



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 11 076 T2 2006.05.04**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 341 791 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 11 076.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/46697**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 987 297.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/046192**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.12.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **13.06.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.09.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **25.05.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.05.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 471/04 (2006.01)**

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

254218 P 08.12.2000 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

3M Innovative Properties Co., Saint Paul, Minn., US

(72) Erfinder:

DELLARIA, Joseph F., Woodbury, US; MERRILL, Bryon A., River Falls, US; RADMER, Matthew R., Robbinsdale, US

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(54) Bezeichnung: **THIOETHERSUBSTITUIERTE IMIDAZOCHINOLINE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Imidazochinolinverbindungen mit Thioetherfunktionalität in der 1-Stellung und pharmazeutische Zusammensetzungen, die derartige Verbindungen enthalten. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung dieser Verbindungen als Immunmodulatoren, zur Induktion der Cytokin-Biosynthese in Tieren und bei der Behandlung von Erkrankungen einschließlich Virenerkrankungen und neoplastischen Erkrankungen.

[0002] Im ersten zuverlässigen Bericht über das 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-Ringsystem beschreiben Backman et al., J. Org. Chem. 15, 1278–1284 (1950), die Synthese von 1-(6-Methoxy-8-chinoliny)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin für eine mögliche Verwendung als Antimalariamittel. Danach wurde über Synthesen verschiedener substituierter 1H-Imidazo[4,5-c]chinoline berichtet. Beispielsweise synthetisierten Jain et al., J. Med. Chem. 11, S. 87–92 (1968), die Verbindung 1-[2-(4-Piperidyl)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin als mögliches Antikonvulsivum und Herz-Kreislauf-Mittel. Außerdem berichteten Baranov et al., Chem. Abs. 85, 94362 (1976), über einige 2-Oxoimidazo[4,5-c]chinoline und Berenyi et al., J. Heterocyclic Chem. 18, 1537–1540 (1981), über bestimmte 2-Oxoimidazo[4,5-c]chinoline.

[0003] Später stellte sich heraus, daß bestimmte 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amine und 1- und 2-substituierte Derivate davon zur Verwendung als Virustatika, Bronchodilatatoren und Immunmodulatoren geeignet sind. Diese werden u.a. in den US-Patentschriften 4,689,338, 4,698,348, 4,929,624, 5,037,986, 5,268,376, 5,346,905 und 5,389,640, auf die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird, beschrieben.

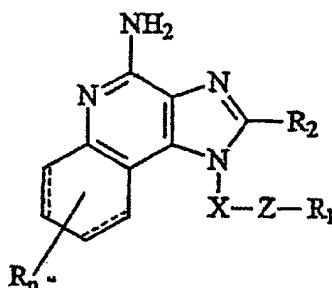
[0004] In der WO 95/02598 werden bestimmte Imidazopyridin-4-amine beschrieben, die die Biosynthese von Interferon (α) in menschlichen Zellen induzieren.

[0005] Es besteht nach wie vor Interesse am Imidazochinolin-Ringsystem.

[0006] Bestimmte 1H-Imidazo[4,5-c]naphthyridin-4-amine, 1H-Imidazo[4,5-c]pyridin-4-amine und 1H-Imidazo[4,5-c]-chinolin-4-amine mit einem etherhaltigen Substituenten in der 1-Stellung sind bekannt. Diese werden in den US-Patentschriften 5,268,376, 5,389,640, 5,494,916 und WO 99/29693 beschrieben.

[0007] Trotz dieser Versuche zur Auffindung von Verbindungen, die zur Verwendung als die Immunantwort modifizierende Mittel geeignet sind, besteht nach wie vor Bedarf an Verbindungen, die zur Modulierung der Immunantwort durch Induktion der Cytokin-Biosynthese oder andere Mechanismen befähigt sind.

[0008] Es wurde nun eine neue Klasse von Verbindungen gefunden, die zur Verwendung bei der Induktion der Cytokin-Biosynthese in Tieren geeignet sind. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demgemäß Imidazochinolin-4-amin- und Tetrahydroimidazochinolin-4-amin-Verbindungen mit einem thioetherhaltigen Substituenten in der 1-Stellung. Die Verbindungen sind durch die Formel (I) und (II), die nachstehend ausführlicher definiert werden, definiert. Diese Verbindungen teilen die allgemeine Strukturformel:



worin X, Z, R₁, R₂ und R die hier für jede Klasse von Verbindungen mit den Formeln (I) und (II) angegebene Bedeutung besitzen.

[0009] Die Verbindungen der Formeln (I) und (II) eignen sich zur Verwendung als die Immunantwort modifizierende Mittel, da sie bei Verabreichung an Tiere zur Induktion der Cytokin-Biosynthese und anderweitigen Modulierung der Immunantwort befähigt sind. Daher sind die Verbindungen zur Behandlung von verschiedenen Leiden, z.B. Viruserkrankungen und Tumoren, die auf derartige Änderungen der Immunantwort ansprechen, geeignet.

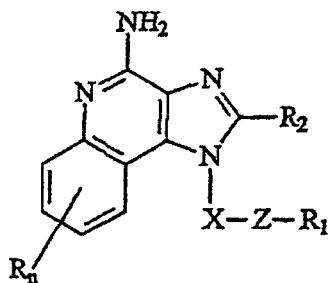
[0010] Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die die die Immunant-

wort modifizierenden Verbindungen enthalten, und Verfahren zur Induktion der Cytokin-Biosynthese in einem Tier, zur Behandlung einer Virusinfektion bei einem Tier und/oder zur Behandlung einer neoplastischen Erkrankung bei einem Tier durch Verabreichung einer Verbindung der Formel (I) oder (II) an das Tier.

[0011] Darüber hinaus stellt die Verbindung Verfahren zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen bereit.

[0012] Wie oben erwähnt, wurden bestimmte Verbindungen gefunden, die in Tieren die Cytokin-Biosynthese induzieren und die Immunantwort modifizieren. Derartige Verbindungen werden durch die nachstehend gezeigten Formeln (I) und (II) wiedergegeben.

[0013] Erfindungsgemäße Imidazochinolinverbindungen mit Thioetherfunktionalität in der 1-Stellung werden durch Formel (I) wiedergegeben:



worin:

X für -CHR₃-; -CHR₃-Alkyl- oder -CHR₃-Alkenylsteht;

Z für -S-; -SO- oder -SO₂- steht;

R₁ aus der Gruppe bestehend aus

-Alkyl;

-Aryl;

-Heteroaryl;

-Heterocycl;

-Alkenyl;

-R₄-Aryl;

-R₄-Heteroaryl;

-R₄-Heterocycl;

ausgewählt ist;

R₂ aus der Gruppe bestehend aus

-Wasserstoff;

-Alkyl;

-Alkenyl;

-Aryl;

-Heteroaryl;

-Heterocycl;

-Alkyl-Y-alkyl;

-Alkyl-Y-alkenyl;

-Alkyl-Y-aryl und

-Alkyl oder Alkenyl, das durch einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe bestehend aus

-OH;

-Halogen;

-N(R₃)₂;

-CO-N(R₃)₂; -CO-C₁₋₁₀-Alkyl;

-CO-O-C₁₋₁₀-Alkyl; -N₃;

-Aryl;

-Heteroaryl;

-Heterocycl;

-CO-Aryl und

-CO-Heteroaryl

substituiert ist,

ausgewählt ist;

R₃ jeweils unabhängig voneinander für H oder C₁₋₁₀-Alkyl steht;

R_4 jeweils unabhängig voneinander für Alkyl oder Alkenyl steht;

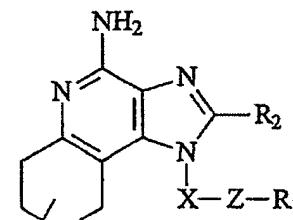
Y jeweils unabhängig voneinander für $-O-$ oder $-S(O)_{0-2-}$ steht;

n für 0 bis 4 steht und

jedes vorhandene R unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus C_{1-10} -Alkyl, C_{1-10} -Alkoxy, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl ausgewählt ist;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

[0014] Die Erfindung umfaßt auch Tetrahydroimidazochinolinverbindungen mit einem thioetherhaltigen Substituenten in der 1-Stellung. Derartige Tetrahydroimidazochinolinverbindungen werden durch Formel (II) wiedergegeben:



(II)

worin:

X für $-CHR_3-$, $-CHR_3$ -Alkyl- oder $-CHR_3$ -Alkenylsteht;

Z für $-S-$, $-SO-$ oder $-SO_2-$ steht;

R_1 aus der Gruppe bestehend aus

-Alkyl;

-Aryl;

-Heteroaryl;

-Heterocycl;

-Alkenyl;

- R_4 -Aryl;

- R_4 -Heteroaryl und

- R_4 -Heterocycl

ausgewählt ist;

R_2 aus der Gruppe bestehend aus

-Wasserstoff;

-Alkyl;

-Alkenyl;

-Aryl;

-Heteroaryl;

-Heterocycl;

-Alkyl-Y-alkyl;

-Alkyl-Y-alkenyl;

-Alkyl-Y-aryl und

-Alkyl oder Alkenyl, das durch einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe bestehend aus

-OH;

-Halogen;

- $N(R_3)_2$;

- $CO-N(R_3)_2$;

- $CO-C_{1-10}$ -Alkyl;

- $CO-O-C_{1-10}$ -Alkyl;

- N_3 ;

-Aryl;

-Heteroaryl;

-Heterocycl;

- CO -Aryl und

- CO -Heteroaryl

substituiert ist,

ausgewählt ist;

R_3 jeweils unabhängig voneinander für H oder C_{1-10} -Alkyl steht;

R_4 jeweils unabhängig voneinander für Alkyl oder Alkenyl steht;

Y jeweils unabhängig voneinander für -O- oder -S(O)₀₋₂- steht;

n für 0 bis 4 steht und

jedes vorhandene R unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₁₀-Alkyl, C₁₋₁₀-Alkoxy, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl ausgewählt ist;
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

Herstellung der Verbindungen

[0015] Erfindungsgemäße Verbindungen können gemäß Reaktionsschema I hergestellt werden, wobei R, R₁, R₂, X und n die oben angegebene Bedeutung besitzen.

[0016] In Schritt (1) von Reaktionsschema I wird ein 4-Chlor-3-nitrochinolin der Formel X mit einem Amin der Formel HO-X-NH₂ zu einem 3-Nitrochinolin-4-amin der Formel XI umgesetzt. Die Umsetzung kann durch Zugebung des Amins zu einer Lösung einer Verbindung der Formel X in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Chloroform oder Dichlormethan, in Gegenwart von Triethylamin und gegebenenfalls unter Erhitzen durchgeführt werden. Zahlreiche Chinoline der Formel X sind bekannt (siehe beispielsweise US-PS 4,689,338 und dort angegebene Literaturstellen). Zahlreiche Amine der Formel HO-X-NH₂ sind im Handel erhältlich; andere sind über bekannte Synthesemethoden leicht zugänglich.

[0017] In Schritt (2) von Reaktionsschema I wird ein 3-Nitrochinolin-4-amin der Formel XI zu einem 3-Nitrochinolin-4-amin der Formel XII chloriert. Dazu können herkömmliche Chlorierungsmittel verwendet werden. Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung durch Vereinigen einer Verbindung der Formel XI mit Thionylchlorid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, und Erhitzen.

[0018] Alternativ dazu kann man die Umsetzung unverdünnt durchführen.

[0019] In Schritt (3) von Reaktionsschema I wird ein 3-Nitrochinolin-4-amin der Formel XII zu einem Chinolin-3,4-diamin der Formel XIII reduziert. Die Reduktion erfolgt vorzugsweise unter Verwendung eines herkömmlichen heterogenen Hydrierkatalysators, wie Platin auf Kohle. Die Umsetzung kann zweckmäßigerweise in einer Parr-Apparatur in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Toluol, durchgeführt werden.

[0020] In Schritt (4) von Reaktionsschema I wird ein Chinolin-3,4-diamin der Formel XIII mit einer Carbonsäure oder einem Äquivalent davon zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin der Formel XIV umgesetzt. Geeignete Äquivalente einer Carbonsäure sind u.a. Orthoester und Alkansäure-1,1-dialkoxyalkylester. Die Carbonsäure oder das Äquivalent davon wird so gewählt, daß sie den gewünschten Substituenten R₂ in einer Verbindung der Formel XIV liefert. So liefert beispielsweise Orthoameisensäuretriethylester eine Verbindung, in der R₂ für Wasserstoff steht, und Orthovaleriansäuretrimethylester eine Verbindung, in der R₂ für Butyl steht. Die Umsetzung kann ohne Lösungsmittel oder in einem inerten Lösungsmittel, wie Toluol, durchgeführt werden. Bei der Umsetzung wird so stark erhitzt, daß jeglicher als Reaktionsnebenprodukt anfallende Alkohol oder jegliches als Reaktionsnebenprodukt anfallende Wasser ausgetrieben wird. Gegebenenfalls kann man einen Katalysator, wie Pyridinhydrochlorid, mitverwenden.

[0021] Alternativ dazu kann man Schritt (4) durchführen, indem man (i) das Diamin der Formel XIII mit einem Acylhalogenid der Formel R₂C(O)Cl oder R₂C(O)Br umsetzt und dann (ii) cyclisiert. In Teil (i) wird das Acylhalogenid zu einer Lösung des Diamins in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Pyridin, gegeben. Die Umsetzung kann bei Umgebungstemperatur durchgeführt werden. In Teil (ii) wird das Produkt aus Teil (i) in Pyridin in Gegenwart von Pyridinhydrochlorid erhitzt.

[0022] In Schritt (5) von Reaktionsschema I wird ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin der Formel XIV mit einem herkömmlichen Oxidationsmittel, das zur Bildung von N-Oxiden befähigt ist, zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid der Formel XV oxidiert. Vorzugsweise behandelt man eine Lösung einer Verbindung der Formel XIV in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Chloroform oder Dichlormethan, bei Umgebungstemperatur mit 3-Chlorperoxybenzoësäure.

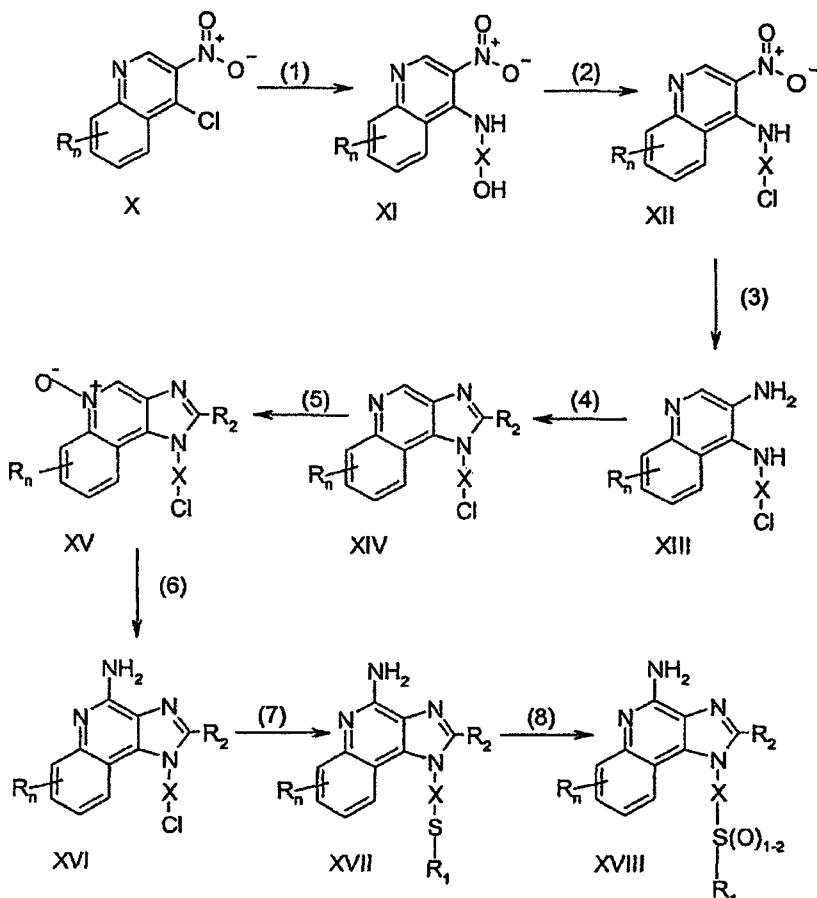
[0023] In Schritt (6) von Reaktionsschema I wird ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid der Formel XV zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XVI aminiert. Hierbei wird (i) eine Verbindung der Formel XV mit einem Acylierungsmittel umgesetzt und dann (ii) das Produkt mit einem Aminierungsmittel umgesetzt. In Teil (i) von Schritt (6) wird ein N-Oxid der Formel XV mit einem Acylierungsmittel umgesetzt. Geeignete Acylierungsmittel sind u.a. Alkyl- oder Arylsulfonylchloride (z.B. Benzolsulfonylchlorid, Methansulfonylchlorid, p-Toluolsulfonylchlorid). Bevorzugt sind Arylsulfonylchloride. Ganz besonders bevorzugt ist para-Toluolsulfo-

nylchlorid. In Teil (ii) von Schritt (6) wird das Produkt aus Teil (i) mit einem Überschuß eines Aminierungsmittels umgesetzt. Geeignete Aminierungsmittel sind u.a. Ammoniak (z.B. in Form von Ammoniumhydroxid) und Ammoniumsalze (z.B. Ammoniumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat, Ammoniumphosphat). Bevorzugt ist Ammoniumhydroxid. Bei der Umsetzung geht man vorzugsweise so vor, daß man das N-Oxid der Formel XV in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder Chloroform, löst, die Lösung mit dem Aminierungsmittel versetzt und dann langsam das Acylierungsmittel zugibt.

