--etil]-8-kinolinszulfonamid;

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

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

N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1 -il)-butil]-1 -benzolszulfonamid;

N^8-[4-(4-amino-2-butil- 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-8-kinolinszulfonamid;

N^2-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-2-tiofénszulfonamid;

N^2-[4-(4-amino-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-2-tiofénszulfonamid;

N^1-[4-(4-amino-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-2-benzolszulfonamid;

N^8-[4-(4-amino-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1 -il)-butil]-8-kinolinszulfonamid;

N^1-[4-(4-amino-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-5-(dimetilamino)-1-naftalinszulfonamid;

N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-4-fluor-1-benzolszulfonamid;

N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-3-fluor-1-benzolszulfonamid;

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

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

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

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

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

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

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

N^1-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1 H-imidazo[4,5-c]kinolin--1-il]-butil}-3-fluor-1-benzolszulfonamid;

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

N^8-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin--1-il]-butil}-8-kinolinszulfonamid;

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

N-[4-(4-amino-2-butil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5--c]kinolin-1-il)-butil]metánszulfonamid;

N^2-[4-(4-amino-2-butil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5--c]kinolin-1-il)-butil]-2-tiofénszulfonamid;

N^1-[4-(4-amino-2-butil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5--c]kinolin-1-il)-butil]-5-(dimetilamino)-1-naftalinszulfonamid;

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

N^1-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il]-butil}-5-(dimetilamino)-1--naftalinszulfonamid;

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

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

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

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

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

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

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

N^1-[4-(4-amino-2-butil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5--c]kinolin-1-il)-butil]-4-fluor-1-benzolszulfonamid;

N-[4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-metánszulfonamid; és

N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1--il]-butil]fenil-metánszulfonamid.

25. Az alábbi vegyületek:

N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)--butil]-5-(dimetilamino)-1-naftalinszulfonamid;

N^1-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-5-(dimetilamino)-1-naftalinszulfonamid;

N^2-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-
-butil]-2-tiofénszulfonamid;
N-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-
-butil]-fenilmetánszulfonamid;
N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-
-butil]-1-benzolszulfonamid;
N-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-
-butil]-metánszulfonamid;
N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-
-butil]-3-nitro-1-benzolszulfonamid;
N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-
-butil]-
3-amino-1-benzolszulfonamid;
N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-
-butil]-4-nitro-1-benzolszulfonamid;
N^1-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-
-butil]-4-amino-1-benzolszulfonamid;
N^5-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-
-butil]-5-izokinolinszulfonamid;
N-[4-(4-amino-2-(4-metoxibenzil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-
-1-il]-butil]-metánszulfonamid;
N^1-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-butil]-1-
-butánszulfonamid;
N^1-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imi-
dazo[4,5-c]kinolin-1-il]-butil}-4-fluor-1-benzolszulfon-
amid;
N^1-[4-(4-amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)-
-butil]-4-fluor-1-benzolszulfonamid; és

N-[4-(4-amino-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-il)--butil]-metánszulfonamid.

26. Az 1. igénypont szerinti vegyület gyógyászatilag hatásos mennyiségét és egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmazó gyógyászati készítmény.

27. A 2. igénypont szerinti vegyület gyógyászatilag hatásos mennyiségét és egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmazó gyógyászati készítmény.

28. A 10. igénypont szerinti vegyület gyógyászatilag hatásos mennyiségét és egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmazó gyógyászati készítmény.

29. Eljárás citokin bioszintézis kiváltására egy állatban, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk az állatnak.

30. Eljárás vírusfertőzés kezelésére egy állatban, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk az állatnak.

31. Eljárás neoplasztikus betegség kezelésére egy állatban, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk az állatnak.

32. Eljárás citokin bioszintézis kiváltására egy állatban, azzal jellemezve, hogy a 2. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk az állatnak.

33. Eljárás vírusfertőzés kezelésére egy állatban, azzal jellemezve, hogy a 2. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk az állatnak.

34. Eljárás neoplasztikus betegség kezelésére egy állatban, azzal jellemezve, hogy a 2. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk az állatnak.

35. Eljárás citokin bioszintézis kiváltására egy állatban, azzal jellemezve, hogy a 10. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk az állatnak.

36. Eljárás vírusfertőzés kezelésére egy állatban, azzal jellemezve, hogy a 10. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk az állatnak.