[0024] In Schritt (7) von Reaktionsschema I wird ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XVI mit einer Verbindung der Formel R₁-SNa zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XVII, bei der es sich um eine Untergruppe der Formel I handelt, umgesetzt. Die Reaktion kann durch Vereinigen einer Verbindung der Formel XVI mit einer Verbindung der Formel R₁-SNa in einem geeigneten Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, und Erhitzen (60–80°C) durchgeführt werden. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann nach herkömmlichen Methoden isoliert werden.

[0025] In Schritt (8) von Reaktionsschema I wird ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XVII mit einem herkömmlichen Oxidationsmittel zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XVIII, bei dem es sich um eine Untergruppe der Formel I handelt, oxidiert. Vorzugsweise behandelt man eine Lösung einer Verbindung der Formel XVII mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie Chloroform oder Dichlormethan, bei Umgebungstemperatur mit 3-Chlorperoxybenzoësäure. Der Oxidationsgrad wird durch Einstellung der bei der Umsetzung verwendeten Menge an 3-Chlorperoxybenzoësäure gesteuert; d.h. bei Verwendung von ungefähr einem Äquivalent erhält man das Sulfoxid, während man bei Verwendung von zwei Äquivalenten das Sulfon erhält. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann nach herkömmlichen Verfahren isoliert werden.

Reaktionsschema I



[0026] Erfindungsgemäße Verbindungen können gemäß Reaktionsschema II hergestellt werden, wobei R, R₁, R₂, X und n die oben angegebene Bedeutung besitzen.

[0027] In Schritt (1) von Reaktionsschema II wird ein 3-Nitrochinolin-4-amin der Formel XII nach dem Verfahren gemäß Schritt (7) von Reaktionsschema I mit einer Verbindung der Formel R₁-SNa zu einem 3-Nitrochino-

lin-4-amin der Formel XIX umgesetzt.

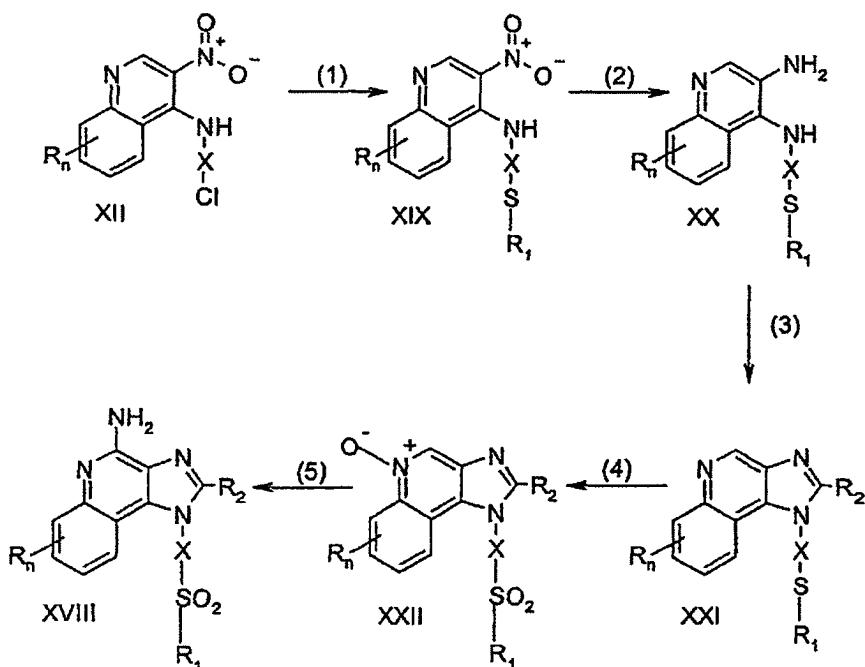
[0028] In Schritt (2) von Reaktionsschema II wird ein 3-Nitrochinolin-4-amin der Formel XIX gemäß dem Verfahren von Schritt (3) von Reaktionsschema I zu einem Chinolin-3,4-diamin der Formel XX reduziert.

[0029] In Schritt (3) von Reaktionsschema II wird ein Chinolin-3,4-diamin der Formel XX gemäß dem Verfahren von Schritt (4) von Reaktionsschema I zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin der Formel XXI cyclisiert.

[0030] In Schritt (4) von Reaktionsschema II wird ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin der Formel XXI mit einem herkömmlichen Oxidationsmittel zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid der Formel XXII oxidiert. Vorzugsweise behandelt man eine Lösung einer Verbindung der Formel XXI in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Chloroform oder Dichlormethan, bei Umgebungstemperatur mit mindestens drei Äquivalenten 3-Chlorperoxybenzoësäure.

[0031] In Schritt (5) von Reaktionsschema II wird ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid der Formel XXII gemäß dem Verfahren von Schritt (6) von Reaktionsschema I zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XVIII, bei der es sich um eine Untergruppe von Formel I handelt, aminiert. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann nach herkömmlichen Verfahren isoliert werden.

Reaktionsschema II



[0032] Erfindungsgemäße Verbindungen können gemäß Reaktionsschema III hergestellt werden, wobei R, R₁, R₂, X und n die oben angegebene Bedeutung besitzen.

[0033] In Schritt (1) von Reaktionsschema III wird ein 3-Nitro-4-aminochinolin-1-ylalkohol der Formel XI nach herkömmlichen Verfahren mit einer tert.-Butyldimethylsilylgruppe geschützt. Vorzugsweise vereinigt man eine Verbindung der Formel XI in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Chloroform, in Gegenwart von Triethylamin und einer katalytisch wirksamen Menge von 4-Dimethylaminopyridin mit tert.-Butyldimethylsilylchlorid.

[0034] In Schritt (2) von Reaktionsschema III wird ein geschützter 3-Nitro-4-aminochinolin-1-ylalkohol der Formel XXIII gemäß dem Verfahren von Schritt (3) von Reaktionsschema I zu einem geschützten 3,4-Diaminochinolin-1-ylalkohol der Formel XXIV reduziert.

[0035] In Schritt (3) von Reaktionsschema III wird ein geschützter 3,4-Diaminochinolin-1-ylalkohol der Formel XXIV gemäß dem Verfahren von Schritt (4) von Reaktionsschema I zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin der Formel XXV cyclisiert.

[0036] In Schritt (4) von Reaktionsschema III wird ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin der Formel XXV gemäß dem Verfahren von Schritt (5) von Reaktionsschema I zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid der Formel XXVI oxidiert.

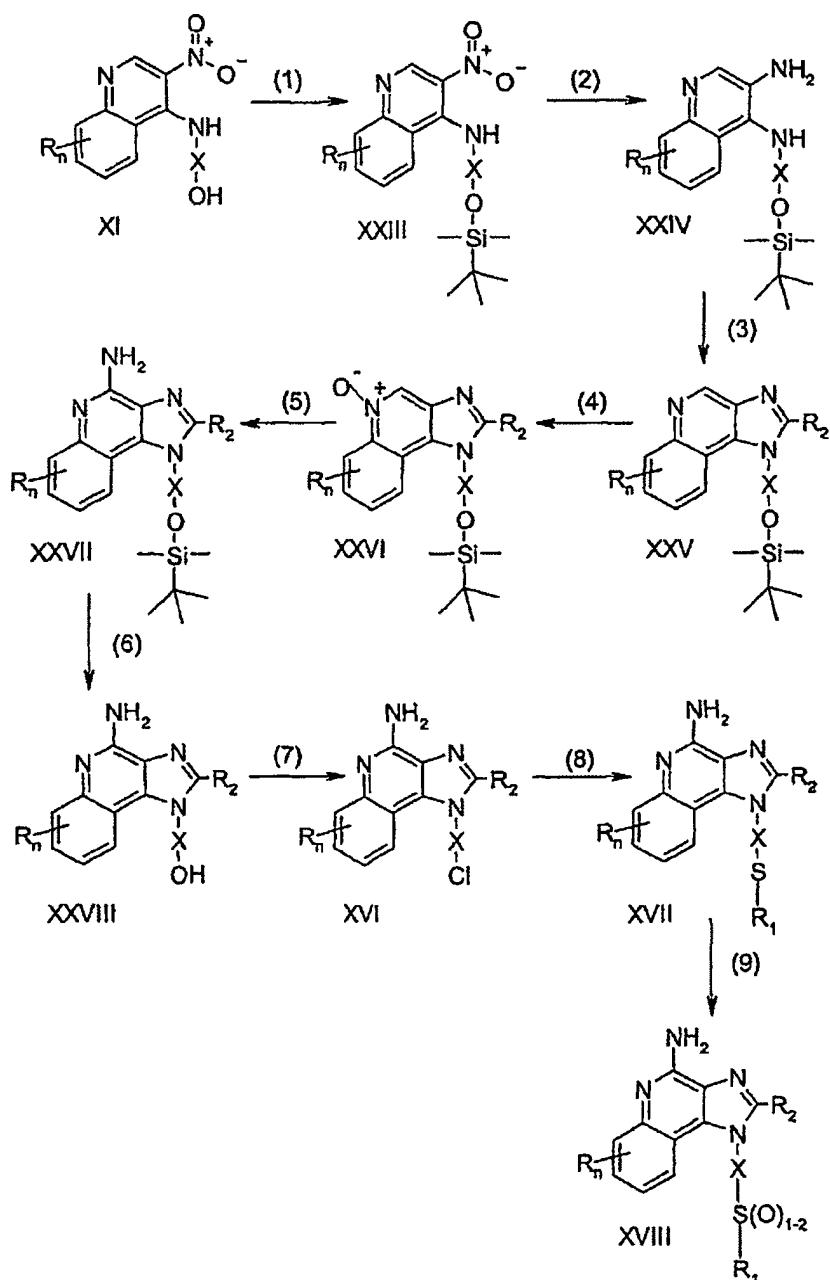
[0037] In Schritt (5) von Reaktionsschema III wird ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid der Formel XXVI gemäß dem Verfahren von Schritt (6) von Reaktionsschema I zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XXVII aminiert.

[0038] In Schritt (6) von Reaktionsschema III wird die Schutzgruppe an einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XXVII abgespalten, was ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XXVIII ergibt. Vorzugsweise behandelt man eine Lösung einer Verbindung der Formel XXVII in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, mit Tetrabutylammoniumfluorid. Einige Verbindungen der Formel XXVIII sind bekannt, siehe zum Beispiel Gerstner, US-PS 4,689,338, und Gerstner et al., US-PS 5,605,899.

[0039] In Schritt (7) von Reaktionsschema III wird ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XXVIII nach herkömmlichen Verfahren zu einem 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XVI chloriert. Eine Verbindung der Formel XXVIII kann unverdünnt mit Thionylchlorid umgesetzt werden. Alternativ dazu kann man eine Lösung einer Verbindung der Formel XXVIII in einem geeigneten Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, in Gegenwart von Triethylamin kontrolliert mit Phosphoroxidchlorid versetzen.

[0040] Die Schritte (8) und (9) von Reaktionsschema III können auf die gleiche Art und Weise wie die Schritte (7) bzw. (8) von Reaktionsschema I durchgeführt werden.

Reaktionsschema III



[0041] Erfindungsgemäße Verbindungen können gemäß Reaktionsschema IV hergestellt werden, wobei R, R₁, R₂, X und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und BOC für tert.-Butoxycarbonyl steht.

[0042] In Schritt (1) von Reaktionsschema IV wird die Hydroxylgruppe eines 6,7,8,9-Tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-ylalkohols der Formel XXIX gemäß dem Verfahren von Schritt (1) von Reaktionsschema III mit einer tert.-Butyldimethylsilylgruppe geschützt. Verbindungen der Formel XXIX sind bekannt oder nach bekannten Syntheseverfahren zugänglich, siehe beispielsweise Nikolaides et al., US-PS 5,352,784, und Lindstrom, US-PS 5,693,811, und dort angegebene Literaturstellen.

[0043] In Schritt (2) von Reaktionsschema IV wird die Aminogruppe eines 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amins der Formel XXX nach herkömmlichen Verfahren geschützt, was ein geschütztes 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin der Formel XXXI ergibt. Vorzugsweise behandelt man eine Verbindung der Formel XXX in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Gegenwart von Triethylamin und 4-Dimethylaminopyridin mit Di-tert.-butyldicarbonat. Die Umsetzung kann bei erhöhter Temperatur (60°C) durchgeführt werden.

[0044] In Schritt (3) von Reaktionsschema IV wird die tert.-Butyldimethylsilylschutzgruppe einer Verbindung der Formel XXXI gemäß dem Verfahren von Schritt (6) von Reaktionsschema III abgespalten, was einen

1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-1-ylalkohol der Formel XXXII ergibt.

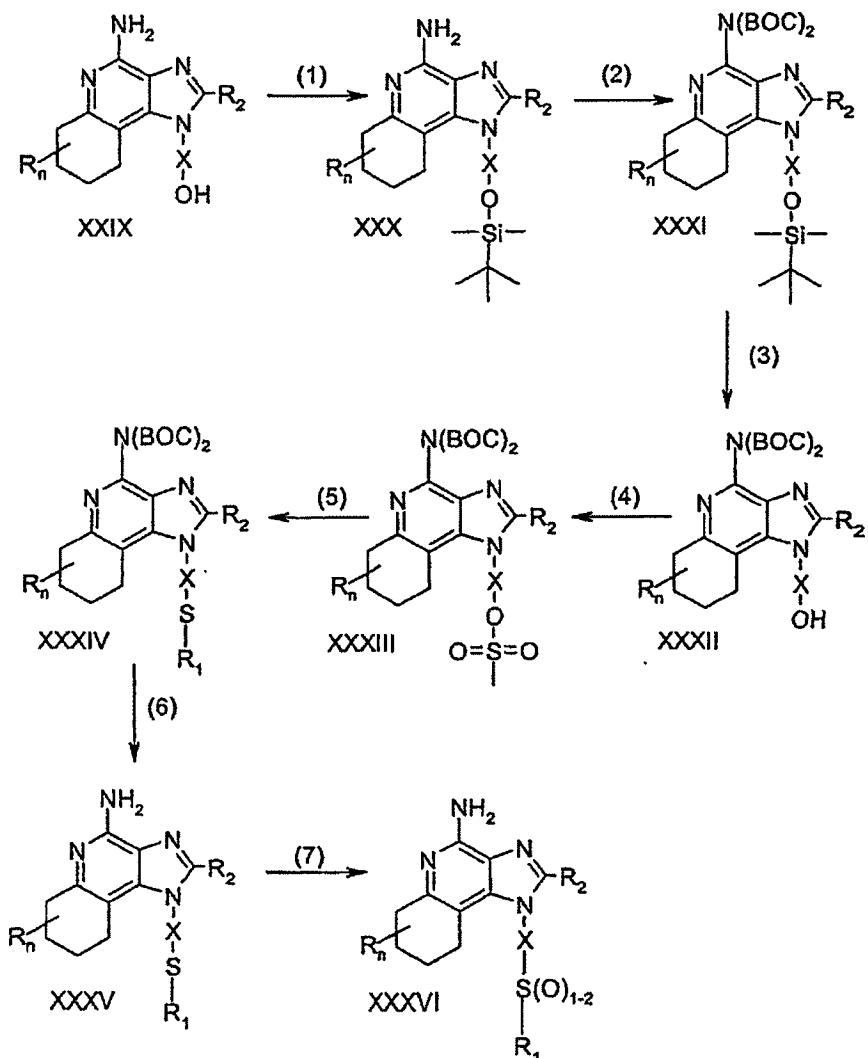
[0045] In Schritt (4) von Reaktionsschema IV wird ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-1-ylalkohol der Formel XXXII in ein Methansulfonat der Formel XXXIII umgewandelt. Vorzugsweise behandelt man eine Lösung einer Verbindung der Formel XXXII in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, in Gegenwart von Triethylamin mit Methansulfonylchlorid. Die Umsetzung kann bei verringriger Temperatur (-10°C) durchgeführt werden.

[0046] In Schritt (5) von Reaktionsschema IV wird ein Methansulfonat der Formel XXXIII mit einem Thiol der Formel R_1SH zu einem Thioether der Formel XXXIV umgesetzt. Vorzugsweise behandelt man eine Lösung einer Verbindung der Formel XXXIII in einem geeigneten Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, in Gegenwart von Triethylamin mit dem Thiol. Die Umsetzung kann bei erhöhter Temperatur (80°C) durchgeführt werden.

[0047] In Schritt (6) von Reaktionsschema IV werden die tert.-Butoxycarbonylschutzgruppen durch Hydrolyse unter sauren Bedingungen abgespalten, was ein 1H-Imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin der Formel XXXV, bei der es sich um eine Untergruppe von Formel II handelt, ergibt. Vorzugsweise behandelt man eine Lösung einer Verbindung der Formel XXXIV in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, bei Umgebungstemperatur mit einer Lösung von Salzsäure in Dioxan. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann nach herkömmlichen Verfahren isoliert werden.

[0048] In Schritt (7) von Reaktionsschema IV wird ein Thioether der Formel XXXV gemäß dem Verfahren von Schritt (8) von Reaktionsschema I zu einem Sulfon oder Sulfoxid der Formel XXXVI, bei der es sich um eine Untergruppe der Formel II handelt, oxidiert. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann nach herkömmlichen Verfahren isoliert werden.

Reaktionsschema IV



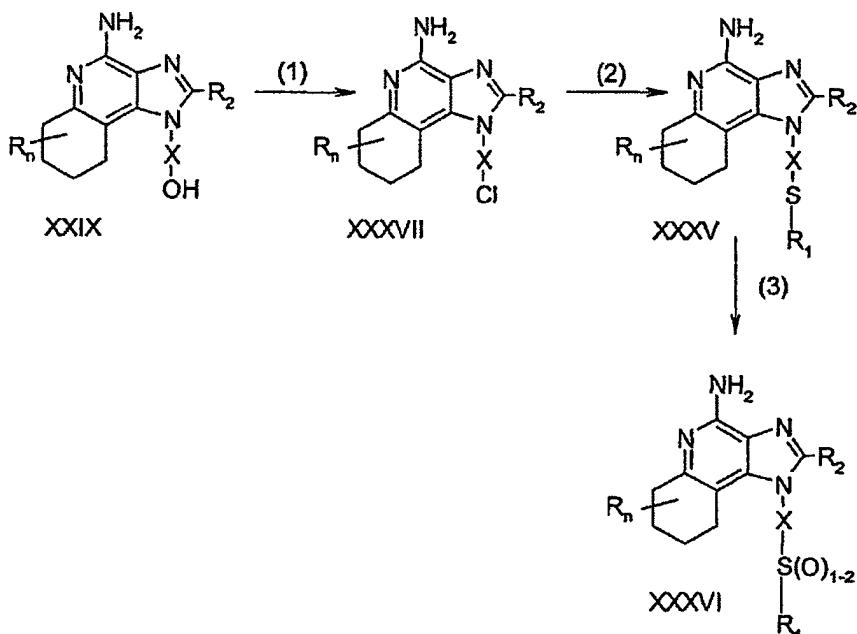
[0049] Erfindungsgemäße Verbindungen können gemäß Reaktionsschema V hergestellt werden, wobei R, R₁, R₂, X und n die oben angegebene Bedeutung besitzen.

[0050] In Schritt (1) von Reaktionsschema V wird ein 6,7,8,9-Tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-ylalkohol der Formel XXIX gemäß dem Verfahren von Schritt (7) von Reaktionsschema III zu einer Verbindung der Formel XXXVII chloriert.

[0051] In Schritt (2) von Reaktionsschema V wird eine Verbindung der Formel XXXVII gemäß dem Verfahren von Schritt (7) von Reaktionsschema I mit einer Verbindung der Formel R₁-SNa zu einem Thioether der Formel XXXV, bei der es sich um eine Untergruppe der Formel II handelt, umgesetzt. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann nach herkömmlichen Verfahren isoliert werden.

[0052] In Schritt (3) von Reaktionsschema V wird ein Thioether der Formel XXXV gemäß dem Verfahren von Schritt (8) von Reaktionsschema I zu einem Sulfon oder Sulfoxid der Formel XXXVI, bei der es sich um eine Untergruppe der Formel II handelt, oxidiert. Das Produkt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann nach herkömmlichen Verfahren isoliert werden.

Reaktionsschema V



[0053] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung schließen die Begriffe "Alkyl" und "Alkenyl" und das Präfix "Alk-" sowohl geradkettige als auch verzweigtkettige Gruppen und cyclische Gruppen, d.h. Cycloalkyl und Cycloalkenyl, ein. Sofern nicht anders vermerkt, enthalten diese Gruppen 1 bis 20 Kohlenstoffatome, wobei Alkenylgruppen 2 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten.

[0054] Bevorzugte Gruppen enthalten insgesamt bis zu 10 Kohlenstoffatome. Typische Gruppen können monozyklisch oder polzyklisch sein und weisen vorzugsweise 3 bis 10 Ringkohlenstoffatome auf. Beispiele für cyclische Gruppen sind Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Adamantyl.

[0055] Außerdem können die Alkyl- und Alkenylteile von Gruppen -X- gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Arylalkyl, Heteroarylalkyl und Heterocyclalkyl substituiert sein.

[0056] Der Begriff "Halogenalkyl" schließt Gruppen ein, die durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert sind, einschließlich perfluorierter Gruppen. Dies gilt auch für Gruppen mit dem Präfix "Halogen-". Beispiele für geeignete Halogenalkylgruppen sind Chlormethyl, Trifluormethyl und dergleichen.

[0057] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung schließt der Begriff "Aryl" carbocyclische aromatische Ringe oder Ringsysteme ein. Beispiele für Arylgruppen sind Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Indenyl. Der Begriff "Heteroaryl" schließt aromatische Ringe oder Ringsysteme ein, die mindestens ein Ringheteroatom (z.B. O, S, N) enthalten. Geeignete Heteroarylgruppen sind u.a. Furyl, Thienyl, Pyridyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Indolyl, Isoindolyl, Triazolyl, Pyrrolyl, Tetrazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Carbazolyl, Benzoxazolyl, Pyrimidinyl, Benzimidazolyl, Chinoxaliny, Benzothiazolyl, Naphthyridinyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyranyl, Chinazolinyl und so weiter.

[0058] "Heterocycl" schließt nichtaromatische Ringe oder Ringsysteme ein, die mindestens ein Ringheteroatom (z.B. O, S, N) enthalten und alle vollständig gesättigten und teilweise ungesättigten Derivate der oben aufgeführten Heteroarylgruppen einschließen. Beispiele für heterozyklische Gruppen sind Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiazolidinyl, Imidazolidinyl, Isothiazolidinyl und dergleichen.

[0059] Die Aryl-, Heteroaryl- und Heterocyclgruppen können gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogen, Nitro, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Carboxy, Formyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylalkoxy, Arylalkylthio, Heteroaryl, Heteroaryloxy, Heteroarylthio, Heteroarylalkoxy, Heteroarylalkylthio, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Heterocycl, Heterocycloalkyl, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Halogenalkylcarbonyl, Halogenalkoxycarbonyl, Alkylthiocarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Aryloxy carbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, Arylthiocarbonyl, Heteroarylthiocarbonyl, Alkanoyloxy, Alkanoylthio, Alkanoylami-

no, Arylcarbonyloxy, Arylcarbonylthio, Alkylaminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl, Aryldiazinyl, Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Arylalkylsulfonylamino, Alkylcarbonylamino, Alkenylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, Arylalkylcarbonylamino, Heteroarylcarbonylamino, Heteroarylalkylcarbonylamino, Alkylsulfonylamino, Alkenylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Arylalkylsulfonylamino, Heteroarylsulfonylamino, Heteroarylalkylsulfonylamino, Arylaminocarbonylamino, Arylaminocarbonylamino, Arylalkylaminocarbonylamino, Heteroarylaminocarbonylamino, Heteroarylalkylcarbonylamino und, im Fall von Heterocycl, Oxo ausgewählte Substituenten substituiert sein. Bei Bezeichnung von anderen Gruppen als „substituiert“ oder „gegebenenfalls substituiert“ können diese Gruppen auch durch einen oder mehrere der oben aufgelisteten Substituenten substituiert sein.

[0060] Bestimmte Substituenten sind im allgemeinen bevorzugt, beispielsweise gehören zu den bevorzugten Gruppen X Ethylen und n-Butylen und zu den bevorzugten Gruppen R₁ Alkyl und Aryl, wobei als Arylgruppe Phenyl oder substituiertes Phenyl bevorzugt ist. Vorzugsweise sind keine Substituenten R vorhanden (d.h. n steht für 0). Bevorzugte Gruppen R₂ sind u.a. Wasserstoff, Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (d.h. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, Isobutyl und Cyclopropylmethyl), Methoxyethyl und Ethoxymethyl. Sofern vorhanden, können einer oder mehrere dieser bevorzugten Substituenten in den erfindungsgemäßen Verbindungen in beliebiger Kombination vorliegen.

[0061] Die Erfindung schließt die hier beschriebenen Verbindungen in allen ihren pharmazeutisch verträglichen Formen einschließlich von Isomeren (z.B. Diastereomeren und Enantiomeren), Salzen, Solvaten, Polymorphen und dergleichen ein. Insbesondere schließt die Erfindung für den Fall, daß eine Verbindung optisch aktiv ist, speziell jedes Enantiomer der Verbindung sowie racemische Gemische der Enantiomeren ein.

Pharmazeutische Zusammensetzungen und biologische Wirkung

[0062] Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen enthalten eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung gemäß obiger Beschreibung in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

[0063] Unter dem Begriff „eine therapeutisch wirksame Menge“ versteht man eine Menge der Verbindung, die zur Hervorrufung einer therapeutischen Wirkung, wie Cytokin-Induktion, Antitumorwirkung und/oder Antiviruswirkung, ausreicht. Die genaue Menge der in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung verwendeten aktiven Verbindung variiert zwar gemäß dem Fachmann bekannten Faktoren, wie der physikalischen und chemischen Beschaffenheit der Verbindung, der Beschaffenheit des Trägers und dem vorgesehenen Dosierungsschema, jedoch ist vorgesehen, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine zur Bereitstellung einer Dosis von etwa 100 ng/kg bis etwa 50 mg/kg und vorzugsweise von etwa 10 µg/kg bis etwa 5 mg/kg der Verbindung an den Patienten ausreichende Wirkstoffmenge enthalten. Es kommen alle herkömmlichen Dosierungsformen in Betracht, wie Tabletten, Pastillen, parenterale Formulierungen, Sirupe, Cremes, Salben, Aerosolformulierungen, Transdermalpflaster, Transmukosalpflaster und dergleichen.

[0064] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als einziges Therapeutikum bei dem Behandlungsschema oder in Kombination miteinander oder mit anderen Wirkstoffen einschließlich zusätzlichen die Immunantwort modifizierenden Mitteln, Virustatika, Antibiotika usw. verabreicht werden.

[0065] Es hat sich gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen bei Versuchen, die gemäß den nachstehend aufgeführten Tests durchgeführt wurden, die Produktion bestimmter Cytokine induzieren. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Verbindungen zur Verwendung als die Immunantwort modifizierende Mittel, die die Immunantwort auf einer Reihe von verschiedenen Wegen modulieren können, und somit zur Behandlung verschiedener Erkrankungen geeignet sind.

[0066] Zu den Cytokinen, deren Produktion durch die Verabreichung von erfindungsgemäßen Verbindungen induziert werden kann, gehören im allgemeinen Interferon-α (IFN-α) und/oder Tumornekrosefaktor-α (TNF-α) sowie bestimmte Interleukine (IL). Cytokine, deren Biosynthese durch erfindungsgemäße Verbindungen induziert werden kann, sind u.a. INF-α, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10 und IL-12 sowie verschiedene andere Cytokine. Unter anderem können diese und andere Cytokine die Produktion von Viren und das Wachstum von Tumorzellen inhibieren, so daß die Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung von Virenerkrankungen und Tumoren geeignet sind. Gegenstand der Erfindung ist demgemäß ein Verfahren zur Induktion der Cytokin-Biosynthese in einem Tier, bei dem man dem Tier eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht.

[0067] Es wurde gefunden, daß bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen bevorzugt die Expression von IFN- α in einer Population von hämatopoetischen Zellen wie PBMCs (periphere mononukleare Blutzellen) mit pDC2-Zellen (precursor dendritic cell-type 2) induzieren, ohne daß gleichzeitig wesentliche Mengen inflammatorischer Cytokine gebildet werden.

[0068] Neben der Fähigkeit zur Induktion der Produktion von Cytokinen beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch andere Aspekte der angeborenen Immunantwort. So kann beispielsweise die Aktivität natürlicher Killerzellen stimuliert werden, was möglicherweise auf Cytokin-Induktion zurückzuführen ist. Die Verbindungen können auch Makrophagen aktivieren, was wiederum die Sekretion von Stickstoffmonoxid und die Produktion zusätzlicher Cytokine stimuliert. Des weiteren können die Verbindungen Proliferation und Differenzierung von B-Lymphozyten bewirken.

[0069] Erfindungsgemäße Verbindungen haben auch eine Wirkung auf die erworbene Immunantwort. Beispielsweise wird, obwohl nicht angenommen wird, daß eine direkte Wirkung auf T-Zellen oder eine direkte Induktion von T-Zell-Cytokinen vorliegt, bei Verabreichung der Verbindungen die Produktion des T-Helfer-Typ-1-Cytokins (Th1-Cytokins) IFN- γ indirekt induziert und die Produktion der T-Helfer-Typ-2-Cytokine (Th2-Cytokine) IL-4, IL-5 und IL-13 inhibiert. Aufgrund dieser Wirkung eignen sich die Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Heraufregulierung der Th1-Antwort und/oder die Herabregulierung der Th2-Antwort erwünscht ist. Angesichts der Fähigkeit von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Inhibierung der Th2-Immunantwort wird erwartet, daß die Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung von atopischen Erkrankungen, z.B. atopischer Dermatitis, Asthma, Allergie, allergischer Rhinitis; systemischem Lupus erythematodes; als Impfhilfsstoff für zellvermittelte Immunität und möglicherweise als Behandlung für rezidivierende Pilzerkrankungen und Chlamydia geeignet sind.

[0070] Aufgrund ihrer die Immunantwort modifizierenden Wirkungen sind die Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung verschiedenster Leiden geeignet. Aufgrund ihrer Fähigkeit zur Induktion der Produktion von Cytokinen wie INF- α und/oder TNF- α eignen sich die Verbindungen besonders gut zur Verwendung bei der Behandlung von Viruserkrankungen und Tumoren. Diese immunmodulierende Wirkung legt nahe, daß erfindungsgemäße Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen geeignet sind, wie u.a. Viruserkrankungen einschließlich Feigwarzen; gemeinen Warzen; Sohlenwarzen; Hepatitis B; Hepatitis C; Herpessimplexvirus Typ I und Typ II; Molluscum contagiosum; Variola, insbesondere Variola major; HIV; CMV; VZV; Rhinovirus; Adenovirus; Influenza und Parainfluenza; intraepithelialer Neoplasien, wie zervikaler intraepithelialer Neoplasien; Humanpapillomavirus (HPV) und damit einhergehenden Neoplasien; Pilzerkrankungen, z.B. Candida-, Aspergillus- und Cryptococcenmeningitis; neoplastische Erkrankungen, z.B. Basalzellenkarzinom, Haarzellenleukämie, Kaposi-Sarkom, Nierenzellenkarzinom, Plattenepithelkarzinom, myelogischer Leukämie, multiplem Myelom, Melanom, Non-Hodgkin-Lymphom, kutanem T-Zelllymphom und anderen Krebsarten; parasitischen Erkrankungen, d.h. Pneumocystis carni, Kryptosporidiose, Histoplasmose, Toxoplasmosis, Trypanosominfektion und Leishmaniose; und bakteriellen Infektionen, z.B. Tuberkulose und Mycobacterium avium. Weitere Erkrankungen oder Leiden, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden können, sind u.a. aktinische Keratose; Ekzem; Eosinophilie; essentielle Thrombozythämie; Lepra; multiple Sklerose; Ommen-Syndrom; diskoider Lupus; Bowen-Krankheit; Bowenoide Papulose; Alopecia areata; die Inhibition der Keloidbildung nach Chirurgie und anderen Arten von postchirurgischen Narben. Außerdem könnten diese Verbindungen die Heilung von Wunden einschließlich chronischer Wunden verbessern oder stimulieren. Die Verbindungen können zur Verwendung bei der Behandlung der opportunistischen Infektionen und Tumore, die nach Suppression der zellvermittelten Immunität beispielsweise bei Transplantatpatienten, Krebspatienten und HIV-Patienten auftreten, geeignet sein.

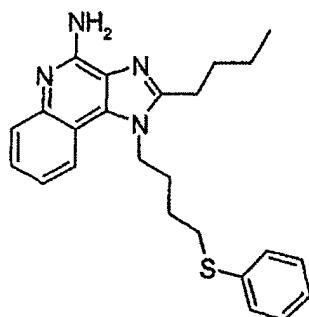
[0071] Eine zur Induktion der Cytokin-Biosynthese, wirksame Menge einer Verbindung ist eine Menge, die dazu ausreicht, einen oder mehrere Zelltypen, wie z.B. Monocyten, Makrophagen, dendritische Zellen und B-Zellen, zur Produktion einer Menge eines oder mehrerer Cytokine, wie beispielsweise IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 und IL-12, die gegenüber dem Hintergrundniveau derartiger Cytokine erhöht ist, zu veranlassen. Die genaue Menge variiert gemäß an sich bekannten Faktoren, jedoch wird erwartet, daß es sich um eine Dosis von etwa 100 ng/kg bis etwa 50 mg/kg und vorzugsweise etwa 10 μ g/kg bis etwa 5 mg/kg handelt. Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Behandlung einer Virusinfektion in einem Tier und ein Verfahren zur Behandlung einer neoplastischen Erkrankung in einem Tier, bei dem man dem Tier eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht. Eine zur Behandlung oder Inhibition einer Virusinfektion wirksame Menge ist eine Menge, die einen Rückgang einer oder mehrerer Manifestationen der Virusinfektion, wie viralen Läsionen, Virusbelastung, Geschwindigkeit der Virusproduktion und Mortalität im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren bewirkt. Die genaue Menge variiert gemäß an sich bekannten Faktoren, jedoch wird erwartet, daß es sich um eine Dosis von etwa 100 ng/kg bis etwa 50 mg/kg und

vorzugsweise etwa 10 µg/kg bis etwa 5 mg/kg handelt. Eine zur Behandlung eines neoplastischen Leidens wirksame Menge ist eine Menge, die eine Verringerung der Tumorgröße oder der Zahl der Tumorfoci bewirkt. Wiederum variiert die genaue Menge gemäß an sich bekannten Faktoren, jedoch wird erwartet, daß es sich um eine Dosis von etwa 100 ng/kg bis etwa 50 mg/kg und vorzugsweise etwa 10 µg/kg bis etwa 5 mg/kg handelt.

[0072] Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert, die lediglich zur Illustration dienen und die Erfindung in keiner Weise einschränken sollen.