37. Eljárás neoplasztikus betegség kezelésére egy állatban, azzal jellemezve, hogy a 10. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk az állatnak.

A meghatalmazott:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

dr. Molnár István

szabadalmi ügyvivőjelölt

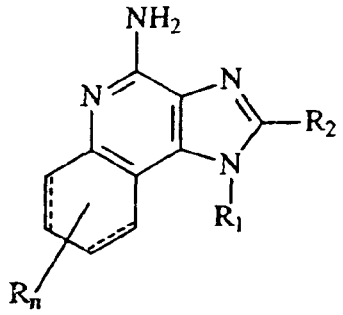
+7 lap rajz

Él

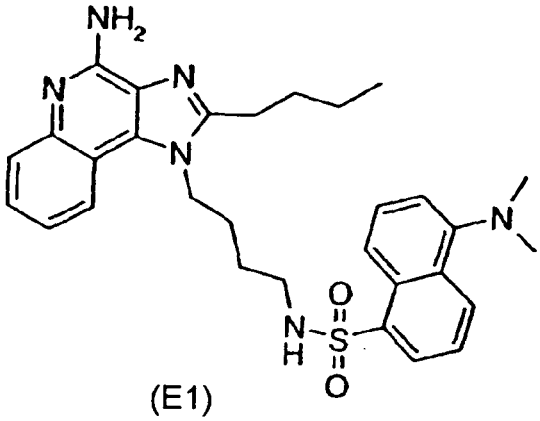
1431/02

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

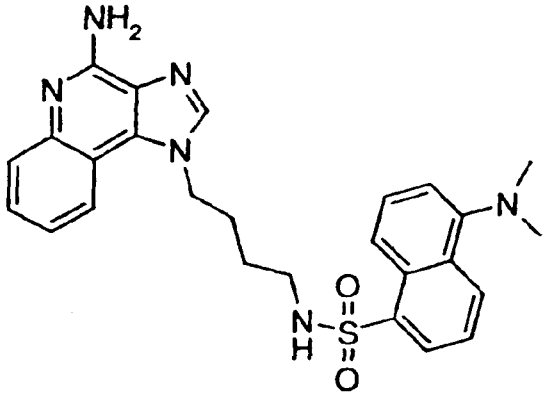
A-2 18000



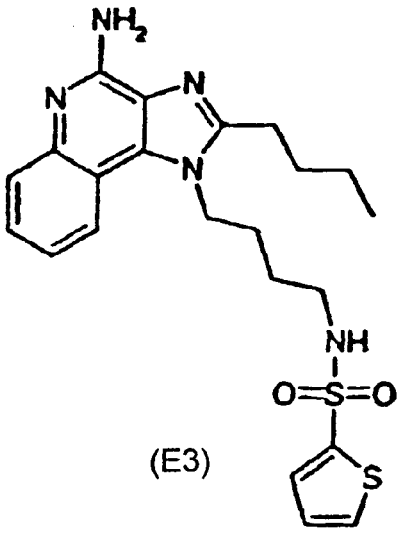
(I)



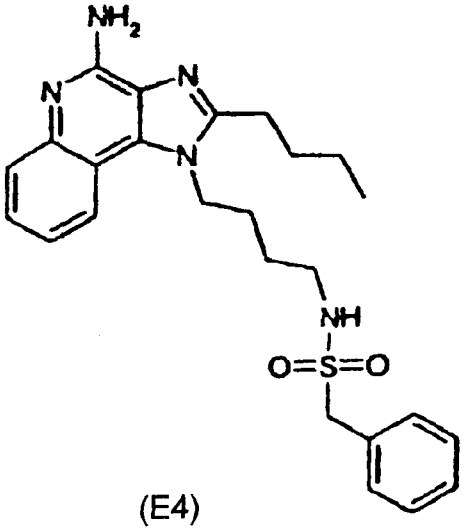
(E1)



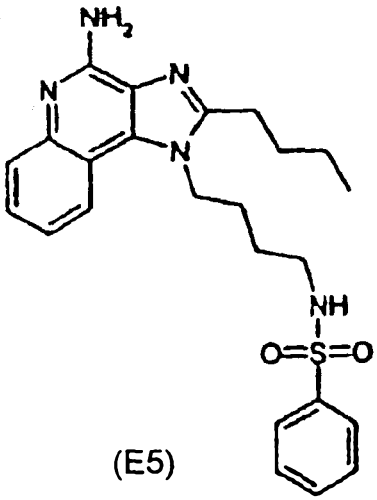
(E2)