Beispiel 1

2-Butyl-1-[4-(phenylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin



Teil A

[0073] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, 4-Chlor-3-nitrochinolin (109,70 g, 525,87 mmol) und Dichlormethan (500 ml) gegeben. Die Lösung wurde mit Triethylamin (79,82 g, 788,81 mmol) und 4-Amino-1-butanol (46,87 g, 525,87 mmol) versetzt, was eine homogene, dunkelgelbe Lösung ergab. Die Reaktion wurde nach 30 Minuten Erhitzen am Rückfluß als vollständig erachtet. Die Lösung wurde abgekühlt und dann zwischen Chloroform und gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid verteilt. Nach Trennung der Schichten wurde die wäßrige Schicht mit Chloroform extrahiert (1×). Die organischen Schichten wurden vereinigt und dann unter verminderter Druck auf konzentriert, was 4-[(3-Nitrochinolin-4-yl)amino]butan-1-ol (104,67 g, 400,60 mmol) in Form eines dunkelgelben Feststoffs ergab. Diese Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Teil B

[0074] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, 4-[(3-Nitrochinolin-4-yl)amino]butan-1-ol (5,0 g, 19,14 mmol), Triethylamin (2,91 g, 28,71 mmol), tert.-Butyldimethylsilylchlorid (3,75 g, 24,9 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (0,10 g) und Chloroform (40 ml) gegeben, was eine dunkelgelbe Lösung ergab. Die Reaktion wurde nach 2 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur als vollständig erachtet. Die Lösung wurde zwischen Essigsäureethylester und gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid verteilt. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck aufkonzentriert, was N-(4-{{[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl}-3-nitrochinolin-4-amin (6,05 g, 16,11 mmol) in Form eines gelbgrünen Feststoffs ergab. Diese Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet. MS (Cl) für $C_{19}H_{29}N_3O_3Si$ m/z 376 (MH^+), 342, 210.

Teil C

[0075] In einen Parr-Behälter wurden N-(4-{{[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl}-3-nitrochinolin-4-amin (6,05 g, 16,11 mmol), 5% Platin auf Kohle (3,0 g) und Toluol (32 ml) gegeben. Der Behälter wurde auf einen Parr-Schüttler gestellt und mit 50 psi (3,5 kg/cm²) Wasserstoff beaufschlagt. Nach einer Stunde Schütteln wurden weiterer Katalysator (3,0 g) und Toluol (15 ml) zugegeben, wonach der Behälter mit 50 psi (3,5 kg/cm²) Wasserstoff beaufschlagt und weiter geschüttelt wurde. Die Reaktion wurde nach einer Stunde als vollständig erachtet. Der Katalysator wurde über Faltenpapier abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit Toluol (50 ml) gewaschen, wonach die Filtrate vereinigt wurden. Durch Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter verminderter Druck wurde N-(4-{{[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl}chinolin-3,4-diamin (5,57 g, 16,11 mmol) in Form eines dunklen Öls erhalten. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Teil D

[0076] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, N-(4-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}butyl)chinolin-3,4-diamin (5,57 g, 16,11 mmol), Orthovaleriansäuretrimethylester (5,23 g, 32,22 mmol) und Toluol (47 ml) gegeben. Der Ansatz wurde am Rückfluß erhitzt, der eine langsame Destillation herbeiführte, die die Entfernung des als Nebenprodukt anfallenden Methanols erleichterte. Die Reaktion wurde nach 15 Stunden am Rückfluß als vollständig erachtet. Dann wurde der Ansatz abgekühlt und unter verminderter Druck von den flüchtigen Bestandteilen befreit, was 2-Butyl-1-(4-{{tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy}butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (4,65 g, 11,30 mmol) in Form eines dicken, dunkelbraunen Öls ergab. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet. MS (CI) für $C_{24}H_{37}N_3OSi$ m/z 412 (MH^+), 298.

Teil E

[0077] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, 2-Butyl-1-(4-{{tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy}butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (4,65 g, 11,30 mmol) und Chloroform (57 ml) gegeben. Nach portionsweiser Zugabe von fester 3-Chlorperbenzoësäure (2,78 g, 12,43 mmol) zu der Lösung über einen Zeitraum von 15 Minuten wurde der Ansatz 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurde weitere 3-Chlorperbenzoësäure (0,5 g, 2,9 mmol) zugegeben, und nach 30 Minuten war der Ausgangsstoff vollständig verbraucht. Die Lösung wurde zwischen Chloroform und wäßrigem gesättigtem Natriumhydrogencarbonat verteilt. Dann wurden die Schichten getrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck auf konzentriert, was 2-Butyl-1-(4-{{tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy}butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (4,83 g, 11,30 mmol) in Form eines dunklen Öls ergab. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Teil F

[0078] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, 2-Butyl-1-(4-{{tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy}butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (11,30 mmol) und wasserfreies Dimethylformamid (57 ml) unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Dann wurde Phosphoroxidchlorid (1,91 g, 12,43 mmol) zu der Reaktionsmischung getropft, was nach vollständiger Zugabe eine homogene Lösung ergab. Die Reaktion wurde nach 1,5 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur als vollständig erachtet, wonach der Ansatz zwischen Dichlormethan und gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat verteilt wurde. Nach Trennung der Schichten wurde der organische Teil mit wäßrigem gesättigtem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck auf konzentriert, was 2-Butyl-4-chlor-1-(4-chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (3,65 g, 10,42 mmol) in Form eines dunkelbraunen Feststoffs ergab. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet. MS (CI) für $C_{18}H_{21}Cl_2N_3$ m/z 350 (MH^+), 314.

Teil G

[0079] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, 2-Butyl-4-chlor-1-(4-chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (1,18 g, 3,37 mmol), Benzolthiol (0,56 g, 5,05 mmol), Triethylamin (0,68 g, 6,74 mmol) und Dimethylformamid (15 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 80°C erhitzt, was eine homogene Lösung ergab, die 2,5 Stunden bei 80°C gehalten wurde. Gemäß HPLC-Analyse war kein Ausgangsstoff mehr vorhanden, und es lag ein 3:1-Gemisch aus 2-Butyl-4-chlor-1-[4-(phenylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin und 2-Butyl-4-(phenylthio)-1-[4-(phenylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin vor. Die Lösung wurde abgekühlt und dann zwischen Essigsäureethylester und gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat verteilt. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck auf konzentriert, was ein 3:1-Gemisch der oben genannten Produkte ergab (1,43 g). Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Teil H

[0080] Ein 3:1-Gemisch aus 2-Butyl-4-chlor-1-[4-(phenylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin und 2-Butyl-4-(phenylthio)-1-[4-(phenylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (1,38 g) und eine Lösung von 7% Ammoniak in Methanol (30 ml) wurden in einer Bombe vereinigt und auf 150°C erhitzt. Die Reaktion wurde nach 5 Stunden als vollständig erachtet. Der nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter verminderter Druck verbleibende Feststoff wurde in Wasser gerührt und mit festem Natriumcarbonat basisch gestellt (pH 10). Die wäßrige

Mischung wurde mit Chloroform extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Schichten wurden mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderterem Druck aufkonzentriert, was einen gelben kristallinen Feststoff ergab. Der Feststoff (0,8 g) wurde in Essigsäureethylester (50 ml) gelöst und zum Rückfluß gebracht. Nach Zusatz von Aktivkohle (0,4 g) wurde die erhaltene Mischung 5 Minuten am Rückfluß erhitzt, wonach die Aktivkohle über Faltenpapier abfiltriert wurde, was eine farblose Lösung ergab. Die Lösung wurde unter verminderterem Druck aufkonzentriert, was einen Feststoff ergab, der aus Essigsäureethylester und Hexangemisch umkristallisiert wurde, was 2-Butyl-1-[4-(phenylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,51 g, 1,25 mmol) in Form von weißen Nadeln, Fp. 118–120°C, ergab.

Analyse. Berechnet für $C_{24}H_{28}N_4S$: %C 71,25; %H, 6,98; %N, 13,85. Gefunden %C 71,12; %H, 6,81; %N, 13,62
 1H -NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,41 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,16–7,30 (m, 6H), δ 6,46 (bs, 2H), δ 4,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), δ 3,02 (t, J = 7,3 Hz, 2H), δ 2,89 (t, J = 7,8 Hz, 2H), δ 1,95 (m, 2H), δ 1,75 (m, 4H), δ 1,43 (Sextett, J = 7,3 Hz, 2H), δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H) MS (Cl) für $C_{24}H_{28}N_4S$ m/z 405 (MH^+), 282, 241

Beispiel 2

2-Butyl-1-[2-(phenylthio)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin-hydrochlorid



Teil A

[0081] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, 2-(4-Amino-2-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethanol (1,0 g, 3,47 mmol), tert.-Butyldimethylsilylchlorid (1,62 g, 10,75 mmol), Triethylamin (1,58 g, 15,62 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (0,1 g) und Chloroform (30 ml) gegeben, was eine heterogene Reaktionsmischung ergab. Die Reaktion wurde nach 2 Stunden Rühren bei 60°C als vollständig erachtet. Die Lösung wurde zwischen Essigsäureethylester und gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid verteilt. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderterem Druck aufkonzentriert, was ein 3:1-Gemisch aus 2-Butyl-1-(2-[(tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin und 2-Butyl-N-[tert.-butyl(dimethyl)silyl]-1-(2-[(tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,79 g) in Form eines dunkelbraunen Öls ergab. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Teil B

[0082] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, ein 3:1-Gemisch aus 2-Butyl-1-(2-[(tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin und 2-Butyl-N-[tert.-butyl(dimethyl)silyl]-1-(2-[(tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,6 g) und eine 1M Lösung von Essigsäure in Dichlormethan (85 ml) gegeben, was eine homogene Lösung ergab. Die Reaktion wurde nach 30 Minuten Rühren bei Umgebungstemperatur als vollständig erachtet. Die Lösung wurde zwischen Chloroform und Kochsalzlösung verteilt. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderterem Druck aufkonzentriert, was ein dunkelbraunes Öl ergab. Die Substanz wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/-Ammoniumhydroxid [14,8M in Wasser] 95/4/1) gereinigt, was 2-Butyl-1-(2-[(tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,24 g, 3,10 mmol) in Form eines farblosen Öls ergab.

Teil C

[0083] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, 2-Butyl-1-(2-{{tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,83 g, 2,06 mmol), Di-tert.-butyldicarbonat (1,79 g, 8,24 mmol), Triethylamin (0,52 g, 5,15 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (0,1 g) und wasserfreies Tetrahydrofuran (21 ml) gegeben. Der Ansatz wurde auf 60°C erhitzt, was eine homogene Lösung ergab, die 2,5 Stunden bei 60°C gehalten wurde, wonach die Reaktion als vollständig erachtet wurde. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (2,27 ml, 2,27 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde nach 30 Minuten Röhren bei Umgebungstemperatur als vollständig erachtet. Die Lösung wurde zwischen Essigsäureethylester und gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck auf konzentriert, was einen hellgelben Feststoff ergab. Die Substanz wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 95/5) gereinigt, was Di(tert.-butyl)-2-butyl-1-(2-hydroxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-ylimidodcarbonat (0,55 g, 1,13 mmol) in Form einer klaren gummiartigen Substanz ergab.

Teil D

[0084] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, Di(tert.-butyl)-2-butyl-1-(2-hydroxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-ylimidodcarbonat (0,55 g, 1,13 mmol) und wasserfreies Dichlormethan (11 ml) gegeben. Die erhaltene homogene Lösung wurde in einem Methanol/Eis-Bad auf -10°C abgekühlt. Die abgekühlte Lösung wurde mit Triethylamin (0,23 g, 2,26 mmol) und Methansulfonylchlorid (0,19 g, 1,70 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde nach 15 Minuten Röhren bei -10°C als vollständig erachtet, wonach der Ansatz zwischen Essigsäureethylester und gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid verteilt wurde. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck auf konzentriert, was 2-[4-[Bis(tert.-butoxycarbonyl)amino]-2-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]ethyl-methansulfonat (0,61 g, 1,08 mmol) in Form eines gummiartigen gelben Feststoffs ergab. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet. MS (Cl) für $C_{27}H_{42}N_4O_7S$ m/z 567 (MH^+), 467, 367, 271.

Teil E

[0085] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, 2-[4-[Bis(tert.-butoxycarbonyl)amino]-2-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]ethyl-methansulfonat (0,61 g, 1,08 mmol), Benzolthiol (0,21 g, 1,88 mmol), Triethylamin (0,25 g, 2,43 mmol) und wasserfreies Dimethylformamid (11 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 80°C erhitzt, was eine dunkelgelbe, homogene Lösung ergab, die 2,5 Stunden bei 80°C gehalten wurde, wonach die Reaktion als vollständig erachtet wurde. Die Lösung wurde abgekühlt und dann zwischen Essigsäureethylester und gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck auf konzentriert, was ein gelbes Öl ergab. Die Substanz wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 95/5) gereinigt, was Di(tert.-butyl)-2-butyl-1-[2-(phenylthio)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-ylimidodcarbonat (0,54 g, 0,93 mmol) in Form eines hellgelben Öls ergab.

MS (Cl) für $Ca_2H_{44}N_4O_4S$ m/z 581 (MH^+), 481, 381, 245.

Teil F

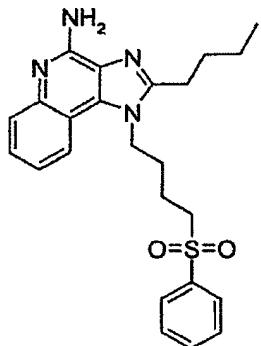
[0086] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, Di(tert.-butyl)-2-butyl-1-[2-(phenylthio)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-ylimidodcarbonat (0,50 g, 0,86 mmol), eine 4M Lösung von Salzsäure in Dioxan (5 ml) und Dichlormethan (5 ml) gegeben. Die Reaktion wurde nach 2 Stunden Röhren bei Umgebungstemperatur als vollständig erachtet. Dann wurden die flüchtigen Bestandteile unter verminderter Druck abgezogen, was einen gebrochenen weißen Feststoff ergab. Die Substanz wurde aus Acetonitril umkristallisiert, was 2-Butyl-1-[2-(phenylthio)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin-hydrochlorid (0,17 g, 1,30 mmol) in Form von lockeren weißen Nadeln, Fp. 237–238°C, ergab. Analyse: Berechnet für $C_{22}H_{28}N_4S \cdot (H_2O)_{1/4} \cdot (HCl)_2$: %C 57,70; %H, 6,71; %N, 12,23. Gefunden: %C 57,62; %H, 6,57; %N, 12,41

1H -NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,81 (bs, 2H), δ 7,22–7,39 (m, 5H), δ 4,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H), δ 3,40 (t, J = 6,8

Hz, 2H), δ 2,75 (m, 6H), δ 1,71 (m, 6H), δ 1,34 (Sextett, $J = 7,3$ Hz, 2H), δ 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)
 MS (Cl) für $C_{22}H_{28}N_4S$ (H_2O)_{1/4} (HCl)₂ m/z 381 (MH^+), 245, 137

Beispiel 3

2-Butyl-1-[4-(phenylsulfonyl)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin



Teil A

[0087] In Analogie zu Beispiel 1 Teil E wurde 2-Butyl-1-(4-{{tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy}butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (16,0 g, 38,87 mmol) zu 2-Butyl-1-(4-{{tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy}butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (16,61 g, 38,87 mmol) oxidiert, welches ohne weitere Reinigung in Form eines hellbraunen Feststoffs isoliert wurde.

Teil B

[0088] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, 2-Butyl-1-(4-{{tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy}butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (16,61 g, 38,87 mmol), eine 14,8M Lösung von Ammoniumhydroxid in Wasser (75 ml) und Chloroform (200 ml) gegeben. Die schnell gerührte Lösung wurde portionsweise mit p-Toluolsulfonylchlorid (8,15 g, 42,76 mmol) versetzt, was eine schwache Exotherme ergab. Die Reaktion wurde nach 10 Minuten Rühren bei Umgebungstemperatur als vollständig erachtet. Die Lösung wurde zwischen Chloroform und wäßrigem gesättigtem Natriumhydrogencarbonat verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck aufkonzentriert, was einen gebrochen weißen Feststoff ergab. Die Substanz wurde mit Ethylether trituriert und abfiltriert, was 2-Butyl-1-(4-{{tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy}butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (9,3 g, 21,80 mmol) in Form eines feinen weißen Pulvers ergab. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Teil C

[0089] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, 2-Butyl-1-(4-{{tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy}butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (9,2 g, 21,56 mmol), eine 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (23,72 ml, 23,72 mmol) und wasserfreies Tetrahydrofuran (100 ml) gegeben, was eine homogene, hellorange gefärbene Lösung ergab. Die Reaktion wurde nach 1 Stunde Rühren bei Umgebungstemperatur als vollständig erachtet. Unter Rühren wurde Wasser (100 ml) zugegeben, was eine schwache Exotherme ergab. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter verminderter Druck abgezogen, bis aus der Lösung ein Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser (20 ml) und Aceton (20 ml) gewaschen, was einen weißen Feststoff ergab. Die Substanz wurde mit Ethylether (50 ml) trituriert und abfiltriert, was 4-(4-Amino-2-butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butan-1-ol (6,12 g, 19,59 mmol) in Form eines feinen weißen Feststoffs, Fp. 184–186°C, ergab.

Analyse. Berechnet für $C_{18}H_{24}N_4O$: %C 69,20; %H, 7,74; %N, 17,93. Gefunden: %C 69,05; %H, 8,02; %N, 18,03

MS (Cl) für $C_{18}H_{24}N_4O$ m/z 313 (MH^+)

Teil D

[0090] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, 4-(4-Amino-2-butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butan-1-ol (7,3 g, 23,37 mmol), Triethylamin (3,55 g, 35,06 mmol) und was-

serfreies Dimethylformamid (93 ml) gegeben. Die gerührte Lösung wurde tropfenweise mit Phosphoroxychlorid (3,94 g, 25,70 mmol) versetzt, was zu einer Exotherme führte und eine dunkelgelbe heterogene Reaktionsmischung ergab. Die Reaktionsmischung wurde auf 60°C erhitzt, was eine homogene Lösung ergab, die 5 Stunden bei 60°C gehalten wurde, wonach der Ausgangsstoff vollständig verbraucht war. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter verminderter Druck abgezogen, was ein dunkelbraunes Öl ergab. Die Substanz wurde zwischen Chloroform und gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat verteilt. Nach Trennung der Schichten wurde die wäßrige Schicht mit Chloroform extrahiert (1×). Die organischen Schichten wurden vereinigt und unter verminderter Druck von den flüchtigen Bestandteilen befreit, was ein 2:1-Gemisch aus N'-[2-Butyl-1-(4-chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-yl]-N,N-dimethylimidoformamid und 2-Butyl-1-(4-chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (7,70 g) in Form eines gebrochen weißen Feststoffs ergab. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

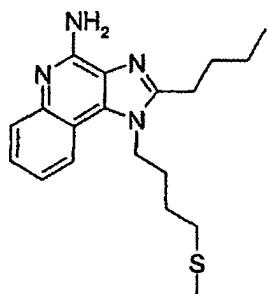
Teil E

[0091] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, ein 2:1-Gemisch aus N'-[2-Butyl-1-(4-chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-yl]-N,N-dimethylimidoformamid und 2-Butyl-1-(4-chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,3 g), Benzolsulfonsäure-Natriumsalz (1,67 g, 10,11 mmol) und wasserfreies Dimethylformamid (15 ml) gegeben. Die erhaltene Lösung wurde auf 100°C erhitzt, was eine homogene Lösung ergab, die 90 Stunden bei 100°C gehalten wurde, wonach die Ausgangsstoffe vollständig verbraucht waren. Die Lösung wurde abgekühlt und dann zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck auf konzentriert, was eine dunkelgelbe gummiartige Substanz ergab. Die Substanz wurde in Methanol (20 ml) und einer 4M Lösung von Salzsäure in Dioxan (3,02 ml, 12,1 mmol) gelöst. Die hellorange Lösung wurde 12 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, wonach die Reaktion als vollständig erachtet wurde. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter verminderter Druck abgezogen, was eine hellgelbe gummiartige Substanz ergab. Die Substanz wurde zwischen Chloroform und gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat verteilt. Nach Trennung der Schichten wurde die wäßrige Schicht mit Chloroform extrahiert (1×). Die organischen Schichten wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck auf konzentriert, was einen hellgelben Feststoff ergab. Die Substanz wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 95/5) gereinigt, was einen gebrochen weißen Feststoff ergab. Der Feststoff (0,63 g) wurde in Essigsäureethylester (50 ml) gelöst und zum Rückfluß gebracht. Nach Zusatz von Aktivkohle (0,6 g) wurde die erhaltene Mischung 5 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Aktivkohle über Faltenpapier abfiltriert, was eine farblose Lösung ergab. Die Lösung wurde unter verminderter Druck aufkonzentriert, was einen Feststoff ergab, der aus Essigsäureethylester und Hexangemisch umkristallisiert wurde, was 2-Butyl-1-[4-(methylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,37 g, 0,85 mmol) in Form eines weißen lockeren Feststoffs, Fp. 179–180°C, ergab. Analyse. Berechnet für C₂₄H₂₈N₄O₂S: %C 66,03; %H, 6,46; %N, 12,83. Gefunden: %C 65,88; %H, 6,49; %N, 12,76. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,82 (m, 2H), δ 7,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), δ 7,62 (m, 3H), δ 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), δ 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 1H), δ 6,45 (bs, 2H), δ 4,51 (t, J = 7,3 Hz, 2H), δ 3,90 (t, J = 7,8 Hz, 2H), δ 2,86 (t, J = 7,6 Hz, 3H), δ 1,69–1,90 (m, 6H), δ 1,43 (Sextett, J = 7,3 Hz, 2H), δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

MS (Cl) für C₂₄H₂₈N₄O₂S m/z 437 (MH⁺), 295

Beispiel 4

2-Butyl-1-[4-(methylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin



Teil A

[0092] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, ein 2:1-Gemisch aus N'-[2-Butyl-1-(4-chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-yl]-N,N-dimethylimidoformamid und 2-Butyl-1-(4-chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (6,17 g), eine 4M Lösung von Salzsäure in Dioxan (21,15 ml, 84,56 mmol) und Methanol (200 ml) gegeben, was eine hellorange Lösung ergab. Die Reaktion wurde nach 43 Stunden Röhren bei Umgebungstemperatur als vollständig erachtet. Der nach dem Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter verminderter Druck verbleibende hellgelbe Feststoff wurde zwischen Chloroform und gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat verteilt. Nach Trennung der Schichten wurde die wäßrige Schicht mit Chloroform extrahiert (1x). Die organischen Schichten wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck auf konzentriert, was 2-Butyl-1-(4-chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (4,65 g, 14,05 mmol) in Form eines gebrochen weißen Feststoffs ergab. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet. MS (Cl) für $C_{18}H_{23}ClN_4$ m/z 331 (MH^+), 295.

Teil B

[0093] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, 2-Butyl-1-(4-chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,5 g, 4,53 mmol), Natriumthiomethoxid (0,48 g, 6,80 mmol) und wasserfreies Dimethylformamid (18 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 60°C erhitzt, was eine homogene Lösung ergab, die 16 Stunden bei 60°C gehalten wurde, wonach der Ausgangsstoff vollständig verbraucht war. Die Lösung wurde abgekühlt und dann zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Schichten wurden mit Chloroform extrahiert (1x). Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck auf konzentriert, was ein dunkelbraunes Öl ergab. Die Substanz wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 90/10) gereinigt, was einen hellgelben Feststoff er gab. Der Feststoff wurde aus Dimethylformamid und Wasser umkristallisiert, was 2-Butyl-1-[4-methylthio]butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,83 g, 2,42 mmol) in Form von hellgelben Nadeln, Fp. 127–130°C, ergab.

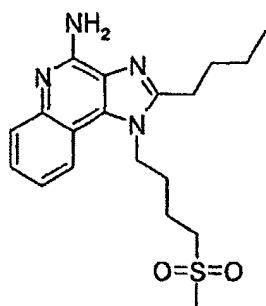
Analyse. Berechnet für $C_{19}H_{26}N_4S$: %C 66,63; %H, 7,65; %N, 16,36. Gefunden: %C 66,68; %H, 7,53; %N, 16,35

1H -NMR 500 MHz, DMSO) δ 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,41 (t, J = 8,3, 1H), δ 7,25 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 6,43 (bs, 2H), δ 4,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), δ 2,92 (t, J = 7,8 Hz, 2H), δ 2,53 (t, J = 7,3 Hz, 2H), δ 2,01 (s, 3H), δ 1,90 (m, 2H), δ 1,80 (p, J = 7,8 Hz, 2H), δ 1,71 (p, J = 7,3 Hz, 2H), δ 1,46 (Sextett, J = 7,3 Hz, 2H), δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

MS (Cl) für $C_{19}H_{26}N_4S$ m/z 343 (MH^+), 295,241

Beispiel 5

2-Butyl-1-[4-(methylsulfonyl)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin



Teil A

[0094] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, 2-Butyl-1-[4-(methylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,2 g, 3,50 mmol) und Chloroform (18 ml) gegeben. Die erhaltene Lösung wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten portionsweise mit fester 3-Chlorperbenzoësäure (1,72 g, 7,71 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde nach 5 Minuten Röhren bei Umgebungstemperatur als vollständig erachtet. Die Lösung wurde zwischen Chloroform und 1%igem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat verteilt. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck auf konzentriert, was einen hellbraunen Feststoff ergab.

Die Substanz wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 90/10) gereinigt, was einen gebrochen weißen Feststoff ergab. Der Feststoff wurde aus Acetonitril und Wasser umkristallisiert, was 2-Butyl-1-[4-(methylsulfonyl)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,61 g, 1,63 mmol) in Form von gebrochen weißen Nadeln, Fp. 164–165°C, ergab.

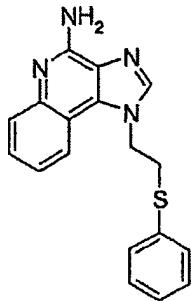
Analyse. Berechnet für $C_{19}H_{26}N_4O_2S$: %C 60,94; %H, 7,00; %N, 14,96. Gefunden: %C 60,71; %H, 6,94; %N, 14,94

1H -NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,3, 1H), δ 7,26 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 6,46 (bs, 2H), δ 4,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), δ 3,21 (t, J = 7,3 Hz, 2H), δ 2,96 (s, 3H), δ 2,93 (t, J = 7,8 Hz, 2H), δ 1,91 (m, 4H), δ 1,81 (p, J = 7,3 Hz, 2H), δ 1,45 (Sextett, J = 7,3 Hz, 2H), δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

MS (Cl) für $C_{19}H_{26}N_4O_2S$ m/z 375 (MH^+), 295

Beispiel 6

1-[2-(Phenylthio)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin



Teil A

[0095] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, 2-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)ethanol (8,46 g, 37,06 mmol) und Thionylchlorid (68,99 g, 57,99 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 80°C erhitzt, was eine heterogene Reaktionsmischung ergab, die 2 Stunden bei 80°C gehalten wurde, wonach der Ausgangsstoff vollständig verbraucht war. Die Lösung wurde abgekühlt und durch Zugabe von Wasser (400 ml) gequencht. Die gerührte Lösung wurde mit festem Natriumcarbonat versetzt, bis ein pH-Wert von 10 erreicht war, wobei aus der Lösung ein Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert, was 1-(2-(Chlorethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (7,86 g, 31,86 mmol) in Form eines gebrochen weißen Feststoffs ergab. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Teil B

[0096] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, 1-(2-(Chlorethyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (2,0 g, 8,11 mmol), Natriumbenzolthiolat (1,79 g, 12,16 mmol) und wasserfreies Dimethylsulfoxid (40 ml) gegeben. Die Reaktion wurde auf 100°C erhitzt, was eine homogene Lösung ergab, die 30 Minuten bei 100°C gehalten wurde, wonach der Ausgangsstoff vollständig verbraucht war. Die heiße Lösung wurde in schnell gerührtes Wasser (300 ml) gegossen, wobei aus der Lösung ein Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert, was einen gebrochen weißen Feststoff ergab. Die Substanz wurde mit Acetonitril titriert und abfiltriert, was 1-[2-(Phenylthio)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (2,08 g, 6,49 mmol) in Form eines gebrochen weißen Pulvers, Fp. 233–235°C, ergab.

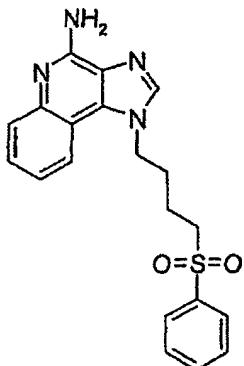
Analyse. Berechnet für $C_{18}H_{16}N_4S$: %C 67,47; %H, 5,03; %N, 17,49. Gefunden: %C 67,20; %H, 4,95; %N, 17,52

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

MS (Cl) für $C_{18}H_{16}N_4S$ m/z 321 (MH^+), 185, 137

Beispiel 7

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



Teil A

[0097] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, N,N-Dibenzyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (20,0 g, 55,04 mmol), Natriumhydrid (3,3 g, 60%ige Dispersion, 82,56 mmol) und wasserfreies Dimethylformamid (275 ml) gegeben. Nach 2 Stunden Rühren der Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur wurde 4-Chlor-1-iodbutan (19,23 g, 88,06 mmol) zugegeben und die erhaltene homogene Lösung 48 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, wonach der Ausgangsstoff verbraucht war. Die Lösung wurde zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck aufkonzentriert, was einen hellgelben Feststoff ergab. Die Substanz wurde aus Essigsäureethylester und Hexangemisch umkristallisiert, was N,N-Dibenzyl-1-(4-chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (20,7 g, 45,49 mmol) in Form von weißen Nadeln ergab. MS (Cl) für $C_{28}H_{27}ClN_4$ m/z 455 (MH^+), 365, 329, 239

Teil B

[0098] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, N,N-Dibenzyl-1-(4-chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (7,0 g, 15,38 mmol), Natriumbenzolthiolat (3,46 g, 26,15 mmol) und wasserfreies Dimethylformamid (77 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 60°C erhitzt, was eine heterogene Mischung ergab, die 4 Stunden bei 60°C gehalten wurde, wonach der Ausgangsstoff vollständig verbraucht war. Die abgekühlte Lösung wurde zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck aufkonzentriert, was ein farbloses Öl ergab. Die Substanz wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Hexangemisch/Essigsäureethylester 80/20) gereinigt, was N,N-Dibenzyl-1-[4-(phenylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (7,5 g, 14,19 mmol) in Form eines farblosen Öls ergab. MS (Cl) für $C_{34}H_{32}N_4S$ m/z 529 (MH^+), 439, 349

Teil C

[0099] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, N,N-Dibenzyl-1-[4-(phenylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (3,64 g, 6,88 mmol) und Chloroform (34 ml) gegeben. Dann wurde die erhaltene Lösung über einen Zeitraum von 5 Minuten portionsweise mit fester 3-Chlorperbenzoësäure (3,39 g, 15,14 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde nach 5 Minuten Rühren bei Umgebungstemperatur als vollständig erachtet. Die Lösung wurde zwischen Chloroform und 1%igem wäßrigem Natriumcarbonat verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck aufkonzentriert, was eine rote gummiartige Substanz ergab. Die Substanz wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan) gereinigt, was N,N-Dibenzyl-1-[4-(phenylsulfonyl)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (2,85 g, 5,08 mmol) in Form einer hellrosafarbenen gummiartigen Substanz ergab. MS (Cl) für $C_{34}H_{32}N_4O_2S$ m/z 561 (MH^+), 471, 381

Teil D

[0100] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, N,N-Dibenzyl-1-[4-(phe-

nylsulfonyl)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,0 g, 1,78 mmol), Trifluormethansulfonsäure (2,68 g, 17,83 mmol) und wasserfreies Dichlormethan (14 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde nach 24 Stunden Röhren bei Umgebungstemperatur als vollständig erachtet. Die Lösung wurde zwischen Chloroform und überschüssigem wäßrigem Natriumhydroxid (20%ig) verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit Chloroform extrahiert (3×). Die organischen Schichten wurden vereinigt und dann unter verminderter Druck aufkonzentriert, was einen hellbraunen Feststoff ergab. Die Substanz wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 90/10) gereinigt, was ein feines weißes Pulver ergab, das aus Acetonitril umkristallisiert wurde, was 1-[4-(Phenylsulfonyl)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,32 g, 0,84 mmol) in Form von weißen Nadeln, Fp. 175–177°C, ergab.

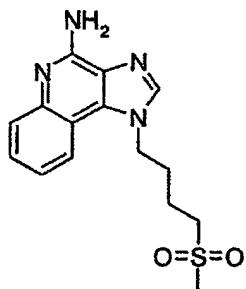
Analyse. Berechnet für $C_{20}H_{20}N_4O_2S$: %C 63,14; %H, 5,30; %N, 14,73. Gefunden: %C 63,14; %H, 5,24; %N, 14,77

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

MS (Cl) für $C_{20}H_{20}N_4O_2S$ m/z 381 (MH^+), 239

Beispiel 8

1-[4-(Methylsulfonyl)butyl]-1H-imidazo[4,-c]chinolin-4-amin



Teil A

[0101] In Analogie zu Beispiel 7 Teil B wurde N,N-Dibenzyl-1-(4-chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (5,0 g, 10,99 mmol) mit Natriumthiomethoxid (1,16 g, 16,48 mmol) in N,N-Dibenzyl-1-[4-(methylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin umgewandelt. Die Substanz wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Hexangemisch/Essigsäureethylester 80/20) gereinigt, was das Produkt (4,91 g, 10,52 mmol) in Form eines farblosen Öls ergab. MS (Cl) für $C_{29}H_{30}N_4S$ m/z 467 (MH^+), 377, 287, 185

Teil B

[0102] In Analogie zu Beispiel 7 Teil C wurde N,N-Dibenzyl-1-[4-(methylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (4,91 g, 10,52 mmol) zu N,N-Dibenzyl-1-[4-(methylsulfonyl)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin oxidiert, was mittels Chromatographie an Kieselgel (Hexangemisch/Essigsäureethylester 80/20) gereinigt wurde, was das Produkt (4,53 g, 9,08 mmol) in Form eines hellorangefarbenen Feststoffs ergab. MS (Cl) für $C_{29}H_{30}N_4O_2S$ m/z 499 (MH^+), 409, 319

Teil C

[0103] In Analogie zu Beispiel 7 Teil D wurde N,N-Dibenzyl-1-[4-(methylsulfonyl)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (4,53 g, 9,08 mmol) in 1-[4-(Methylsulfonyl)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin umgewandelt. Die Substanz wurde aus Methanol und Wasser umkristallisiert, was die Titelverbindung (1,33 g, 4,18 mmol) in Form von weißen Nadeln, Fp. 203–204°C, ergab.

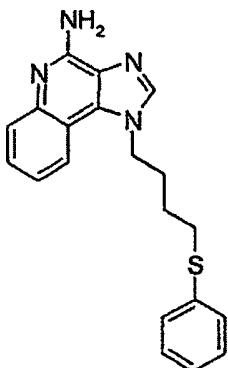
Analyse. Berechnet für $C_{15}H_{18}N_4O_2S$: %C 56,58; %H, 5,70; %N, 17,60. Gefunden: %C 56,33; %H, 5,63; %N, 17,41

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

MS (Cl) für $C_{15}H_{18}N_4O_2S$ m/z 319 (MH^+), 239

Beispiel 9

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



Teil A

[0104] In Analogie zu Beispiel 1 Teil D wurde N-(4-{{[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl)chinolin-3,4-diamin (101,21 g, 292,90 mmol) mit Orthoameisensäuretriethylester (65,11 g, 439,35 mmol) zu 1-(4-{{[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl)1H-imidazo[4,5-c]chinolin cyclisiert. Das Produkt (75,0 g, 210,93 mmol) wurde in Form eines braunen Öls isoliert und ohne weitere Reinigung verwendet.

Teil B

[0105] In Analogie zu Beispiel 1 Teil E wurde 1-(4-{{[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (42,2 g, 118,69 mmol) zu 1-(4-{{[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (44,10 g, 118,69 mmol) oxidiert, das ohne weitere Reinigung in Form eines hellbraunen Feststoffs isoliert wurde.