(E3)



(E4)

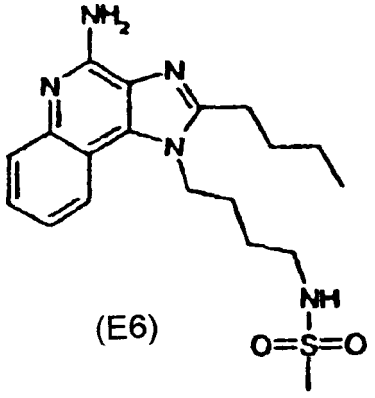


(E5)

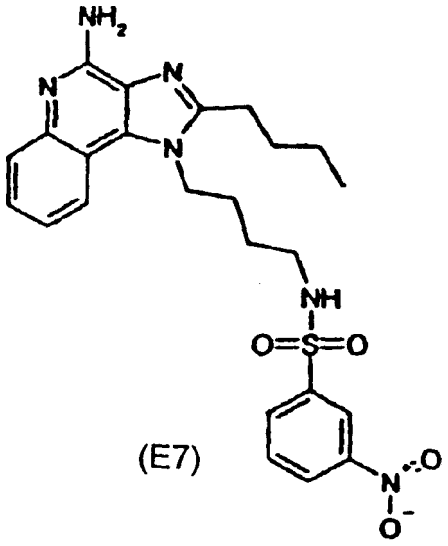
1431/02

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY A-Z

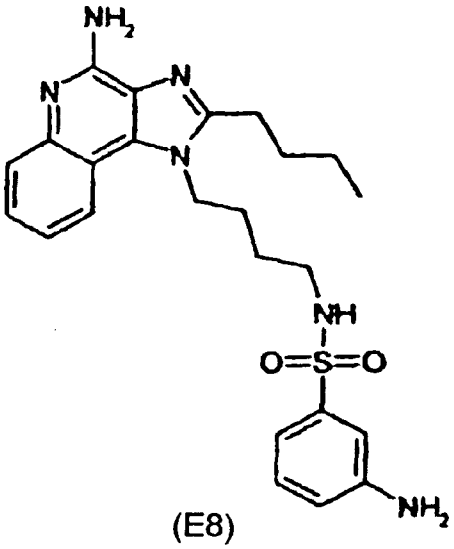
15000



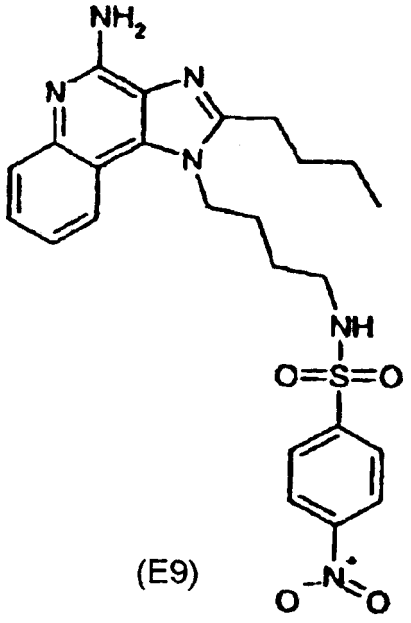
(E6)



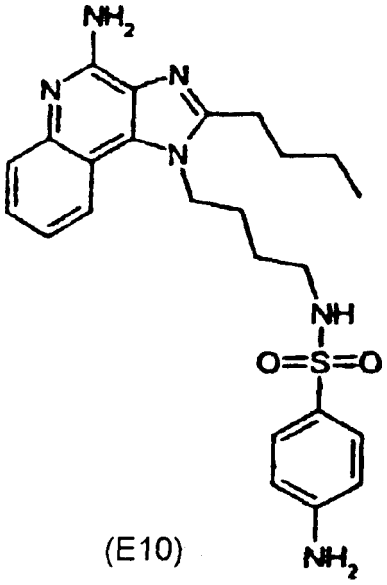
(E7)