Teil C

[0106] In Analogie zu Beispiel 3 Teil B wurde 1-(4-{{[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (44,10 g, 118,69 mmol) zu 1-(4-{{[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin aminiert. Die Substanz wurde mit Ethylether trituriert und abfiltriert, was das Produkt (21,54 g, 58,12 mmol) in Form eines hellbraunen Feststoffs ergab, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Teil D

[0107] In Analogie zu Beispiel 3 Teil C wurde 1-(4-{{[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (21,5 g, 58,02 mmol) in 4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butan-1-ol umgewandelt. Die Substanz wurde mit kaltem Methanol (0°C) trituriert und abfiltriert, was das Produkt (13,92 g, 54,30 mmol) er gab, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. MS (Cl) für $C_{14}H_{16}N_4O$ m/z (MH $^+$), 185

Teil E

[0108] In Analogie zu Beispiel 6 Teil A wurde 4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)butan-1-ol (5,0 g, 19,51 mmol) zu 1-(4-Chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (4,92 g, 17,91 mmol) chloriert, das ohne weitere Reinigung in Form eines gebrochen weißen Feststoffs isoliert wurde.

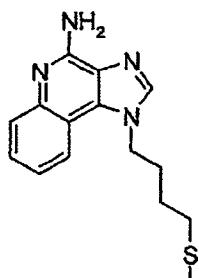
Teil F

[0109] In Analogie zu Beispiel 6 Teil B, jedoch unter Senkung der Reaktionstemperatur auf 80°C, wurde 1-(4-Chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,5 g, 5,46 mmol) in 1-[4-(Phenylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin umgewandelt. Der erhaltene Feststoff (1,53 g) wurde in Acetonitril (90 ml) gelöst und zum Rückfluß gebracht. Nach Zusatz von Aktivkohle (0,9 g) wurde die erhaltene Mischung 5 Minuten am Rückfluß erhitzt, wonach die Aktivkohle über Faltenpapier abfiltriert wurde, was eine farblose Lösung ergab. Die Titelverbindung (0,86 g, 2,47 mmol) wurde in Form von weißen Nadeln, Fp. 158–160°C, isoliert. Analyse. Berechnet für $C_{20}H_{20}N_4S$: %C 68,94; %H, 5,79; %N, 16,08. Gefunden: %C 68,70; %H, 5,74; %N, 16,08

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,18 (s, 1H), δ 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,26 (m, 5H), δ 7,14–7,19 (m, 1H), δ 6,60 (bs, 2H), δ 4,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H), δ 3,00 (t, J = 7,3 Hz, 2H), δ 2,00 (m, 2H), δ 1,61 (m, 2H)
 MS (Cl) für C₂₀H₂₀N₄S m/z 349 (MH⁺), 185

Beispiel 10

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



Teil A

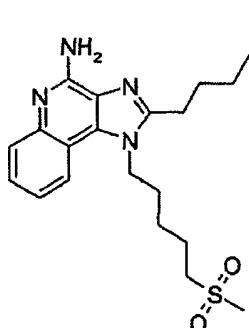
[0110] In Analogie zu Beispiel 6 Teil B, aber unter Senkung der Reaktionstemperatur auf 80°C, wurde 1-(4-Chlorbutyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,5 g, 5,46 mmol) mit Natriumthiomethoxid (0,88 g, 12,56 mmol) anstelle von Natriumbenzolthiolat in 1-[4-(Methylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin umgewandelt. Der erhaltene Feststoff (1,26 g) wurde in Acetonitril (40 ml) gelöst und zum Rückfluß gebracht. Nach Zusatz von Aktivkohle (0,7 g) wurde die erhaltene Mischung 5 Minuten am Rückfluß erhitzt, wonach die Aktivkohle über Faltenpapier abfiltriert wurde, was eine farblose Lösung ergab. Die Lösung wurde unter verminderter Druck auf konzentriert, was einen Feststoff ergab, der aus Acetonitril umkristallisiert wurde. Die Titelverbindung (0,66 g, 2,30 mmol) wurde in Form von weißen Nadeln, Fp. 163–164°C, isoliert.

Analyse. Berechnet für C₁₅H₁₈N₄S: %C 62,91; %H, 6,34; %N, 19,56. Gefunden: %C 62,70; %H, 6,19; %N, 19,45

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,21 (s, 1H), δ 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,26 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 6,59 (bs, 2H), δ 4,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), δ 2,50 (t, J = 6,8 Hz, 2H), δ 1,99 (s, 3H), δ 1,95 (p, J = 7,3 Hz, 2H), δ 1,59 (p, J = 7,3 Hz, 2H)
 MS (Cl) für C₁₅H₁₈N₄S m/z 287 (MH⁺), 185

Beispiel 11

2-Butyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin



Teil A

[0111] In Analogie zu Beispiel 1 Teil A wurde 4-Chlor-3-nitrochinolin (107,7 g, 525,87 mmol) unter Verwendung von 5-Amino-1-pentanol (79,82 g, 788,81 mmol) anstelle von 4-Aminobutanol in 5-[(3-Nitrochinolin-4-yl)amino]pentan-1-ol umgewandelt. Das Produkt (117,22 g, 425,77 mmol) wurde ohne weitere Reinigung in Form eines dunkelgelben Feststoffs verwendet. MS (Cl) für C₁₄H₁₇N₃O₃ m/z 276 (MH⁺), 224

Teil B

[0112] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, 5-[(3-Nitrochinino-

lin-4-yl)amino]pentan-1-ol (5,0 g, 18,16 mmol) und Thionylchlorid (40,78 g, 0,34 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 80°C erhitzt, was eine homogene Lösung ergab, die 1 Stunde bei 80°C gehalten wurde, wonach der Ausgangsstoff vollständig verbraucht war. Das nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter verminderter Druck verbleibende Öl wurde in Wasser gerührt und mit festem Natriumcarbonat basisch gestellt (pH 10). Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, was N-(5-Chlorpentyl)-3-nitrochinolin-4-amin (4,80 g, 16,34 mmol) ergab, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Teil C

[0113] In Analogie zu Beispiel 6 Teil B, jedoch unter Senkung der Reaktionstemperatur auf 80°C, wurde N-(5-Chlorpentyl)-3-nitrochinolin-4-amin (4,75 g, 16,17 mmol) mit Natriumthiomethoxid (1,43 g, 19,40 mmol) anstelle von Natriumbenzolthiolat in N-[5-(Methylthio)pentyl]-3-nitrochinolin-4-amin umgewandelt. Das Produkt (3,28 g, 10,74 mmol) wurde ohne weitere Reinigung in Form eines hellgelben Feststoffs isoliert. MS (Cl) für $C_{15}H_{19}N_3O_2S$ m/z 306 (MH^+), 272, 117

Teil D

[0114] In Analogie zu Beispiel 1 Teil C wurde N-[5-(Methylthio)pentyl]-3-nitrochinolin-4-amin (3,20 g, 10,48 mmol) zu N⁴-[5-(Methylthio)pentyl]chinolin-3,4-diamin (2,89 g, 10,48 mmol) reduziert, das ohne weitere Reinigung in Form eines braunen Öls isoliert wurde.

Teil E

[0115] In Analogie zu Beispiel 1 Teil D wurde N⁴-[5-(Methylthio)pentyl]chinolin-3,4-diamin (2,89 g, 10,48 mmol) zu 2-Butyl-1-[5-(methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin cyclisiert. Die Substanz wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Essigsäureethylester) gereinigt, was das Produkt (2,10 g, 6,15 mmol) in Form eines hellbraunen Öls ergab.

Teil F

[0116] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, 2-Butyl-1-[5-(methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (2,1 g, 6,15 mmol) und Chloroform (31 ml) gegeben. Die Lösung wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten portionsweise mit fester 3-Chlorperbenzoësäure (4,41 g, 19,68 mmol) versetzt, wonach der Ansatz 30 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt wurde, wonach der Ausgangsstoff vollständig verbraucht war. Die Lösung wurde zwischen Chloroform und gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck aufkonzentriert, was 2-Butyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (2,40 g, 6,15 mmol) in Form eines hellbraunen Feststoffs ergab. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Teil G

[0117] In Analogie zu Beispiel 3 Teil B wurde 2-Butyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (2,40 g, 6,15 mmol) zu 2-Butyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin aminiert. Der erhaltene Feststoff (2,24 g) wurde in Acetonitril (40 ml) gelöst und zum Rückfluß gebracht. Nach Zusatz von Aktivkohle (1 g) wurde die erhaltene Mischung 5 Minuten am Rückfluß erhitzt, wonach die Aktivkohle über Faltenpapier abfiltriert wurde, was eine hellbraune Lösung ergab. Nach Abkühlen wurde 2-Butyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,90 g, 2,32 mmol) in Form von weißen Nadeln, Fp. 173–175°C, isoliert.

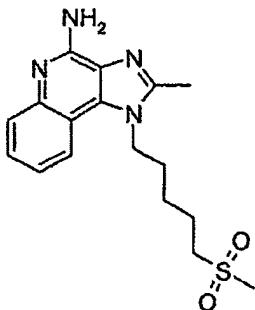
Analyse. Berechnet für $C_{20}H_{28}N_4O_2S$: %C 61,83; %H, 7,26; %N, 14,42. Gefunden: %C 61,58; %H, 7,27; %N, 14,36

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,41 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,26 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 6,45 (bs, 2H), δ 4,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H), δ 3,10 (t, J = 7,8 Hz, 2H), δ 2,92 (t, J = 7,3 Hz, 2H), δ 1,76 (m, 6H), δ 1,54 (m, 2H), δ (Sextett, J = 7,3 Hz, 2H), δ 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

MS (Cl) für $C_{20}H_{28}N_4O_2S$ m/z 389 (MH^+)

Beispiel 12

2-Methyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin



Teil A

[0118] In Analogie zu Beispiel 1 Teil D wurde N⁴-[5-(Methylthio)pentyl]chinolin-3,4-diamin (4,53 g, 16,37 mmol) unter Verwendung von 1,1,1-Trimethoxyethan (2,95 g, 24,6 mmol) und Pyridinhydrochlorid (0,1 g) zu 2-Methyl-1-[5-(methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin cyclisiert. Die Substanz wurde mit Ethylether trituriert und abfiltriert, was das Produkt (3,78 g, 12,62 mmol) in Form eines hellbraunen Feststoffs ergab, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Teil B

[0119] In Analogie zu Beispiel 11 Teil F wurde 2-Methyl-1-[5-(methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (3,78 g, 12,62 mmol) zu 2-Methyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (4,38 g, 12,62 mmol) oxidiert, das als hellbrauner Feststoff isoliert und ohne Reinigung verwendet wurde.

Teil C

[0120] In Analogie zu Beispiel 3 Teil B wurde 2-Methyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (4,38 g, 12,62 mmol) zu 2-Methyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin aminiert. Der erhaltene Feststoff wurde mit Acetonitril trituriert und abfiltriert, was die Titelverbindung (0,8 g, 2,31 mmol) in Form eines gebrochen weißen Feststoffs, Fp. 235–240°C, ergab.

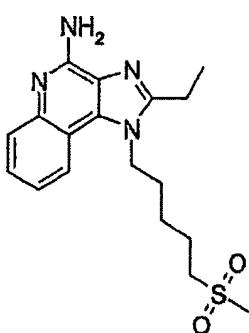
Analyse. Berechnet für C₁₇H₂₂N₄O₂S: %C 58,94; %H, 6,40; %N, 16,17. Gefunden: %C 58,77; %H, 6,34; %N, 16,39

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,41 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,25 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 6,49 (bs, 2H), δ 4,50 (t, J = 7,3 Hz, 2H), δ 3,12 (t, J = 7,8 Hz, 2H), δ 2,92 (s, 3H), δ 2,61 (s, 3H), δ 1,86 (m, 2H), δ 1,74 (m, 2H), δ 1,53 (m, 2H)

MS (Cl) für C₁₇H₂₂N₄O₂S m/z 347 (MH⁺), 267

Beispiel 13

2-Ethyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin



Teil A

[0121] In Analogie zu Beispiel 1 Teil D wurde N⁴-[5-(Methylthio)pentyl]chinolin-3,4-diamin (4,53 g, 16,37 mmol) unter Verwendung von Orthopropionsäuretriethylester (4,3 g, 24,56 mmol) und Pyridinhydrochlorid (0,1

g) zu 2-Ethyl-1-[5-(methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin cyclisiert. Die Substanz wurde mit Ethylether trituriert und abfiltriert, was das Produkt (3,25 g, 10,37 mmol) in Form eines gebrochen weißen Pulvers ergab, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Teil B

[0122] In Analogie zu Beispiel 11 Teil F wurde 2-Ethyl-1-[5-(methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (3,25 g, 10,37 mmol) zu 2-Ethyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (3,75 g, 10,37 mmol) oxidiert, das in Form eines hellbraunen Feststoffs isoliert und ohne Reinigung verwendet wurde.

Teil C

[0123] In Analogie zu Beispiel 3 Teil B wurde 2-Ethyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (3,75 g, 10,37 mmol) zu 2-Ethyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin aminiert. Der erhaltene Feststoff wurde nacheinander aus Ethanol und Acetonitril umkristallisiert, was die Titelverbindung (1,4 g, 3,88 mmol) in Form von gebrochen weißen Nadeln, Fp. 189–191°C, ergab.

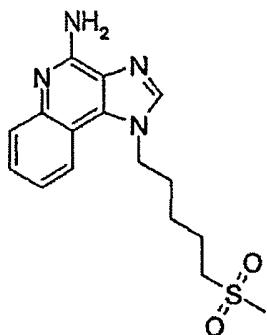
Analyse. Berechnet für $C_{18}H_{24}N_4O_2S$: %C 59,98; %H, 6,71; %N, 15,54. Gefunden: %C 59,71; %H, 6,68; %N, 15,64

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

MS (Cl) für $C_{18}H_{24}N_4O_2S$ m/z 361 (MH^+), 281

Beispiel 14

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



Teil A

[0124] In Analogie zu Beispiel 1 Teil D wurde N^4 -[5-(Methylthio)pentyl]chinolin-3,4-diamin (4,53 g, 16,37 mmol) unter Verwendung von Orthoameisensäuretriethylester (3,64 g, 24,56 mmol) und Pyridinhydrochlorid (0,1 g) zu 1-[5-(Methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin cyclisiert. Das Produkt (4,05 g, 14,19 mmol) wurde in Form eines braunen Öls isoliert und ohne weitere Reinigung verwendet.

Teil B

[0125] In Analogie zu Beispiel 11 Teil F wurde 1-[5-(Methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (4,05 g, 14,19 mmol) zu 1-[5-(Methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (4,73 g, 14,19 mmol) oxidiert, das in Form eines hellbraunen Feststoffs isoliert und ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Teil C

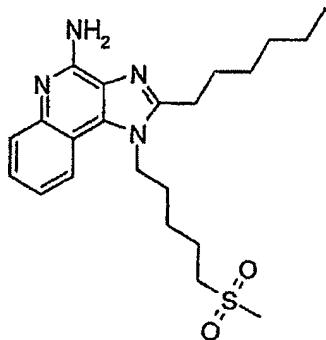
[0126] In Analogie zu Beispiel 3 Teil B wurde 1-[5-(Methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (4,73 g, 14,19 mmol) zu 1-[5-(Methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin aminiert. Die Substanz wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 95/5) gereinigt, was einen hellgelben Feststoff ergab. Der Feststoff wurde aus Dimethylformamid umkristallisiert, was die Titelverbindung (0,43 g, 1,29 mmol) in Form eines hellgelben, kernigen Feststoffs, Fp. 199–201°C, ergab.

Analyse. Berechnet für $C_{16}H_{20}N_4O_2S$: %C 57,81; %H, 6,06; %N, 16,85. Gefunden: %C 57,01; %H, 6,06; %N, 16,70

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H), δ 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,44 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,27 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 6,57 (bs, 2H), δ 4,61 (t, J = 6,8 Hz, 2H), δ 3,09 (t, J = 7,8 Hz, 2H), δ 2,92 (s, 3H), δ 1,91 (p, J = 7,6 Hz, 2H), δ 1,73 (m, 2H), δ 1,45 (m, 2H)
 MS (Cl) für C₁₆H₂₀N₄O₂S m/z 333 (MH⁺)

Beispiel 15

2-Hexyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin



Teil A

[0127] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, N⁴-[5-(Methylthio)pentyl]chinolin-3,4-diamin (3,17 g, 11,46 mmol) und wasserfreies Pyridin (46 ml) gegeben. Die erhaltene homogene Lösung wurde in einem Eis/Wasser-Bad auf 0°C abgekühlt. Die abgekühlte Lösung wurde mit unverdünntem Heptanoylchlorid (1,87 g, 12,61 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde nach 1 Stunde Röhren bei Umgebungstemperatur als vollständig erachtet. Das nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter verminderter Druck verbleibende Öl wurde zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck aufkonzentriert, was N-(4-{[5-Methylthio)pentyl]amino}chinolin-3-yl)heptanamid (4,44 g, 11,46 mmol) ergab, das in Form eines braunen Öls isoliert und ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Teil B

[0128] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, N-(4-{[5-(Methylthio)pentyl]amino}chinolin-3-yl)heptanamid (4,44 g, 11,46 mmol), Pyridinhydrochlorid (0,13 g, 1,15 mmol) und wasserfreies Pyridin (50 ml) gegeben. Die Reaktion wurde nach 1,5 Stunden Röhren am Rückfluß als vollständig erachtet. Die Lösung wurde abgekühlt und zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck aufkonzentriert, was 2-Hexyl-1-[5-Methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (4,0 g, 10,82 mmol) in Form eines braunen Öls ergab, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Teil C

[0129] In Analogie zu Beispiel 11 Teil F wurde 2-Hexyl-1-[5-(methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (4,0 g, 10,82 mmol) zu 2-Hexyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (4,52 g, 10,82 mmol) oxidiert, das in Form eines hellbraunen Feststoffs isoliert und ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Teil D

[0130] In Analogie zu Beispiel 3 Teil B wurde 2-Hexyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (4,0 g, 10,82 mmol) zu 2-Hexyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin aminiert. Die Substanz wurde aus Acetonitril umkristallisiert, was die Titelverbindung (2,25 g, 5,40 mmol) in Form von gebrochen weißen Nadeln, Fp. 168–171°C, ergab.

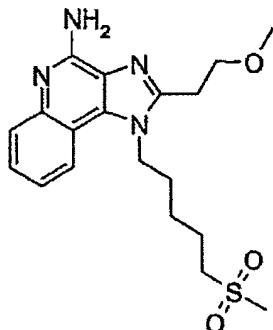
Analyse. Berechnet für C₂₂H₃₂N₄O₂S: %C 63,43; %H, 7,74; %N, 13,45. Gefunden: %C 63,06; %H, 7,66; %N, 13,81

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,42 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,26 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 6,51 (bs, 2H), δ 4,51 (t, J = 7,3 Hz, 2H), δ 3,10 (t, J = 7,8 Hz, 2H), δ 2,93 (s, 3H), δ

2,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), δ 1,71–1,87 (m, 6H), δ 1,54 (m, 2H), δ 1,44 (m, 2H), δ 1,33 (m, 4H), δ 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)
 MS (Cl) für $C_{22}H_{32}N_4O_2S$ m/z 417 (MH^+), 337

Beispiel 16

2-(2-Methoxyethyl)-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin



Teil A

[0131] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetrührstab, N^4 -[5-(Methylthio)pentyl]chinolin-3,4-diamin (3,56 g, 12,93 mmol) und wasserfreies Pyridin (52 ml) gegeben. Die erhaltene homogene Lösung wurde in einem Eis/Wasser-Bad auf 0°C abgekühlt. Die abgekühlte Lösung wurde mit unverdünntem 3-Methoxypropionylchlorid (2,74 g, 22,36 mmol) versetzt. Nach Zugabe des Säurechlorids wurde der Ansatz 14 Stunden zum Rückfluß erhitzt, wonach das acylierte Zwischenprodukt vollständig verbraucht war. Die Lösung wurde abgekühlt und dann zwischen Chloroform und gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck auf konzentriert, was 2-(2-Methoxyethyl)-1-[5-(methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinol in (3,0 g, 8,73 mmol) er gab, das in Form eines hellbraunen Öls isoliert und ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Teil B

[0132] In Analogie zu Beispiel 11 Teil F wurde 2-(2-Methoxyethyl)-1-[5-methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (3,0 g, 8,73 mmol) zu 2-(2-Methoxyethyl)-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (3,41 g, 8,73 mmol) oxidiert, das in Form eines hellbraunen Feststoffs isoliert und ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Teil C

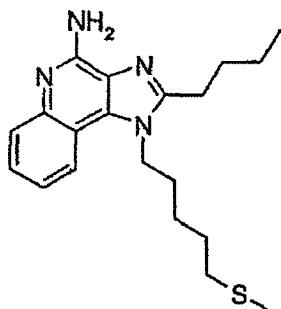
[0133] In Analogie zu Beispiel 3 Teil B wurde 2-(2-Methoxyethyl)-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (3,41 g, 8,73 mmol) zu 2-(2-Methoxyethyl)-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin aminiert. Der erhaltene Feststoff wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 95/5) gereinigt, was einen gummiartigen Feststoff ergab. Der Feststoff wurde aus Acetonitril umkristallisiert, was die Titelverbindung (0,54 g, 1,38 mmol) in Form eines gebrochen weißen Pulvers, Fp. 158–160°C, ergab.

Analyse. Berechnet für $C_{19}H_{26}N_4O_3S$: %C 58,44; %H, 6,71; %N, 14,35. Gefunden: %C 58,24; %H, 6,76; %N, 14,80

1H -NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), δ 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), δ 7,42 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), δ 7,26 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), δ 6,50 (bs, 2H), δ 4,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), δ 3,83 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), δ 3,30 (s, 3H), δ 3,19 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), δ 3,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), δ 2,93 (s, 3H), δ 1,85 (m, 2H), δ 1,76 (m, 2H), δ 1,57 (m, 2H)
 MS (Cl) für $C_{19}H_{26}N_4O_2S$ m/z 391 (MH^+), 359

Beispiel 17

2-Butyl-1-[5-(methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin



Teil A

[0134] In Analogie zu Beispiel 1 Teil C wurde N-(5-Chlorpentyl)-3-nitrochinolin-4-amin (2,0 g, 6,80 mmol) zu N⁴-(5-Chlorpentyl)chinolin-3,4-diamin (1,79 g, 6,80 mmol) reduziert, das in Form eines braunen Öls isoliert und ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Teil B

[0135] In Analogie zu Beispiel 1 Teil D wurde N⁴-(5-Chlorpentyl)chinolin-3,4-diamin (1,79 g, 6,80 mmol) unter Verwendung von Orthovaleriansäuretrimethylester (2,55 g, 15,72 mmol) und Pyridinhydrochlorid (0,079 g) zu 2-Butyl-1-(5-chlorpentyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin cyclisiert. Das Produkt (1,95 g, 5,91 mmol) wurde in Form eines gebrochen weißen Feststoffs isoliert und ohne weitere Reinigung verwendet.

Teil C

[0136] In Analogie zu Beispiel 1 Teil E wurde 2-Butyl-1-(5-chlorpentyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin (1,95 g, 5,91 mmol) zu 2-Butyl-1-(5-chlorpentyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (2,04 g, 5,91 mmol) oxidiert, das in Form eines hellbraunen Feststoffs isoliert und ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Teil D

[0137] In Analogie zu Beispiel 3 Teil B wurde 2-Butyl-1-(5-chlorpentyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (2,04 g, 5,91 mmol) zu 2-Butyl-1-(5-chlorpentyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin aminiert. Der erhaltene Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert, was das Produkt (0,85 g, 2,46 mmol) in Form eines feinen weißen Pulvers, Fp. 144–146°C, ergab.

Analyse. Berechnet für C₁₉H₂₅CIN₄: %C 66,17; %H, 7,31; %N, 16,24. Gefunden: %C 66,44; %H, 7,55; %N, 16,29

MS (CI) für C₁₉H₂₅CIN₄ m/z 345 (MH⁺), 309

Teil E

[0138] In Analogie zu Beispiel 6 Teil B, jedoch unter Senkung der Reaktionstemperatur auf 80°C, wurde 2-Butyl-1-(5-chlorpentyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (2,0 g, 5,80 mmol) unter Verwendung von Natriumthiomethoxid (0,68 g, 8,70 mmol) anstelle von Natriumbenzolthiolat in 2-Butyl-1-[5-(methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin umgewandelt. Der erhaltene Feststoff wurde zwischen Chloroform und gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter vermindertem Druck auf konzentriert, was einen weißen Feststoff ergab. Die Substanz wurde aus Acetonitril umkristallisiert, was die Titelverbindung (1,91 g, 5,36 mmol) in Form eines feinen weißen Feststoffs, Fp. 112–114°C, ergab.

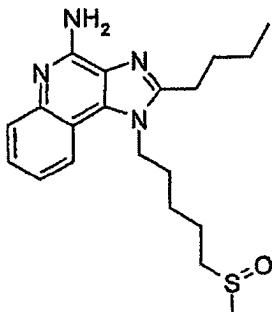
Analyse. Berechnet für C₂₀H₂₈N₄S: %C 67,38; %H, 7,92; %N, 15,71. Gefunden: %C 67,26; %H, 8,08; %N, 15,74

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

MS (CI) für C₂₀H₂₈N₄S m/z 357 (MH⁺), 309

Beispiel 18

2-Butyl-1-[5-(methylsulfinyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin



[0139] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, 2-Butyl-1-[5-(methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,0 g, 2,80 mmol) und Chloroform (14 ml) gegeben. Nach portionsweiser Zugabe von fester 3-Chlorbenzoësäure (0,69 g, 3,09 mmol) über einen Zeitraum von 5 Minuten wurde der Ansatz 20 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt, wonach der Ausgangsstoff vollständig verbraucht war. Die Lösung wurde zwischen Chloroform und gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck aufkonzentriert, was einen gebrochen weißen Feststoff ergab, bei dem es sich gemäß $^1\text{H-NMR}$ um das 3-Chlorbenzoësäuresalz des gewünschten Produkts handelte. Der Feststoff wurde in Wasser gerührt und dann durch Zugabe von festem Natriumcarbonat basisch gestellt (pH 10). Die erhaltene freie Base wurde abfiltriert, was einen weißen Feststoff ergab, der aus Acetonitril umkristallisiert wurde, was 2-Butyl-1-[5-(methylsulfinyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (0,40 g, 1,07 mmol) in Form eines weißen Pulvers, Fp. 119–121°C, ergab.

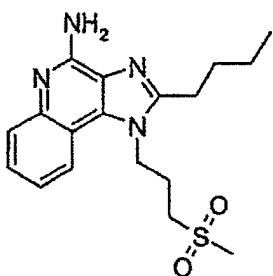
Analyse. Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS} (\text{H}_2\text{O})_1$: %C 61,51; %H, 7,74; %N, 14,35. Gefunden: %C 61,64; %H, 7,82; %N, 14,32

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

MS (CI) für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS} (\text{H}_2\text{O})_1$ m/z 373 (MH^+), 309, 253

Beispiel 19

2-Butyl-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin



Teil A

[0140] In einen Rundkolben wurden ein Magnetrührstab, 3-[(3-Nitrochinolin-4-yl)amino]propan-1-ol (20,75 g, 83,93 mmol), Thionylchlorid (15,0 g, 125,89 mmol) und Dichlormethan (420 ml) gegeben. Die leuchtend gelbe homogene Lösung wurde 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, wonach der Ausgangsstoff vollständig verbraucht war. Der nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter verminderter Druck verbleibende Feststoff wurde in Wasser (400 ml) gerührt und mit festem Natriumcarbonat basisch gestellt (pH 10). Ein leuchtend gelber Feststoff wurde abfiltriert, was N-(3-Chlorpropyl)-3-nitrochinolin-4-amin (21,63 g, 81,41 mmol) ergab, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Teil B

[0141] In Analogie zu Beispiel 1 Teil C wurde N-(3-Chlorpropyl)-3-nitrochinolin-4-amin (10,0 g, 37,63 mmol) zu N⁴-(3-Chlorpropyl)chinolin-3,4-diamin (8,87 g, 37,63 mmol) reduziert, das in Form eines braunen Öls isoliert und ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Teil C

[0142] In Analogie zu Beispiel 1 Teil D wurde N⁴-(3-Chlorpropyl)chinolin-3,4-diamin (8,87 g, 37,63 mmol) unter Verwendung von Orthovaleriansäuretrimethylester (7,33 g, 45,16 mmol) und Pyridinhydrochlorid (0,43 g) zu 2-Butyl-1-(3-chlorpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin cyclisiert. Der erhaltene Feststoff wurde mit Ethylether trituriert und abfiltriert, was das Produkt (9,00 g, 29,82 mmol) in Form eines gebrochen weißen Feststoffs ergab. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Teil D

[0143] In Analogie zu Beispiel 1 Teil E wurde 2-Butyl-1-(3-chlorpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (9,0 g, 29,82 mmol) zu 2-Butyl-1-(3-chlorpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (9,48 g, 29,82 mmol) oxidiert, das in Form eines hellbraunen Feststoffs isoliert und ohne Reinigung verwendet wurde.

Teil E

[0144] In Analogie zu Beispiel 3 Teil B wurde 2-Butyl-1-(3-chlorpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-5N-oxid (9,48 g, 29,82 mmol) zu 2-Butyl-1-(3-chlorpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin aminiert. Der erhaltene Feststoff wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 95/5) gereinigt, was das Produkt (6,4 g, 20,20 mmol) in Form eines hellbraunen Feststoffs ergab.

Teil F

[0145] In Analogie zu Beispiel 6 Teil B, jedoch unter Senkung der Reaktionstemperatur auf 80°C, wurde 2-Butyl-1-(3-chlorpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (2,0 g, 6,31 mmol) mit Natriumthiomethoxid (0,74 g, 9,47 mmol) anstelle von Natriumbenzolthiolat in 2-Butyl-1-[3-methylthio)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin umgewandelt. Der erhaltene Feststoff wurde zwischen Chloroform und gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck aufkonzentriert, was die Titelverbindung (2,0 g, 6,09 mmol) in Form eines feinen weißen Feststoffs ergab. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Teil G

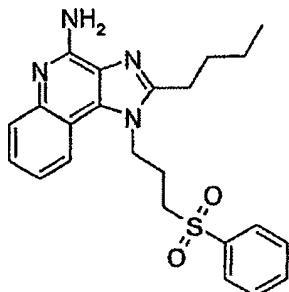
[0146] In Analogie zu Beispiel 5 Teil A wurde 2-Butyl-1-[3-methylthio)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (2,0 g, 6,09 mmol) zu 2-Butyl-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin oxidiert. Der erhaltene Feststoff wurde mit Methanol trituriert und abfiltriert, was die Titelverbindung (0,96 g, 2,66 mmol) in Form eines gebrochen weißen Pulvers, Fp. 233–236°C, ergab.

Analyse. Berechnet für C₁₈H₂₄N₄O₂S: %C 59,98; %H, 6,71; %N, 15,54. Gefunden: %C 59,71; %H, 6,65; %N, 15,43

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,3, 1H), δ 7,25 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 6,47 (bs, 2H), δ 4,66 (t, J = 7,8 Hz, 2H), δ 3,40 (t, J = 7,3 Hz, 2H), δ 3,01 (s, 3H), δ 2,94 (t, J = 7,8 Hz, 2H), δ 2,22 (m, 2H), δ 1,80 (m, 2H), δ 1,46 (Sextett, J = 7,3 Hz, 2H), δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
MS (Cl) für C₁₈H₂₄N₄O₂S m/z 361 (MH⁺), 281, 235

Beispiel 20

2-Butyl-1-[3-(phenylsulfonyl)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin



Teil A

[0147] In einen Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ein Magnetührstab, Benzolthiol (0,68 g, 6,21 mmol), Natriumhydrid (0,25 g, 60%ige Dispersion, 6,21 mmol) und wasserfreies Dimethylformamid (28 ml) gegeben. Nach 30 Minuten Rühren der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur wurde 2-Butyl-1-(3-chlorpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,64 g, 5,18 mmol) zugegeben und die erhaltene trübe Lösung auf 80°C erhitzt und 2,5 Stunden bei 80°C gehalten, wonach der Ausgangsstoff vollständig verbraucht war. Die heiße Lösung wurde in kräftig gerührtes Wasser (200 ml) gegossen. Die erhaltene Mischung wurde mit Chloroform extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Schichten wurden mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann unter verminderter Druck aufkonzentriert, was ein hellgelbes Öl ergab. Die Substanz wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 95/5) gereinigt, was 2-Butyl-1-[3-(phenylthio)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,38 g, 3,53 mmol) in Form eines weißen Feststoffs ergab.

Teil B

[0148] In Analogie zu Beispiel 5 Teil A wurde 2-Butyl-1-[3-(phenylthio)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (1,38 g, 3,53 mmol) zu 2-Butyl-1-[3-(phenylsulfonyl)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin oxidiert. Der erhaltene Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert, was die Titelverbindung (0,85 g, 2,01 mmol) in Form eines gebrochen weißen Pulvers, Fp. 224–227°C, ergab.

Analyse. Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: %C 65,38; %H, 6,20; %N, 13,26. Gefunden: %C 65,25; %H, 6,23; %N, 13,20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,89 (m, 2H), δ 7,73 (m, 1H), δ 7,63 (m, 3H), δ 7,40 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 7,17 (t, J = 8,3 Hz, 1H), δ 6,46 (bs, 2H), δ 4,60 (t, J = 7,8 Hz, 2H), δ 3,66 (t, J = 7,3 Hz, 2H), δ 2,86 (t, J = 7,8 Hz, 2H), δ 2,04 (m, 2H), 1,73 (p, J = 7,6 Hz, 2H), δ 1,39 (Sextett, J = 7,3 Hz, 2H), δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

MS (Cl) für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ m/z 423 (MH^+), 322, 281

CYTOKININDUKTION IN HUMANEN ZELLEN

[0149] Zur Beurteilung der Cytokininduktion dient ein Invitro-Humanblutzellensystem. Die Aktivität gründet sich auf die Messung von in Kulturmedien abgegebenem Interferon und Tumornekrosefaktor (α) (IFN bzw. TNF), wie von Testerman et al. in „Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and 5-27609“, Journal of Leukocyte Biology, 58, 365–372 (September, 1995), beschrieben.

Blutzellenpräparation zur Kultur

[0150] Vollblut von gesunden menschlichen Spendern wird durch Venenpunktion in EDTA-Vacutainer-Röhrchen gesammelt. Aus Vollblut werden durch Dichtegradientenzentrifugation mit Histopaque®-1077 periphere mononukleare Blutzellen (PBMCs) abgetrennt. Die PBMCs werden zweimal mit Hank's Balanced Salts Solution gewaschen und dann in einer Konzentration von $3-4 \times 10^6$ Zellen/ml in RPMI komplett suspendiert. Die PBMC-Suspension wird zu sterilen Flachboden-Gewebekulturplatten mit 48 Vertiefungen (Costar, Cambridge, MA, oder Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) mit einem gleichen Volumen an RPMI-Komplettmedium mit Testverbindung gegeben.

Vorbereitung der Verbindungen

[0151] Die Verbindungen werden in Dimethylsulfoxid (DMSO) solubilisiert. Die DMSO-Konzentration sollte eine Endkonzentration von 1% für die Zugabe zu den Kulturvertiefungen nicht überschreiten. Die Verbindungen werden im allgemeinen zunächst bei Konzentrationen im Bereich von 0,12 bis 30 μ M geprüft. Verbindungen, die bei 0,12 μ M Wirkung zeigen, können dann bei niedrigeren Konzentrationen geprüft werden.