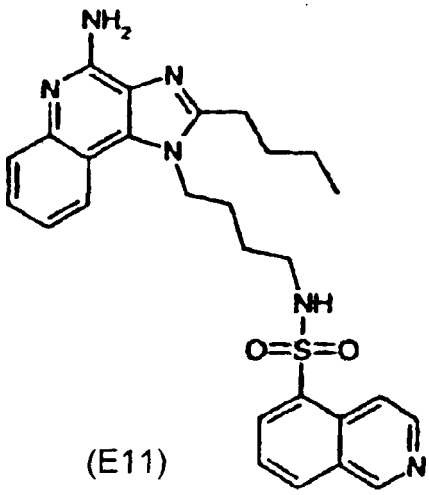
(E8)



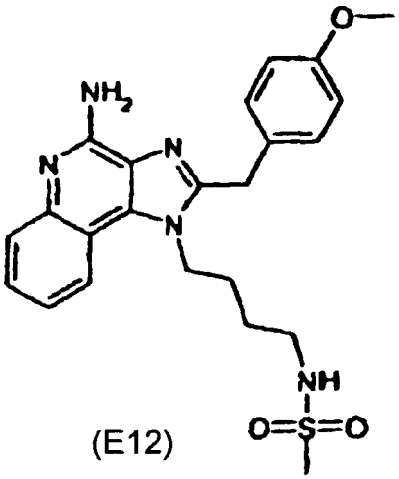
(E9)



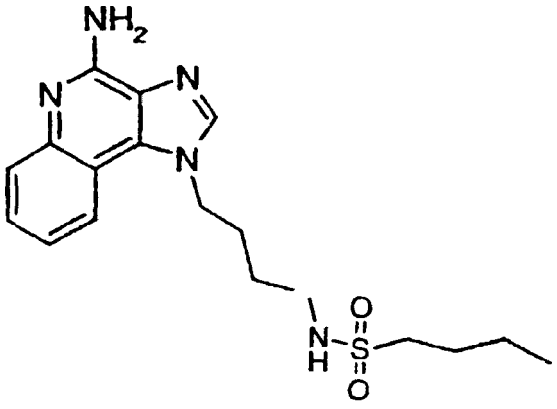
(E10)



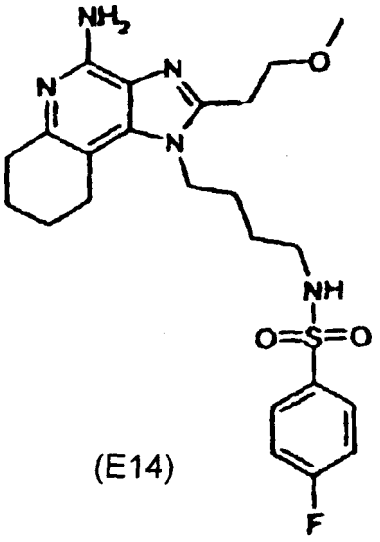
(E11)



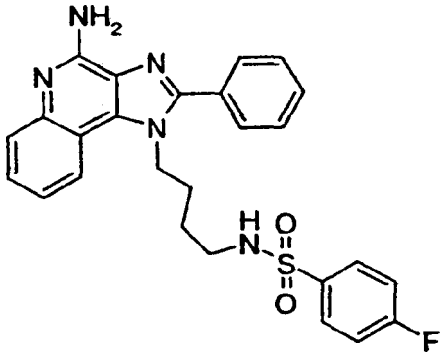
(E12)



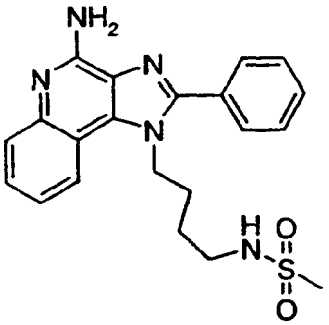
(E13)



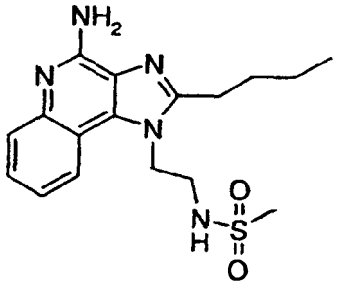
(E14)



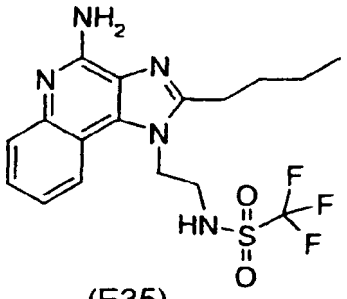
(E15)



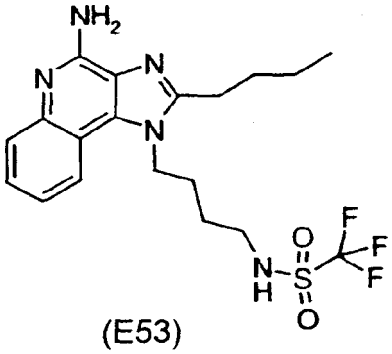
(E16)



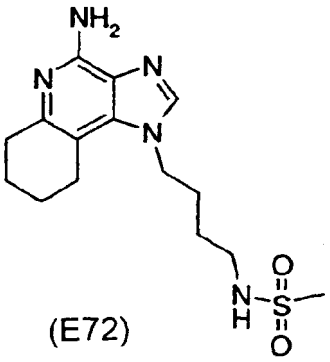
(E34)



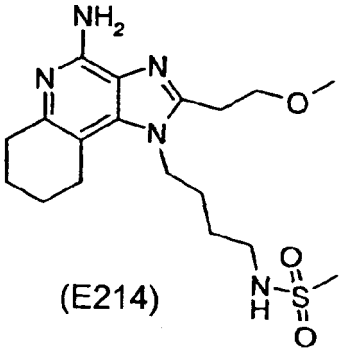
(E35)



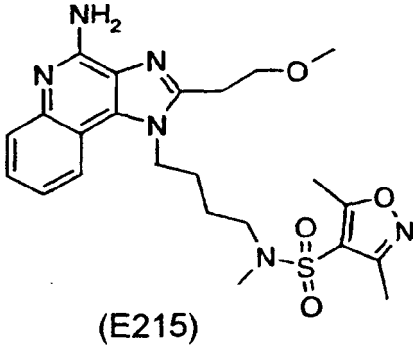
(E53)



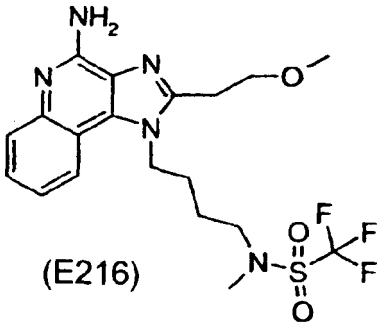
(E72)



(E214)

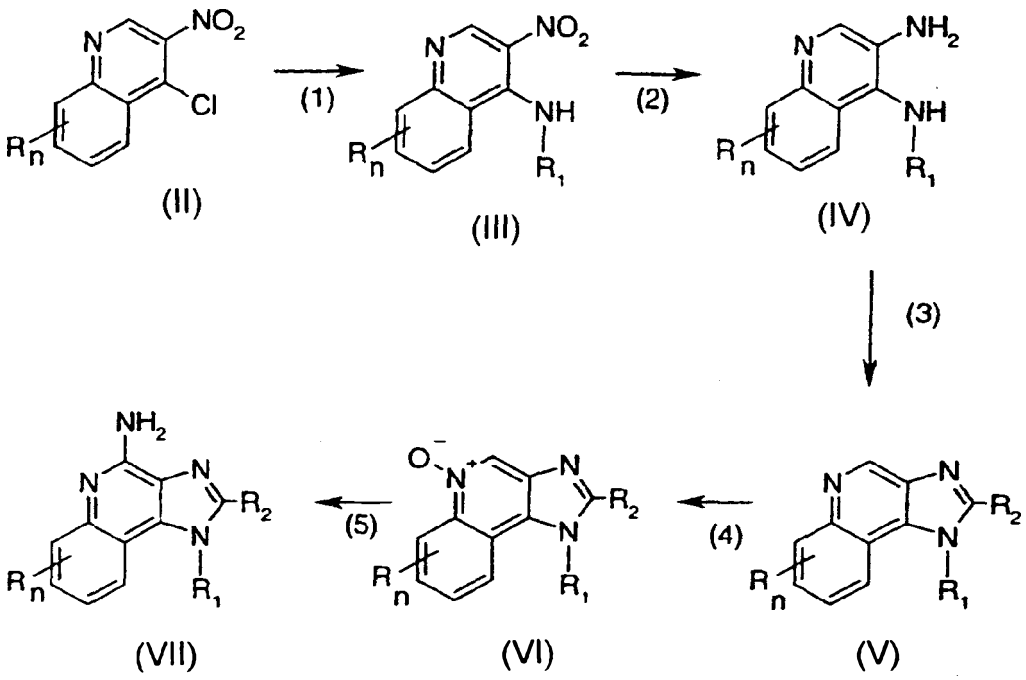


(E215)

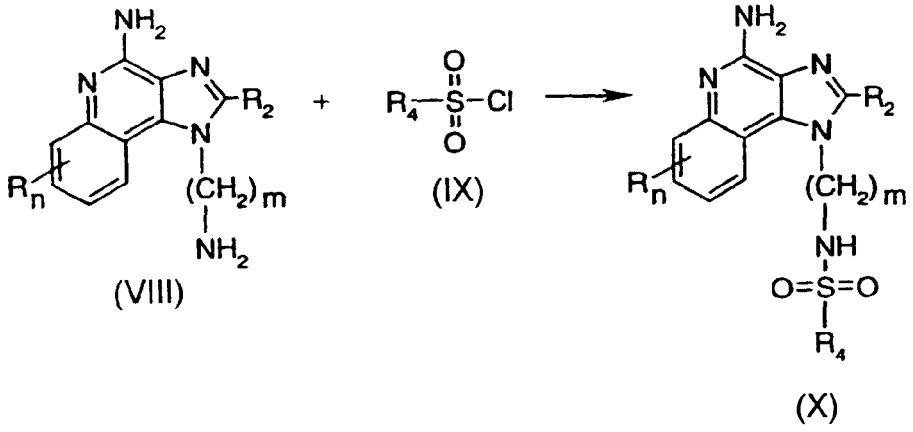


(E216)

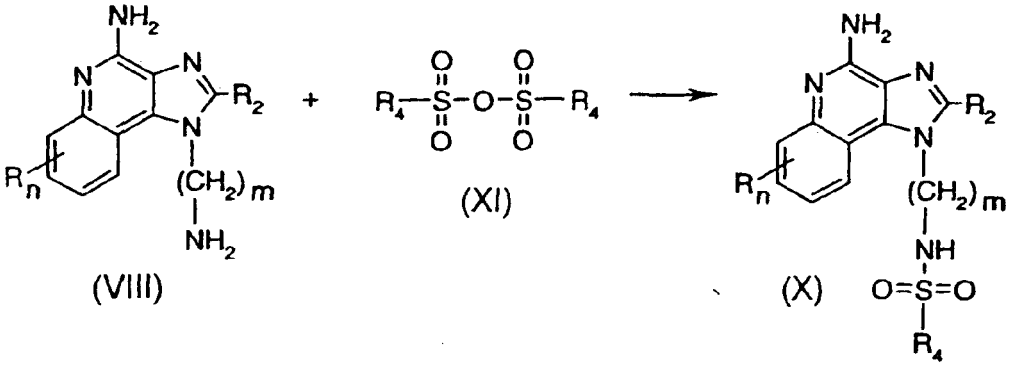
I. reakcióvázlat



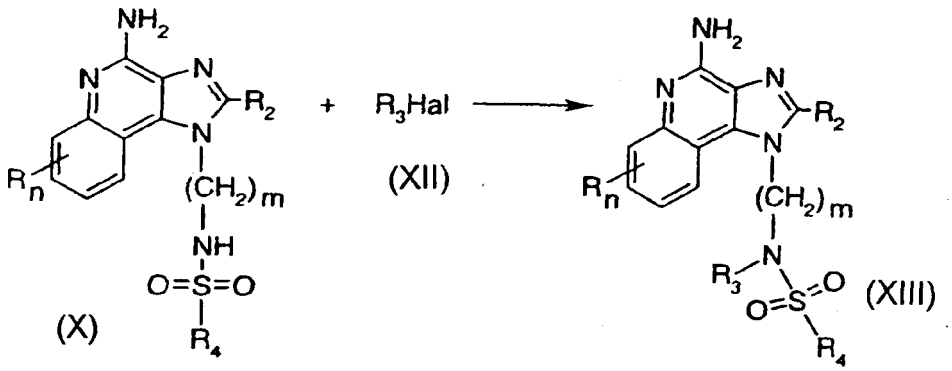
II. reakcióvázlat



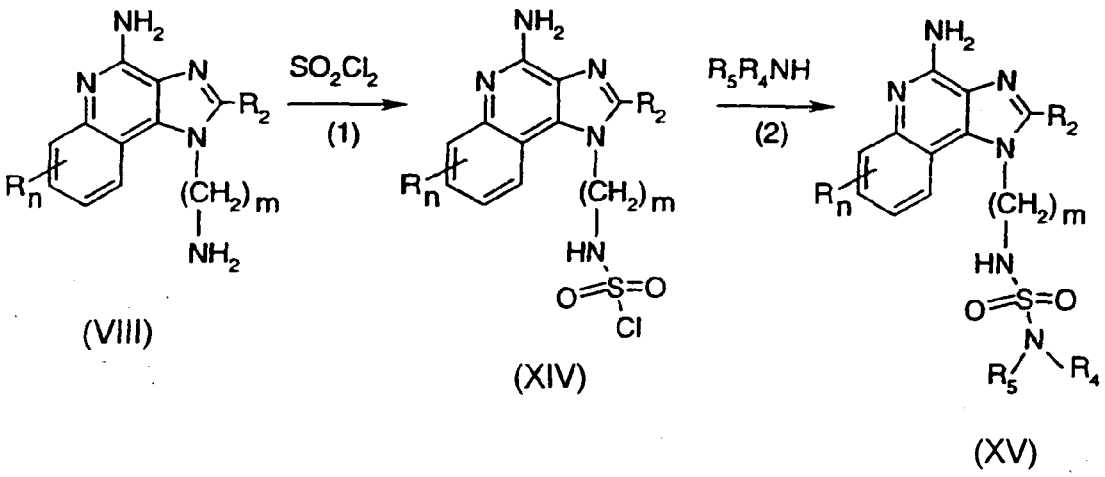
III. reakcióvázlat



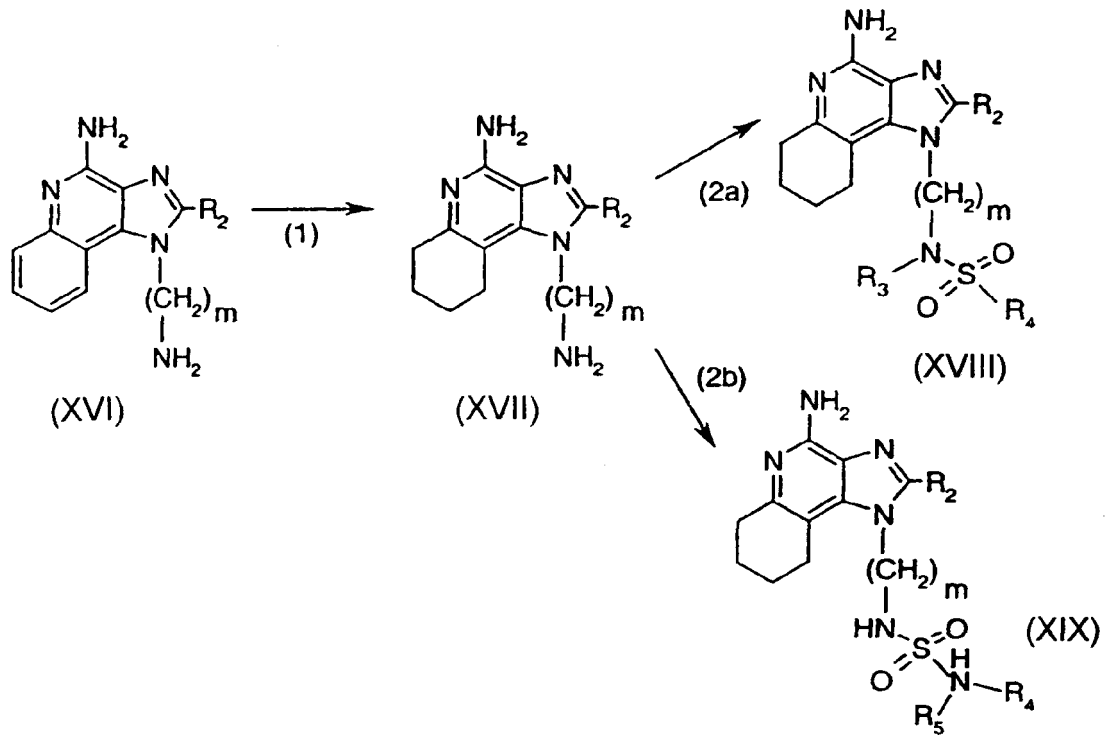
IV. reakcióvázlat



V. reakcióvázlat



VI. reakcióvázlat



VII. reakcióvázlat