Inkubation

[0152] Die Lösung der Testverbindung wird zu 60 μ M der ersten Vertiefung mit RPMI-Komplett gegeben, wodurch in den Vertiefungen serielle Dreifachverbindungen hergestellt werden. Dann wird die PBMC-Suspension im gleichen Volumen in die Vertiefungen gegeben, wobei die Testverbindungskonzentrationen in den gewünschten Bereich (0,12 bis 30 μ M) gebracht werden. Die Endkonzentration an PBMC-Suspension beträgt $1,5-2 \times 10^6$ Zellen/ml. Die Platten werden mit sterilen Kunststoffdeckeln abgedeckt, vorsichtig vermischt und dann in einer 5% Kohlendioxid enthaltenden Atmosphäre 18 bis 24 Stunden bei 37°C inkubiert.

Trennung

[0153] Nach der Inkubation werden die Platten 5–10 Minuten bei 1000 U/min (200 \times g) bei 4°C zentrifugiert. Der zellenfreie Kulturüberstand wird mit einer sterilen Polypropylenpipette entnommen und in sterile Polypropylenröhren überführt. Die Proben werden bis zur Analyse bei –30 bis –70°C gehalten. Die Proben werden mittels ELISA auf Interferon (α) und Tumornekrosefaktor (α) analysiert.

[0154] Analyse von Interferon (α) und Tumornekrosefaktor (α) mittels ELISA Die Bestimmung der Konzentration von Interferon (α) erfolgt mittels ELISA unter Verwendung eines Human-Multi-Species-Kits von PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ. Die Ergebnisse werden in pg/ml ausgedrückt.

[0155] Die Konzentration von Tumornekrosefaktor (α) (TNF) wird mit ELISA-Kits von Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis, MN, oder Pharmingen, San Diego, CA, bestimmt. Die Ergebnisse werden in pg/ml ausgedrückt.

[0156] Die gefundene niedrigste Konzentration zur Induktion von Interferon und die gefundene niedrigste Konzentration zur Induktion von Tumornekrosefaktor für jede Verbindung sind in nachstehender Tabelle aufgeführt. Ein „*“ gibt an, daß bei keiner der getesteten Konzentrationen (0,12, 0,37, 1,11, 3,33, 10 und 30 μ M) Induktion beobachtet wurde.

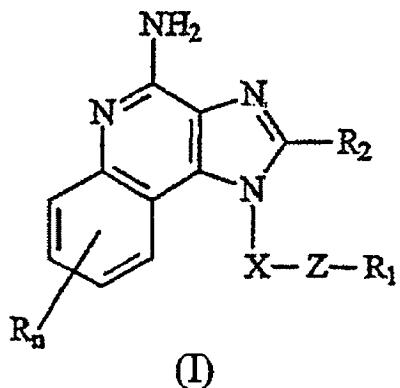
Cytokininduktion in humanen Zellen		
Beispiel Nummer	Niedrigste Effektive Konzentration (μ M)	
	Interferon	Tumornekrosefaktor
1	0,12	0,12
2	0,12	0,37
3	0,04	0,12
4	0,01	0,01
5	0,01	0,04
6	3,33	10

Cytokininduktion in humanen Zellen

7	3,33	10
8	10	*
9	3,33	3,33
10	1,11	1,11
11	0,01	0,12
12	0,12	10
13	0,12	3,33
14	3,33	10
15	0,04	*
16	0,01	0,04
17	0,01	0,04
18	0,01	0,12
19	0,04	0,37
20	0,04	0,37

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



worin:

X für -CHR₃-, -CHR₃-C₁₋₂₀-Alkylen- oder -CHR₃-C₂₋₂₀-Alkenylen- steht;Z für -S-, -SO- oder -SO₂- steht;R₁ aus der Gruppe bestehend aus-C₁₋₂₀-Alkyl;

-Aryl;

-Heteraryl;
 -Heterocycl;
 -C₂₋₂₀-Alkenyl;
 -R₄-Aryl;
 -R₄-Heteraryl; und
 -R₄-Heterocycl
 ausgewählt ist;
 R₂ aus der Gruppe bestehend aus

-Wasserstoff;
 -C₁₋₂₀-Alkyl;
 -C₂₋₂₀-Alkenyl;
 -Aryl;
 -Heteraryl;
 -Heterocycl;
 -C₁₋₂₀-Alkylen-Y-C₁₋₂₀-alkyl;
 -C₁₋₂₀-Alkylen-Y-C₂₋₂₀-alkenyl;
 -C₁₋₂₀-Alkylen-Y-aryl; und
 -C₁₋₂₀-Alkyl oder C₂₋₂₀-Alkenyl, das durch einen
 oder mehrere Substituenten aus der Gruppe bestehend aus

-OH,
 -Halogen,
 -N(R₃)₂,
 -CO-N(R₃)₂,
 -CO-C₁₋₁₀-Alkyl,
 -CO-O-C₁₋₁₀-Alkyl,
 -N₃,
 -Aryl,
 -Heteraryl,
 -Heterocycl,
 -CO-Aryl; und
 -CO-Heteraryl

substituiert ist,
 ausgewählt ist;

R₃ jeweils unabhängig voneinander für H oder C₁₋₂₀-Alkyl steht;

R₄ jeweils unabhängig voneinander für C₁₋₂₀-Alkylen oder C₂₋₂₀-Alkenylen steht;

Y jeweils unabhängig voneinander für -O- oder -S(O)₀₋₂- steht;

n für 0 bis 4 steht und

jedes vorhandene R unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₁₀-Alkyl, C₁₋₁₀-Alkoxy, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl ausgewählt ist;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, wobei Aryl-, Heteraryl- und Heterocyclgruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₂₀-Alkyl, C₁₋₂₀-Alkoxy, C₁₋₂₀-Alkylthio, Halogen-C₁₋₂₀-alkyl, Halogen-C₁₋₂₀-alkoxy, Halogen-C₁₋₂₀-alkylthio, Halogen, Nitro, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Carboxy, Formyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Aryl-C₁₋₂₀-alkoxy, Aryl-C₁₋₂₀-alkylthio, Heteraryl, Heteroarylthio, Heteroaryl-C₁₋₂₀-alkoxy, Heteroaryl-C₁₋₂₀-alkylthio, Amino, C₁₋₂₀-Alkylamino, Di-C₁₋₂₀-alkylamino, Heterocycl, Heterocycloalkyl, C₁₋₂₀-Alkylcarbonyl, C₂₋₂₀-Alkenylcarbonyl, C₁₋₂₀-Alkoxycarbonyl, Halogen-C₁₋₂₀-alkylcarbonyl, Halogen-C₁₋₂₀-alkoxycarbonyl, C₁₋₂₀-Alkylthiocarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, Arylthiocarbonyl, Heteroarylthiocarbonyl, C₁₋₂₀-Alkanoyloxy, C₁₋₂₀-Alkanoylthio, C₁₋₂₀-Alkanoylamino, Arylcarbonyloxy, Arylcarbonylthio, C₁₋₂₀-Alkylaminosulfonyl, C₁₋₂₀-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl, Aryldiazinyl, C₁₋₂₀-Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylaminino, Aryl-C₁₋₂₀-alkylsulfonylamino, C₁₋₂₀-Alkylcarbonylamino, C₂₋₂₀-Alkenylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, Aryl-C₁₋₂₀-alkylcarbonylamino, Heteroarylcarbonylamino, Heteroaryl-C₁₋₂₀-alkylcarbonylamino, C₁₋₂₀-Alkylsulfonylamino, C₂₋₂₀-Alkenylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Aryl-C₁₋₂₀-alkylsulfonylamino, Heteroarylsulfonylamino, Heteroaryl-C₁₋₂₀-alkylsulfonylamino, C₁₋₂₀-Alkylaminocarbonylamino, C₂₋₂₀-Alkenylaminocarbonylamino, Arylaminocarbonylamino, Aryl-C₁₋₂₀-alkylaminocarbonylamino, Heteroarylaminocarbonylamino, Heteroaryl-C₁₋₂₀-alkylcarbonylamino und, im Fall von Heterocycl, Oxo ausgewählte Substituenten substituiert sein können,

und wobei die Alkyl- und Alkenylteile von Gruppen -X- gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₂₀-Alkyl, C₂₋₂₀-Alkenyl, Aryl, Heteraryl, Heterocycl, Aryl-C₁₋₂₀-alkyl, Heteroaryl-C₁₋₂₀-alkyl und Heterocycl-C₁₋₂₀-alkyl substituiert sind,

mit der Maßgabe, daß die oben beschriebenen Arylgruppen aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl,

Biphenyl, Fluorenyl und Indenyl ausgewählt sind, und

mit der weiteren Maßgabe, daß die oben beschriebenen Heteroarylgruppen aus der Gruppe bestehend aus Furyl, Thienyl, Pyridyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Indolyl, Isoindolyl, Triazolyl, Pyrrolyl, Tetrazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Carbazolyl, Benzoxazolyl, Pyrimidinyl, Benzimidazolyl, Chinoxaliny, Benzothiazolyl, Naphthyridinyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Purinyl und Chinazolinyl ausgewählt sind, und

mit der weiteren Maßgabe, daß die oben beschriebenen Heterocyclgruppen aus vollständig gesättigten oder teilweise ungesättigten Derivaten der oben aufgeführten Heteroarylgruppen einschließlich Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuran, Morphinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiazolidinyl, Imidazolidinyl oder Isothiazolidinyl ausgewählt sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, in der Z für -S- oder -SO_2^- steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1, in der R₁ für $\text{-C}_{1-20}\text{-Alkyl}$, -Aryl oder Heteroaryl steht.

4. Verbindung nach Anspruch 1, in der X für $\text{-(CH}_2\text{)}_{2-6}\text{-}$ steht.

5. Verbindung aus der Gruppe bestehend aus:

2-Butyl-1-[4-(phenylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

2-Butyl-1-[2-(phenylthio)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

2-Butyl-1-[4-(phenylsulfonyl)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

2-Butyl-1-[4-(methylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

2-Butyl-1-[4-(methylsulfonyl)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

1-[2-(Phenylthio)ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

1-[4-(Phenylsulfonyl)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

1-[4-(Methylsulfonyl)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

1-[4-(Phenylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

1-[4-(Methylthio)butyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

2-Butyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

2-Methyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

2-Ethyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

1-[5-(Methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

2-Hexyl-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

2-(2-Methoxyethyl)-1-[5-(methylsulfonyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

2-Butyl-1-[5-(methylthio)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

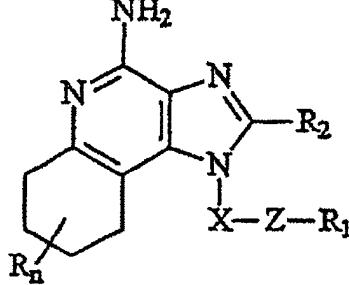
2-Butyl-1-[5-(methylsulfinyl)pentyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

2-Butyl-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin und

2-Butyl-1-[3-(phenylsulfonyl)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

6. Verbindung der Formel (II)



(II)

worin:

X für $\text{-CHR}_3\text{-}$, $\text{-CHR}_3\text{-C}_{1-20}\text{-Alkylen-}$ oder $\text{-CHR}_3\text{-C}_{2-20}\text{-Alkenylen-}$ steht;

Z für -S-, -SO- oder -SO_2^- steht;

R₁ aus der Gruppe bestehend aus

$\text{-C}_{1-20}\text{-Alkyl}$;

-Aryl;

-Heteroaryl;

-Heterocyclyl;
 -C₁₋₂₀-Alkenyl;
 -R₄-Aryl;
 -R₄-Heteroaryl; und
 -R₄-Heterocyclyl
 ausgewählt ist;
 R₂ aus der Gruppe bestehend aus
 -Wasserstoff;
 -C₁₋₂₀-Alkyl;
 -C₂₋₂₀-Alkenyl;
 -Aryl;
 -Heteroaryl;
 -Heterocyclyl;
 -C₁₋₂₀-Alkylen-Y-C₁₋₂₀-alkyl;
 -C₁₋₂₀-Alkylen-Y-C₂₋₂₀-alkenyl;
 -C₁₋₂₀-Alkylen-Y-aryl; und
 -C₁₋₂₀-Alkyl oder C₂₋₂₀-Alkenyl, das durch einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe bestehend aus
 -OH,
 -Halogen,
 -N(R₃)₂,
 -CO-N(R₃)₂,
 -CO-C₁₋₁₀-Alkyl,
 -CO-O-C₁₋₁₀-Alkyl,
 -N₃,
 -Aryl,
 -Heteroaryl,
 -Heterocyclyl,
 -CO-Aryl; und
 -CO-Heteroaryl
 substituiert ist,
 ausgewählt ist; R₃ jeweils unabhängig voneinander für H oder C₁₋₁₀-Alkyl steht;
 R₄ jeweils unabhängig voneinander für C₁₋₂₀-Alkylen oder C₂₋₂₀-Alkenylen steht;
 Y jeweils unabhängig voneinander für -O- oder -S(O)₀₋₂- steht;
 n für 0 bis 4 steht und
 jedes vorhandene R unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₁₀-Alkyl, C₁₋₁₀-Alkoxy, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl ausgewählt ist;
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, wobei Aryl-, Heteroaryl- und Heterocyclylgruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₂₀-Alkyl, C₁₋₂₀-Alkoxy, C₁₋₂₀-Alkylthio, Halogen-C₁₋₂₀-alkyl, Halogen-C₁₋₂₀-alkoxy, Halogen-C₁₋₂₀-alkylthio, Halogen, Nitro, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Carboxy, Formyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Aryl-C₁₋₂₀-alkoxy, Aryl-C₁₋₂₀-alkylthio, Heteroaryl, Heteroaryloxy, Heteroarylthio, Heteroaryl-C₁₋₂₀-alkoxy, Heteroaryl-C₁₋₂₀-alkylthio, Amino, C₁₋₂₀-Alkylamino, Di-C₁₋₂₀-alkylamino, Heterocyclyl, Heterocycloalkyl, C₁₋₂₀-Alkylcarbonyl, C₂₋₂₀-Alkenylcarbonyl, C₁₋₂₀-Alkoxycarbonyl, Halogen-C₁₋₂₀-alkylcarbonyl, Halogen-C₁₋₂₀-alkoxycarbonyl, C₁₋₂₀-Alkylthiocarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Aryloxcarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, Arylthiocarbonyl, Heteroarylthiocarbonyl, C₁₋₂₀-Alkanoyloxy, C₁₋₂₀-Alkanoylthio, C₁₋₂₀-Alkanoylaminoo, Arylcarbonyloxy, Arylcarbonylthio, C₁₋₂₀-Alkylaminosulfonyl, C₁₋₂₀-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl, Aryldiazinyl, C₁₋₂₀-Alkylsulfonylaminoo, Arylsulfonylaminoo, Aryl-C₁₋₂₀-alkylsulfonylaminoo, C₁₋₂₀-Alkylcarbonylaminoo, C₂₋₂₀-Alkenylcarbonylaminoo, Arylcarbonylaminoo, Aryl-C₁₋₂₀-alkylcarbonylaminoo, Heteroarylcarbonylaminoo, Heteroaryl-C₁₋₂₀-alkylcarbonylaminoo, C₁₋₂₀-Alkylsulfonylaminoo, C₂₋₂₀-Alkenylsulfonylaminoo, Arylsulfonylaminoo, Aryl-C₁₋₂₀-alkylsulfonylaminoo, Heteroarylsulfonylaminoo, Heteroaryl-C₁₋₂₀-alkylsulfonylaminoo, C₁₋₂₀-Alkylaminocarbonylaminoo, C₂₋₂₀-Alkenylaminocarbonylaminoo, Arylaminocarbonylaminoo, Aryl-C₁₋₂₀-alkylaminocarbonylaminoo, Heteroarylaminocarbonylaminoo, Heteroaryl-C₁₋₂₀-alkylcarbonylaminoo und, im Fall von Heterocyclyl, Oxo ausgewählte Substituenten substituiert sein können,
 und wobei die Alkyl- und Alkenylteile von Gruppen -X- gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₂₀-Alkyl, C₂₋₂₀-Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Aryl-C₁₋₂₀-alkyl, Heteroaryl-C₁₋₂₀-alkyl und Heterocyclyl-C₁₋₂₀-alkyl substituiert sind,
 mit der Maßgabe, daß die oben beschriebenen Arylgruppen aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl und Indenyl ausgewählt sind,
 mit der weiteren Maßgabe, daß die oben beschriebenen Heteroarylgruppen aus der Gruppe bestehend aus Furyl, Thienyl, Pyridyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Indolyl, Isoindolyl, Triazolyl, Pyrrolyl, Tetrazolyl, Imidazolyl, Py-

razolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Benzofuranyl, Benzo thiophenyl, Carbazolyl, Benzoxazolyl, Pyrimidinyl, Benzimidazolyl, Chinoxaliny, Benzothiazolyl, Naphthyridinyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Purinyl und Chinazolinyl ausgewählt sind, und mit der weiteren Maßgabe, daß die oben beschriebenen Heterocyclgruppen aus vollständig gesättigten oder teilweise ungesättigten Derivaten der oben aufgeführten Heteroarylgruppen einschließlich Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuran, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiazolidinyl, Imidazolidinyl oder Isothiazolidinyl ausgewählt sind.

7. Verbindung nach Anspruch 3 oder 6, in der R₁ für Phenyl steht.
8. Verbindung nach Anspruch 1 oder 6, in der R₂ für H, C₁₋₂₀-Alkyl oder -C₁₋₂₀-Alkylen-O-C₁₋₂₀-alkyl steht.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthält.
10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Induktion der Cytokin-Biosynthese.
11. Verwendung nach Anspruch 10, bei der es sich bei dem Cytokin um IFN-α handelt.
12. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Virusinfektion.
13. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer neoplastischen Erkrankung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen