

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.12.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.12.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/254218**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.11.2003**
(Věstník č. 11/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/US01/46581**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/046189**

(21) Číslo dokumentu:

2003 -1591

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/04

A 61 K 31/437

A 61 P 31/12

A 61 P 35/00

//(C 07 D 471/04, C 07 D 235:00, C 07 D 221:00)

(71) Přihlašovatel:

3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY, Saint
Paul, MN, US;

(72) Původce:

Charles Leslie J., Hudson, WI, US;
Dellaria Joseph F., Woodbury, MN, US;
Heppner Philip D., Woodbury, MN, US;
Merrill Bryon A., River Falls, WI, US;
Mickelson John W., Mattawan, MI, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Imidazochinoliny substituované aryetherem

(57) Anotace:

Imidazochinolinové a tetrahydroimidazochinolinové
sloučeniny, které obsahují etherové a arylové nebo alkenylové
funkční skupiny v pozici I, jsou vhodné jako modifikátory
imunitní odpovědi. Sloučeniny a přípravky podle řešení
mohou indukovat biosyntézu různých cytokinů a jsou vhodné
pro léčení různých stavů včetně virových chorob a nádorových
onemocnění.

CZ 2003 - 1591 A3

Imidazochinoliny substituované aryetherem

Oblast techniky

Tento vynález se týká imidazochinolinových sloučenin, které mají v pozici 1 substituent, který obsahuje etherovou a arylovou nebo alkenylovou funkční skupinu, a farmaceutických přípravků obsahujících tyto sloučeniny. Další aspekt tohoto vynálezu se týká použití těchto sloučenin jako imunomodulátorů, pro indukci biosyntézy cytokinů u živočichů, a pro léčení nemocí, včetně virových a nádorových chorob.

Dosavadní stav techniky

První spolehlivá zpráva o 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinovém kruhovém systému, Backman a kol., *J. Org. Chem.* 15, 1278-1284 (1950), popisuje syntézu 1-(6-methoxy-8-chinolinyl)-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu pro možné použití jako činidla proti malárii.

Následně byly oznámeny syntézy různě substituovaných 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinů. Např. Jain a kol., *J. Med. Chem.* 11, str. 87-92 (1968), syntetizovali sloučeninu 1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin jako možné antikonvulzivum a kardiovaskulární činidlo.

Rovněž Baranov a kol., *Chem. Abs.* 85, 94362 (1976) ohlásil několik 2-oxoimidazo[4,5-*c*]chinolinů, a Berenyi a kol., *J. Heterocyclic Chem.* 18, 1537-1540 (1981), ohlásil určité 2-oxoimidazo[4,5-*c*]chinoliny.

Některé 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminy a jejich 1- a 2-substituované deriváty byly později shledány jako účinná antivirová činidla, bronchodilatátory a imunomodulátory. Tyto sloučeniny jsou popsány, mimo jiné, v patentech US 4 689 338, 4 698 348, 4 929 624, 5 037 986, 5 268 376, 5 346 905 a 5 389 640, které jsou zde zahrnuty jako odkaz.

Zájem o imidazochinolinový kruhový systém pokračuje. Jsou známy některé 1*H*-imidazo[4,5-*c*]naftyridin-4-aminy, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-aminy a 1*H*-imidazo[4,5-

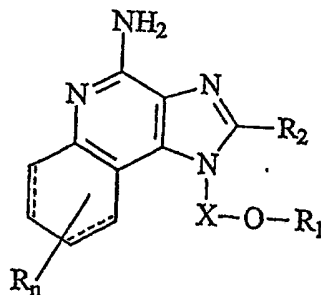
-c]chinolin-4-aminy mající v pozici 1 substituent obsahující ether. Tyto sloučeniny jsou popsány v patentech US 5 268 376, 5 389 640, 5 494 916 a WO 99/29693.

Stále trvá potřeba sloučenin, které mají schopnost modulovat imunitní odpověď indukci biosyntézy cytokinů nebo jinými mechanismy.

Podstata vynálezu

Objevili jsme novou skupinu sloučenin, které jsou vhodné pro indukování biosyntézy cytokinů u živočichů. Tento vynález tedy poskytuje imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminové a tetrahydroimidazo[4,5-c]chinolin-4-aminové sloučeniny, které mají v pozici 1 substituent obsahující ether.

Sloučeniny jsou popsány obecnými vzorci (I), (II), (III) a (IV), které jsou podrobněji definované níže. Tyto sloučeniny mají společný obecný strukturní vzorec:



ve kterém X, R₁, R₂ a R jsou definovány na příslušném místě pro každou skupinu sloučenin majících obecné vzorce (I), (II), (III) a (IV).

Sloučeniny obecného vzorce (I), (II), (III) a (IV) jsou účinné jako modifikátory imunitní odpovědi díky jejich schopnosti indukovat biosyntézu cytokinů a nebo modulovat imunitní odpověď při podání živočichům. To činí sloučeniny vhodné pro léčení různých stavů jako jsou virové choroby a nádory, které jsou na takové změny v imunitní odpovědi citlivé.

Vynález dále poskytuje farmaceutické přípravky obsahující sloučeniny modifikující imunitní odpověď a způsoby indukce cytokinové biosyntézy u živočicha, léčení virových

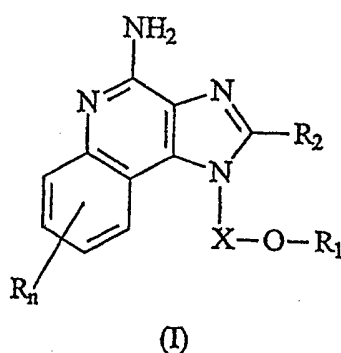
infekcí u živočicha a/nebo léčení nádorových onemocnění u živočicha podáváním sloučeniny obecného vzorce (I), (II), (III) a (IV) tomuto živočichovi.

Kromě toho, vynález poskytuje způsoby syntetizování sloučenin podle vynálezu a meziproductů vhodných pro syntézu těchto sloučenin.

Podrobný popis vynálezu

Jak bylo dříve zmíněno, objevili jsme určité sloučeniny, které indukují biosyntézu cytokinů a modifikují imunitní odpověď u živočichů. Tyto sloučeniny jsou reprezentovány obecnými vzorci (I), (II), (III) a (IV), jak je ukázáno níže.

Imidazochinolinové sloučeniny podle vynálezu, které mají v pozici 1 etherovou a arylovou nebo alkenylovou funkční skupinu jsou reprezentovány obecným vzorcem (I):



kde: X je $-\text{CHR}_3-$, $-\text{CHR}_3\text{-alkyl-}$ nebo $-\text{CHR}_3\text{-alkenyl-}$;

R_1 je vybráno ze skupiny obsahující:

- alkenyl,
- aryl,
- $\text{R}_4\text{-aryl}$;

R_2 je vybráno ze skupiny obsahující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,

- heterocykl,yl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-alkenyl,
- alkyl-Y-aryl; a
- alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny obsahující:

- 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,
- heterocykl,yl,
- $CO-aryl$, a
- $CO-heteroaryl$;

R_4 je alkyl nebo alkenyl, oba mohou být přerušeny jednou nebo více -O- skupinami;

každé R_3 je nezávisle H nebo $C_{1-10}alkyl$;

každé Y je nezávisle -O- nebo $-S(O)_{0-2}$;

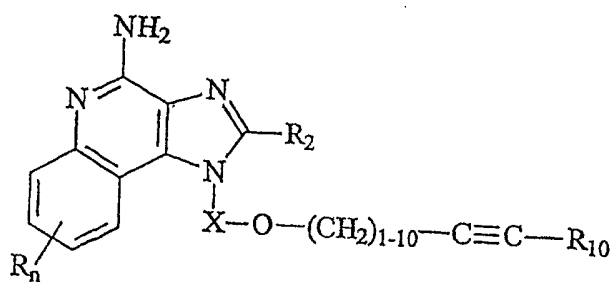
n je 0 až 4; a

každé přítomné R je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující $C_{1-10}alkyl$,

$C_{1-10}alkoxy$, hydroxy, halogen a trifluormethyl;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Vynález také poskytuje imidazochinolinové sloučeniny, které obsahují v pozici 1 etherovou funkční skupinu, kde substituent obsahující ether také obsahuje alkynylovou skupinu. Tyto sloučeniny jsou představovány strukturním obecným vzorcem (II):



(II)

kde

X je $-\text{CHR}_3-$, $-\text{CHR}_3\text{-alkyl-}$ nebo $-\text{CHR}_3\text{-alkenyl-}$;

R_{10} je vybráno ze skupiny zahrnující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl, a
- aryl;

R_2 je vybráno ze skupiny zahrnující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-alkenyl,
- alkyl-Y-aryl; a
- alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny obsahující:

- OH,
- halogen,
- $\text{N}(\text{R}_3)_2$,
- $\text{CO-N}(\text{R}_3)_2$,
- $\text{CO-C}_{1-10}\text{alkyl}$,
- $\text{CO-O-C}_{1-10}\text{alkyl}$,
- N_3 ,

- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- CO-aryl, a
- CO-heteroaryl;

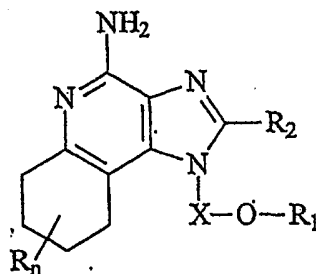
n je 0 až 4;

každé Y je nezávisle -O- nebo -S(O)₀₋₂;

každé R_3 je nezávisle H nebo C₁₋₁₀alkyl; a

každé přítomné R je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující C₁₋₁₀alkyl, C₁₋₁₀alkoxy, hydroxy, halogen a trifluormethyl; nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Vynález také zahrnuje tetrahydroimidazochinolinové sloučeniny, které nesou v pozici 1 substituent obsahující ether a aryl nebo alkenyl. Tyto tetrahydroimidazochinolinové sloučeniny jsou reprezentovány obecným vzorcem (III):



(III)

kde: X je -CHR₃-, -CHR₃-alkyl- nebo -CHR₃-alkenyl-;

R_1 je vybráno ze skupiny obsahující:

- aryl,
- alkenyl, a
- R₄-aryl;

R_2 je vybráno ze skupiny obsahující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,

- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-aryl,
- alkyl-Y-alkenyl; a
- alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny obsahující:

- 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,
- heterocyklyl,
- CO-aryl, a
- CO-heteroaryl;

R_4 je alkyl nebo alkenyl, oba mohou být přerušeny jednou nebo více -O-
skupinami;

každé R_3 je nezávisle H nebo $C_{1-10}alkyl$;

každé Y je nezávisle -O- nebo $-S(O)_{0-2}-$;

n je 0 až 4; a

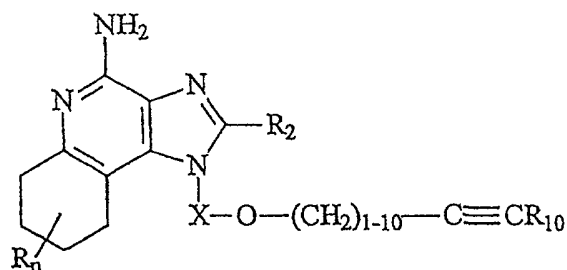
každé přítomné R je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující $C_{1-10}alkyl$,

$C_{1-10}alkoxy$, hydroxy, halogen a trifluormethyl;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Další skupinou sloučenin modifikujících imunitní odpověď podle vynálezu jsou
tetrahydroimidazochinolinové sloučeniny, které mají v pozici 1 substituent obsahující

ether, kde tento substituent obsahující ether rovněž obsahuje alkynylovou skupinu. Tyto sloučeniny jsou reprezentovány strukturním obecným vzorcem (IV):



(IV)

kde: **X** je -CHR₃-, -CHR₃-alkyl- nebo -CHR₃-alkenyl-;

R₁₀ je vybráno ze skupiny zahrnující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl, a
- aryl;

R₂ je vybráno ze skupiny obsahující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-aryl,
- alkyl-Y-alkenyl; a
- alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny obsahující:

- OH,
- halogen,
- N(R₃)₂,
- CO-N(R₃)₂,
- CO-C₁₋₁₀alkyl,

- CO-O-C₁₋₁₀alkyl,
- N₃,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- CO-aryl, a
- CO-heteroaryl;

každé R₃ je nezávisle H nebo C₁₋₁₀alkyl;

každé Y je nezávisle -O- nebo -S(O)₀₋₂;

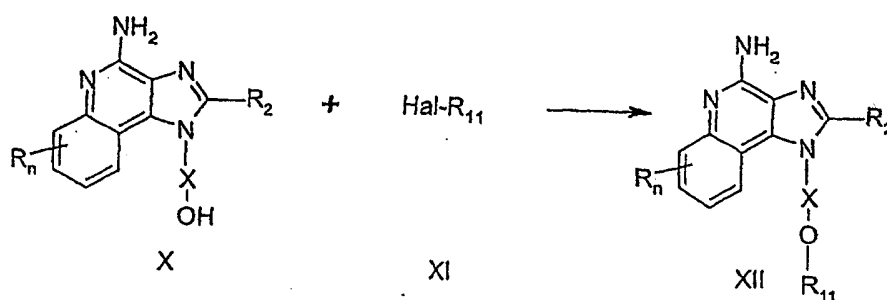
n je 0 až 4; a

každé přítomné R je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující C₁₋₁₀alkyl, C₁₋₁₀alkoxy, hydroxy, halogen a trifluormethyl;
nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Příprava sloučenin

Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit podle Reakčního schéma I, kde R, R₂, X a n jsou definovány výše a R₁₁ je alkyl substituovaný arylovou skupinou, kde arylová skupiny může být nesubstituovaná nebo může být substituovaná nebo R₁₁ je substituovaný aryl s podmínkou, že pokud R₁₁ je substituovaný aryl, pak alespoň jeden substituent je skupina silně odpuzující elektron, umístěná v *ortho* nebo *para* poloze k etherové vazbě.

Reakční schéma I



V Reakčním schéma I se 4-amino-1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-1-yl alkohol obecného vzorce X alkyluje halogenidem obecného vzorce XI za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XII, který je podskupinou obecného vzorce I. Alkohol obecného vzorce X reaguje s hydridem sodným ve vhodném rozpouštědle, jako je *N,N*-dimethylformamid, za vytvoření alkoxidu. Do reakční směsi se pak přidá halogenid. Reakce se provádí při teplotě místnosti nebo za mírného ohřívání (~ 50 °C), pokud se to požaduje. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se mohou izolovat za použití běžných způsobů.

Mnohé sloučeniny obecného vzorce X jsou známy, viz například Gerster, patent US 4 689 338 a Gerster a kol., patent US 5 605 899, jejichž obsah je zde zahrnut jako odkaz; další se mohou snadno připravit pomocí známých syntetických postupů, viz například Andre a kol., patent US 5 578 727; Gerster, patent US 5 175 296; Nikolaides a kol., patent US 5 395 937; a Gerster a kol., patent US 5 741 908, jejichž obsahy se zde zahrnují jako odkaz.

Mnohé halogenidy obecného vzorce XI jsou běžně dostupné, další se mohou snadno připravit za pomoci známých syntetických způsobů.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit podle Reakčního schéma II, kde R, R₂, R₁₁, X a n jsou definovány výše.

V kroku (1) Reakčního schéma II se 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-1-yl alkohol obecného vzorce XIII alkyluje halogenidem obecného vzorce XI za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-1-yl etheru obecného vzorce XIV. Alkohol obecného vzorce XIII reaguje s hydridem sodným ve vhodném rozpouštědle, jako je *N,N*-dimethylformamid nebo tetrahydrofuran, za vytvoření alkoxidu. Alkoxid se pak smísí s halogenidem.

Nebo se může alkohol a halogenid smístit ve dvoufázové směsi vodného 50% hydroxidu sodného a inertního rozpouštědla, jako je dichlormethan, v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, jako je například benzyltrimethylamoniumchlorid. Reakce může probíhat při teplotě místnosti.

Jsou známy mnohé sloučeniny obecného vzorce XIII, viz například Gerster, patent US 4 689 338, další lze snadno připravit pomocí známých syntetických postupů, viz například Gerster a kol., patent US 5 605 899, a Gerster, patent US 5 175 296.

V kroku (2) Reakčního schéma II se 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-1-yl ether obecného vzorce XIV oxiduje za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu obecného vzorce XV pomocí obvyklého oxidačního činidla schopného tvořit N-oxidy. Roztok sloučeniny obecného vzorce XIV ve vhodném rozpouštědle, jako je chloroform nebo dichlormethan, se výhodně oxiduje pomocí 3-chlorperoxybenzoové kyseliny při teplotě místnosti.

V kroku (3) Reakčního schéma II se 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-5*N*-oxid obecného vzorce XV aminuje za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XII, který je podskupinou obecného vzorce I. Krok (3) zahrnuje (i) reagování sloučeniny obecného vzorce XV s acylačním činidlem a pak (ii) reagování produktu s aminačním činidlem.

Část (i) kroku (3) zahrnuje reagování N-oxidu obecného vzorce XV s acylačním činidlem. Vhodná acylační činidla zahrnují alkyl- nebo arylsulfonylchloridy (např. benzensulfonylchlorid, methansulfonylchlorid, *p*-toluensulfonylchlorid). Dává se přednost arylsulfonylchloridům. Nejvýhodnější je *para*-toluensulfonylchlorid.

Část (ii) kroku (3) zahrnuje reagování produktu z části (i) s přebytkem aminačního činidla. Vhodná aminační činidla zahrnují amonium (např. ve formě hydroxidu amonného) a amonné soli (např. uhličitán amonný, hydrogenuhlíčitán amonný, fosforečnan amonný). Dává se přednost hydroxidu amonnému. Reakce se výhodně provádí rozpuštěním N-oxidu obecného vzorce XV v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, přidáním aminačního činidla do roztoku a pak pomalým přidáváním acylačního činidla. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se mohou izolovat pomocí běžných způsobů.

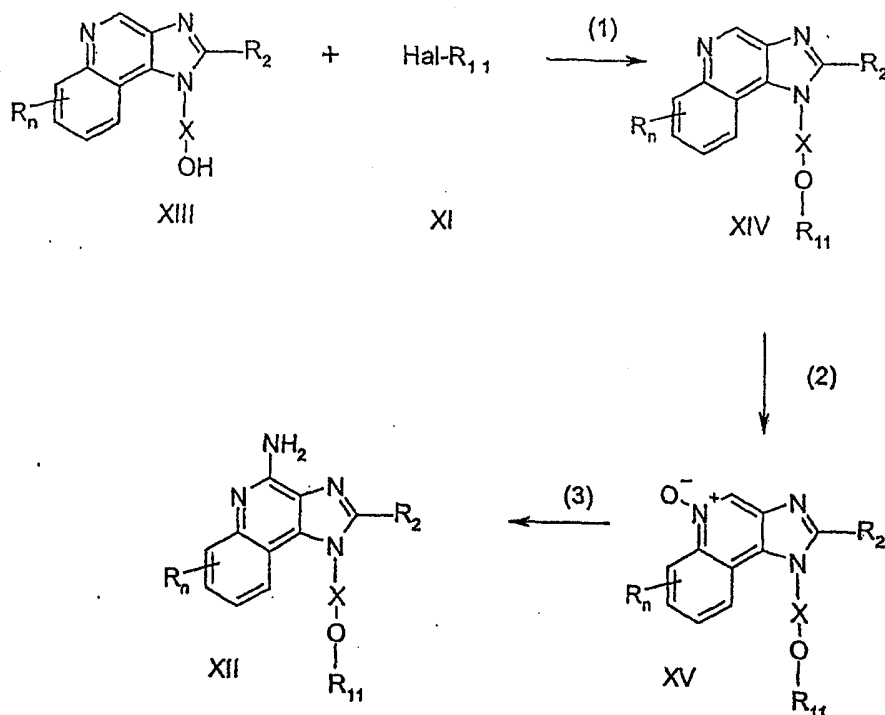
Nebo se může krok (3) provádět (i) reagováním N-oxidu obecného vzorce XV s isokyanátem a pak (ii) hydrolyzováním vzniklého produktu.

Část (i) zahrnuje reagování N-oxidu s isokyanátem, kde se isokyanátová skupina naváže na karbonylovou skupinu. Výhodné isokyanáty zahrnují trichloracetylisokyanát a aroylisokyanáty, jako je benzoylisokyanát. Reakce isokyanátu s N-oxidem se provádí za v podstatě bezvodých podmínek přidáním isokyanátu do roztoku N-oxidu v inertním rozpouštědle, jako je chloroform nebo dichlormethan.

Část (ii) zahrnuje hydrolyzu produktu z části (i). Hydrolyza se může provádět běžnými způsoby, jako je zahřívání v přítomnosti vody nebo nižšího alkanolu, případně

v přítomnosti katalyzátoru, jako je hydroxid alkalického kovu nebo nižší alkoxid. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl lze izolovat pomocí běžných postupů.

Reakční schéma II

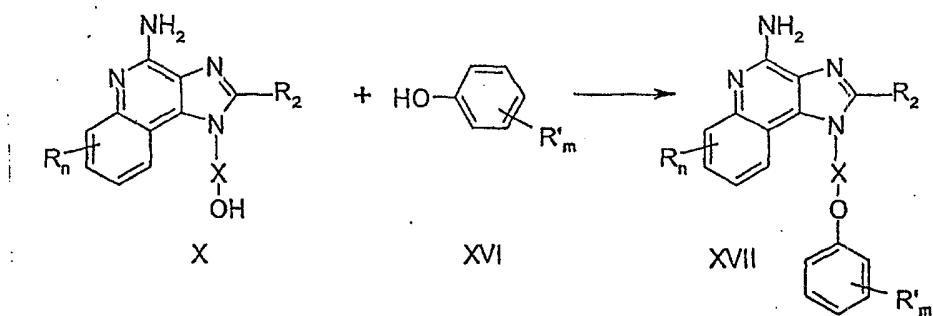


Sloučeniny obecného vzorce I, kde R, R₂, X a n jsou definovány výše a R₁ je případně substituovaný fenyl, se mohou připravit podle Reakčního schéma II, kde m je 0 až 3 a každé R' je nezávisle vybráno ze skupiny zahrnující alkyl, alkoxy, alkylthio, haloalkyl, haloalkoxy, haloalkylthio, halogen, nitro, merkpto, kyano, karboxy, formyl, aryl, aryloxy, arylthio, arylalkoxy, arylalkylthio, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylthio, heteroarylalkoxy, heteroarylalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, heterocyklyl, heterocykloalkyl, alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, arylkarbonyl, alkoxykarbonyl, haloalkylkarbonyl, haloalkoxykarbonyl, alkylthiokarbonyl, aryloxykarbonyl, alkanoyloxy, alkanoylthio, alkanoylamino, aroyloxy a aroylamino.

V Reakčním schématu III se 4-amino-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl alkohol obecného vzorce X kondenzuje s fenolem obecného vzorce XVI za poskytnutí 1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminu obecného vzorce XVII, který je podskupinou obecného vzorce I. Výhodně se roztok sloučeniny obecného vzorce X a fenolu ve vhodném

rozpuštědle, jako je *N,N*-dimethylformamid, podrobí působení diethylazodikarboxylátu a trifenyfosfinu při teplotě místnosti. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl lze izolovat pomocí běžných postupů.

Reakční schéma III



Sloučeniny podle vynálezu lze také připravit podle Reakčního schéma IV, kde R, R₂, R₁₁, X a n jsou definovány výše.

V kroku (1) Reakčního schéma IV se hydroxyskupina 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-1-yl alkoholu obecného vzorce XIII chrání benzylovou skupinou. Alkohol obecného vzorce XIII reaguje s hydridem sodným ve vhodném rozpouštědle, jako je *N,N*-dimethylformamid, za vytvoření alkoxidu. Alkoxid se pak alkyluje benzylbromidem za poskytnutí sloučeniny obecného vzorce XVIII. Reakci lze provádět při teplotě místnosti.

V kroku (2) Reakčního schéma IV se sloučenina obecného vzorce XVIII oxiduje pomocí způsobu z kroku (2) Reakčního schéma II za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu obecného vzorce XIX.

V kroku (3) Reakčního schéma IV se 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-5*N*-oxid obecného vzorce XIX chloruje za poskytnutí 4-chloro-1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolinu obecného vzorce XX. Výhodně se roztok sloučeniny obecného vzorce XIX ve vhodném rozpouštědle, jako je toluen, zpracuje s oxychloridem fosforečným při teplotě místnosti.

V kroku (4) Reakčního schéma IV 4-chloro-1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin obecného vzorce XX zreaguje s fenolem za poskytnutí 4-fenoxy-1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolinu obecného vzorce XXI. Fenol zreaguje s hydridem sodným ve vhodném rozpouštědle, jako

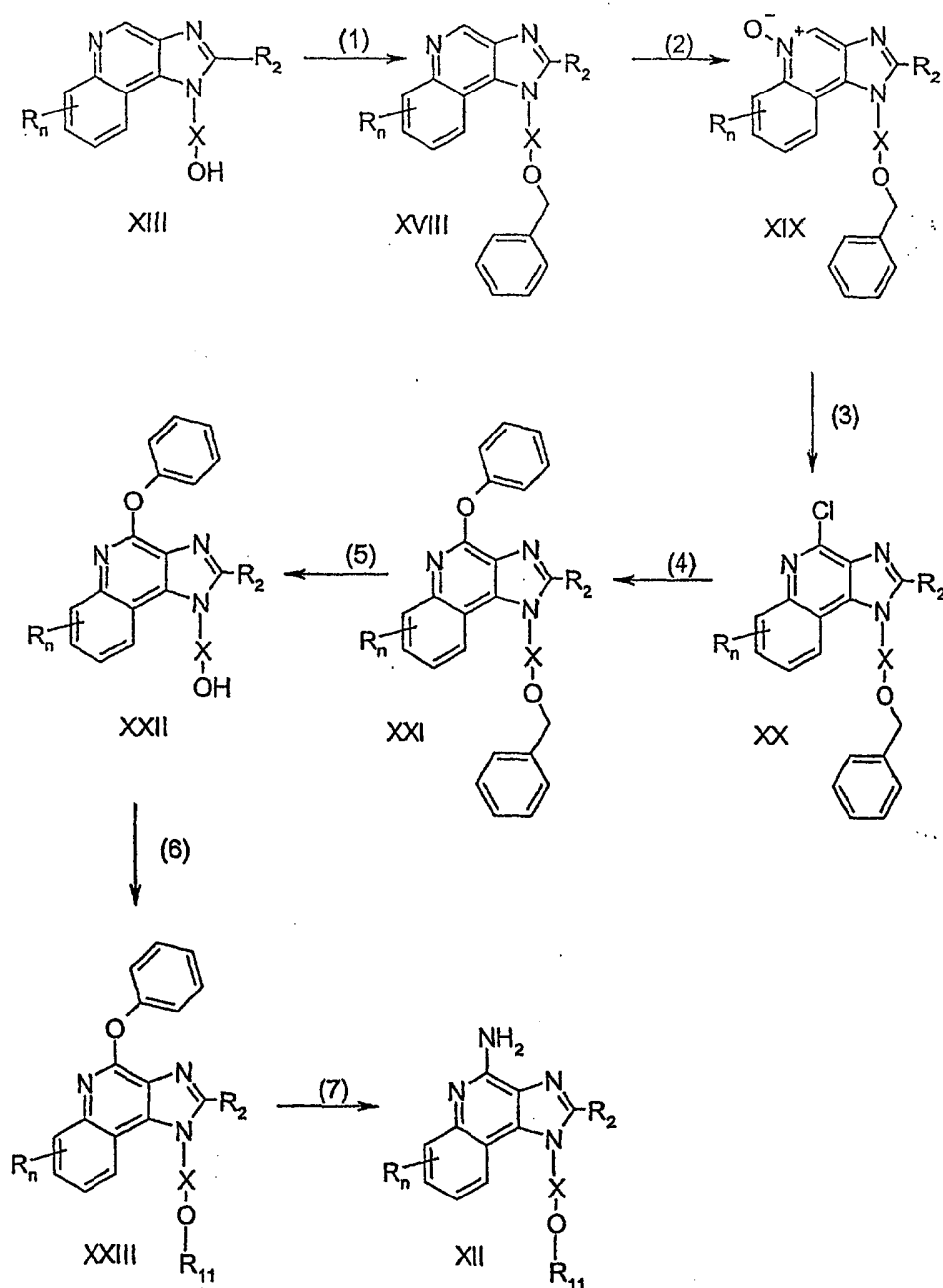
je diethylenglykoldimethylether, za vytvoření fenoxidu. Fenoxid pak reaguje za zvýšené teploty se sloučeninou obecného vzorce XX.

V kroku (5) Reakčního schéma IV se ze sloučeniny obecného vzorce XXI odstraní benzylová chránící skupina za poskytnutí 4-fenoxy-1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-1-yl alkoholu obecného vzorce XXII. Reakce se výhodně provádí přidáním trifluormethansulfonové kyseliny řízeným způsobem do roztoku sloučeniny obecného vzorce XXI ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan, při teplotě místnosti.

V kroku (6) Reakčního schéma IV se 4-fenoxy-1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-1-yl alkohol obecného vzorce XXII alkyluje halogenidem Hal-R₁₁ za poskytnutí 4-fenoxy-1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-1-yl etheru obecného vzorce XXIII. Alkoxid sloučeniny obecného vzorce XXII se vytvoří přidáním alkoholu do dvoufázové směsi vodného 50% hydroxidu sodného a inertního rozpouštědla, jako je dichlormethan, v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, jako je benzyltrimethylamoniumchlorid. Alkoxid se pak alkyluje. Reakce se může provádět při teplotě místnosti.

V kroku (7) Reakčního schéma IV se 4-fenoxy-1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-1-yl ether obecného vzorce XXIII aminuje za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XII, který je podskupinou obecného vzorce I. Reakce se může provádět smícháním sloučeniny obecného vzorce XXIII s acetátem amonným a zahřátím vzniklé směsi na ~ 150 °C. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl lze izolovat pomocí běžných postupů.

Reakční schéma IV



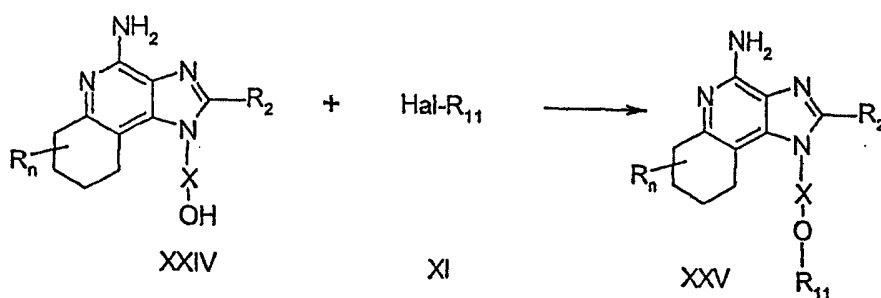
Tetrahydroimidazochinoliny podle vynálezu se mohou připravit podle Reakčního schéma V, kde R, R₂, R₁₁, X a n jsou definovány výše.

V Reakčním schéma V se 4-amino-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl alkohol obecného vzorce XXIV alkyluje s halogenidem obecného vzorce XI

za poskytnutí 6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XXV, který je podskupinou obecného vzorce III. Alkohol obecného vzorce XXIV reaguje s hydridem sodným ve vhodném rozpouštědle, jako je *N,N*-dimethylformamid, za vytvoření alkoxidu. Alkoxid se pak smísí s halogenidem. Reakci lze provádět při teplotě místnosti. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl lze izolovat pomocí běžných postupů.

Mnohé tetrahydro-1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinoliny obecného vzorce XXIV jsou známé, viz například Nikolaides a kol., patent US 5 352 784, další lze připravit pomocí známých syntetických způsobů, viz například Lindstrom, patent US 5 693 811; jejichž obsah se zde zahrnuje jako odkaz.

Reakční schéma V



Sloučeniny podle vynálezu se mohou také připravit podle Reakčního schéma VI, kde R , R_1 , R_2 , X a n jsou definovány výše.

V kroku (1) Reakčního schéma VI reaguje 4-chloro-3-nitrochinolin obecného vzorce XXVI s aminem obecného vzorce $R_1\text{-O-X-NH}_2$ za poskytnutí 3-nitrochinolin-4-aminu obecného vzorce XXVII. Reakce se může provádět přidáním aminu do roztoku sloučeniny obecného vzorce XXVI ve vhodném rozpouštědle, jako je chloroform nebo dichlormethan, a případně zahříváním. Mnoho chinolinů obecného vzorce XXVI jsou známé sloučeniny (viz například patent US 4 689 338 a odkazy v něm uvedené).

V kroku (2) Reakčního schéma VI se 3-nitrochinolin-4-amin obecného vzorce XXVII redukuje za poskytnutí chinolin-3,4,-diaminu obecného vzorce XXVIII. Výhodně se redukce provádí pomocí běžného heterogenního hydrogenačního katalyzátoru jako je

platina na uhlíku nebo paladium na uhlíku. Reakce se obvykle provádí v Parrově reaktoru ve vhodném rozpouštědle, jako je isopropylalkohol nebo výhodně toluen.

V kroku (3) Reakčního schéma VI reaguje chinolin-3,4,-diamin obecného vzorce XXVIII s karboxylovou kyselinou nebo jejím ekvivalentem za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolinu obecného vzorce XXIX. Vhodnými ekvivalenty karboxylové kyseliny jsou orthoestery a 1,1-dialkoxyalkylalkanoáty. Vybere se taková karboxylová kyselina nebo ekvivalent, aby poskytly požadovaný R_2 substituent ve sloučenině obecného vzorce XXIX. Například triethylorthoformiát poskytne sloučeninu, kde R_2 je vodík, a triethylorthoacetát poskytne sloučeninu, kde R_2 je methyl. Reakce může probíhat za nepřítomnosti rozpouštědla nebo v inertním rozpouštědle, jako je toluen. Reakce se provádí s přiměřeným zahříváním, aby se odstranil alkohol nebo voda, které vznikají jako vedlejší produkt reakce. Volitelně lze přidat katalyzátor jako hydrochlorid pyridinu.

Nebo se může krok (3) provádět (i) reagováním diaminu obecného vzorce XXVIII s acylhalogenidem obecného vzorce $R_2C(O)Cl$ a pak (ii) cyklizací.

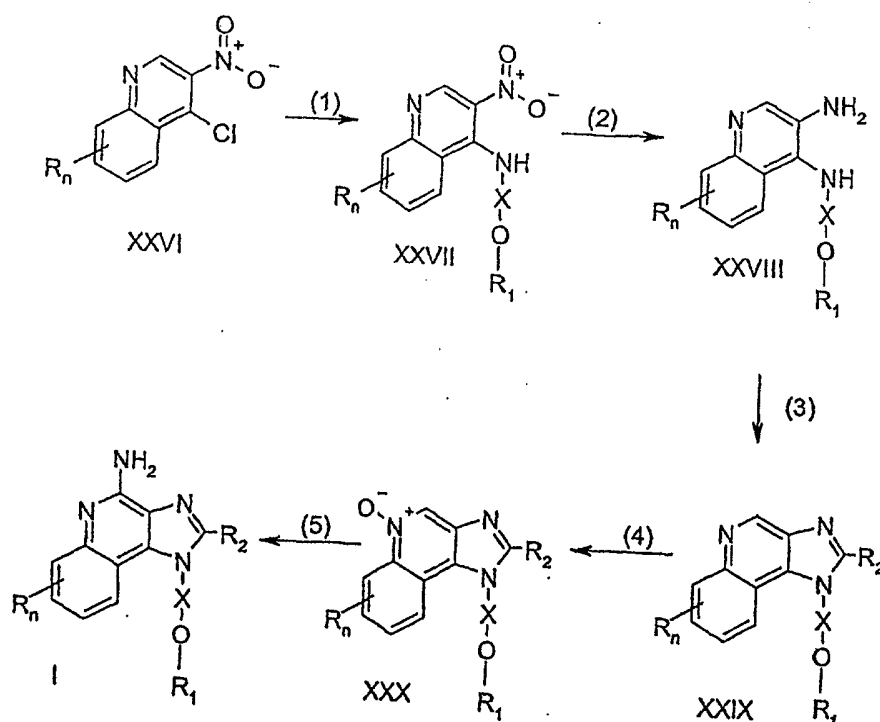
V části (i) se acylhalogenid přidává do roztoku diaminu ve vhodném rozpouštědle, jako je acetonitril, pyridin nebo dichlormethan. Reakce se může provádět při teplotě místnosti.

V části (ii) se produkt z části (i) zahřívá v alkoholovém rozpouštědle v přítomnosti zásady. Výhodně se produkt z části (i) zahřívá pod zpětným chladičem v ethanolu v přítomnosti přebytku triethylaminu nebo se zahřívá s methanolvým amoniakem. Nebo se může, pokud krok (i) probíhal v pyridinu, krok (ii) provádět zahříváním reakční směsi po analýze, která ukazuje, že krok (i) je kompletní.

V kroku (4) Reakčního schéma VI se 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin obecného vzorce XXIX oxiduje pomocí způsobu z kroku (2) v Reakčním schéma II za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu obecného vzorce XXX.

V kroku (5) Reakčního schéma VI se 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-5*N*-oxid obecného vzorce XXX aminuje pomocí způsobu z kroku (3) v Reakčním schéma II za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce I.

Reakční schéma VI



Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravovat podle Reakčního schéma VII, kde R , R_2 , X a n jsou definovány výše a R_{12} je aryllová skupina, která může být substituovaná nebo nesubstituovaná, jak je definováno výše.

V kroku (1) Reakčního schéma VII se 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-1-yl alkohol obecného vzorce XIII alkyluje s halogenem obecného vzorce XXXI za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-1-yl etheru obecného vzorce XXXII. Sloučenina obecného vzorce XIII a halogenid obecného vzorce XXXI se smíchají ve dvoufázové směsi 50% vodného hydroxidu sodného a vhodného rozpouštědla, jako je dichlormethan, v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, jako je benzyltrimethylamoniumchlorid. Reakce může probíhat při teplotě místnosti.

V kroku (2) Reakčního schéma VII se 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin obecného vzorce XXXII oxiduje pomocí způsobu z kroku (2) v Reakčním schéma II za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu obecného vzorce XXXIII.

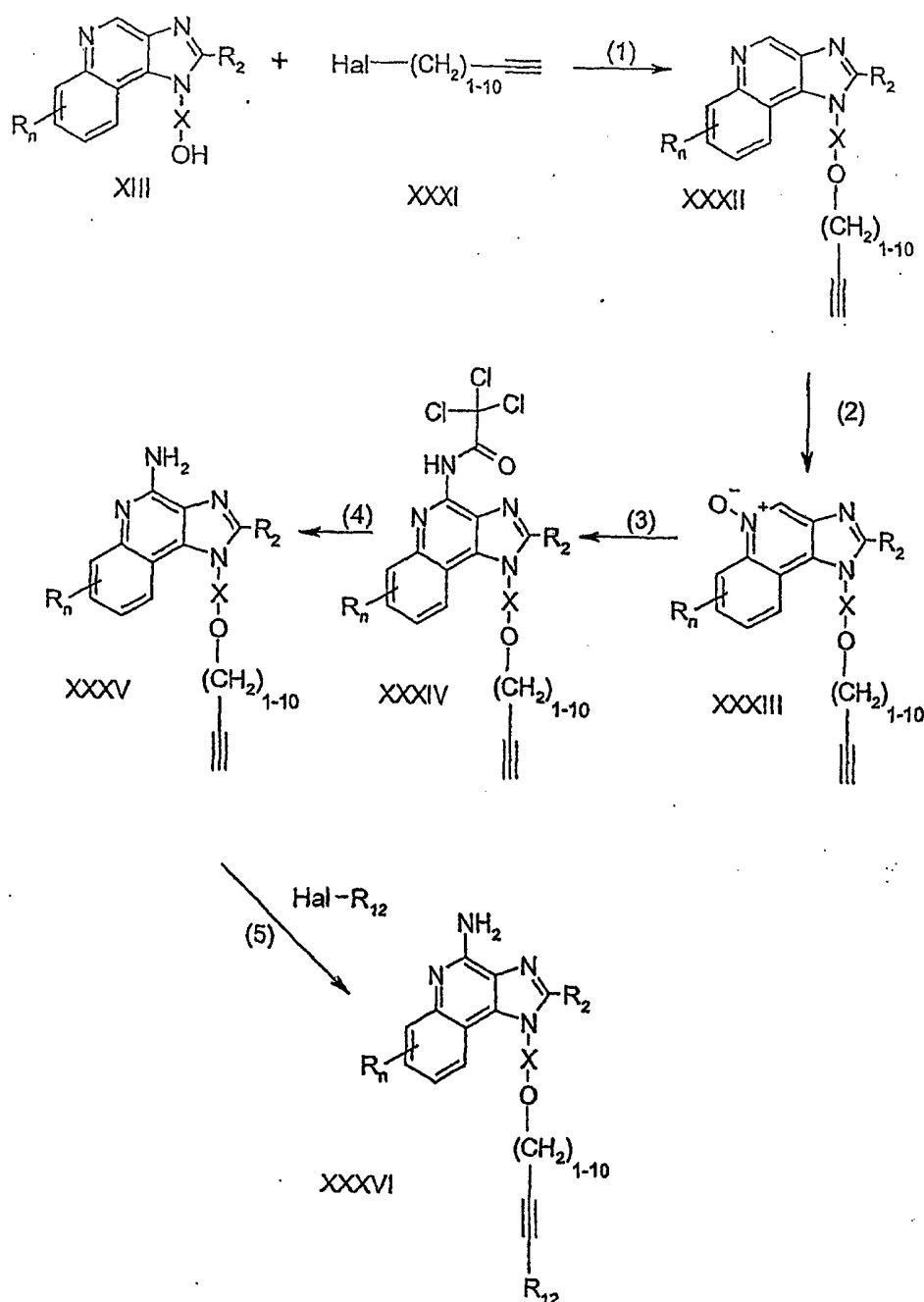
V kroku (3) Reakčního schéma VII 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-5*N*-oxid obecného vzorce XXXIII reaguje s trichloracetylisokyanátem za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-

-c]chinolin-4-yl-trichloracetamidu obecného vzorce XXXIV. Výhodně se isokyanát přidává řízeným způsobem při teplotě místnosti do roztoku 5N-oxidu ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan.

V kroku (4) Reakčního schéma VII se 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-yl-trichloracetamid obecného vzorce XXXIV hydrolyzuje za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XXXV, který je podskupinou obecného vzorce II. Hydrolyzu lze provádět běžnými způsoby, výhodně zpracováním roztoku sloučeniny obecného vzorce XXXIV v methanolu methoxidem sodným.

V kroku (5) Reakčního schéma VII se 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-amin obecného vzorce XXXV spojí s halogenidem obecného vzorce Hal-R₁₂ pomocí katalyzátoru přechodu kovu za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XXXVI, který je podskupinou obecného vzorce II. Výhodně se sloučenina obecného vzorce XXXV spojí s halogenidem v přítomnosti jodidu měďného, dichlorobis(trifenylfosfinu) paladnatého a přebytku triethylaminu ve vhodném rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid nebo acetonitril. Reakce se výhodně provádí při zvýšené teplotě (60 – 80 °C). Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl lze izolovat pomocí běžných postupů.

Reakční schéma VII



Sloučeniny podle vynálezu lze připravit podle Reakčního schéma VIII, kde R , R_2 , R_{12} , X a n jsou definovány výše a BOC je *tert*-butoxykarbonyl.

V kroku (1) Reakčního schéma VIII se aminoskupina 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XXXV chrání dvěma *tert*-butoxykarbonylovými skupinami. Sloučenina obecného vzorce XXXV se spojí s di-*tert*-butyl-dikarbonátem ve vhodném

rozpouštědle, jako je *N,N*-dimethylformamid, v přítomnosti 4-(dimethylamino)pyridinu a triethylaminu. Reakce se provádí při zvýšené teplotě (80 – 85 °C).

V kroku (2) Reakčního schéma VIII se chráněný 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-amin obecného vzorce XXXVII spojí s halogenidem obecného vzorce Hal-R₁₂ za pomoci katalyzátoru přechodu kovu za poskytnutí chráněného 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XXXVIII.

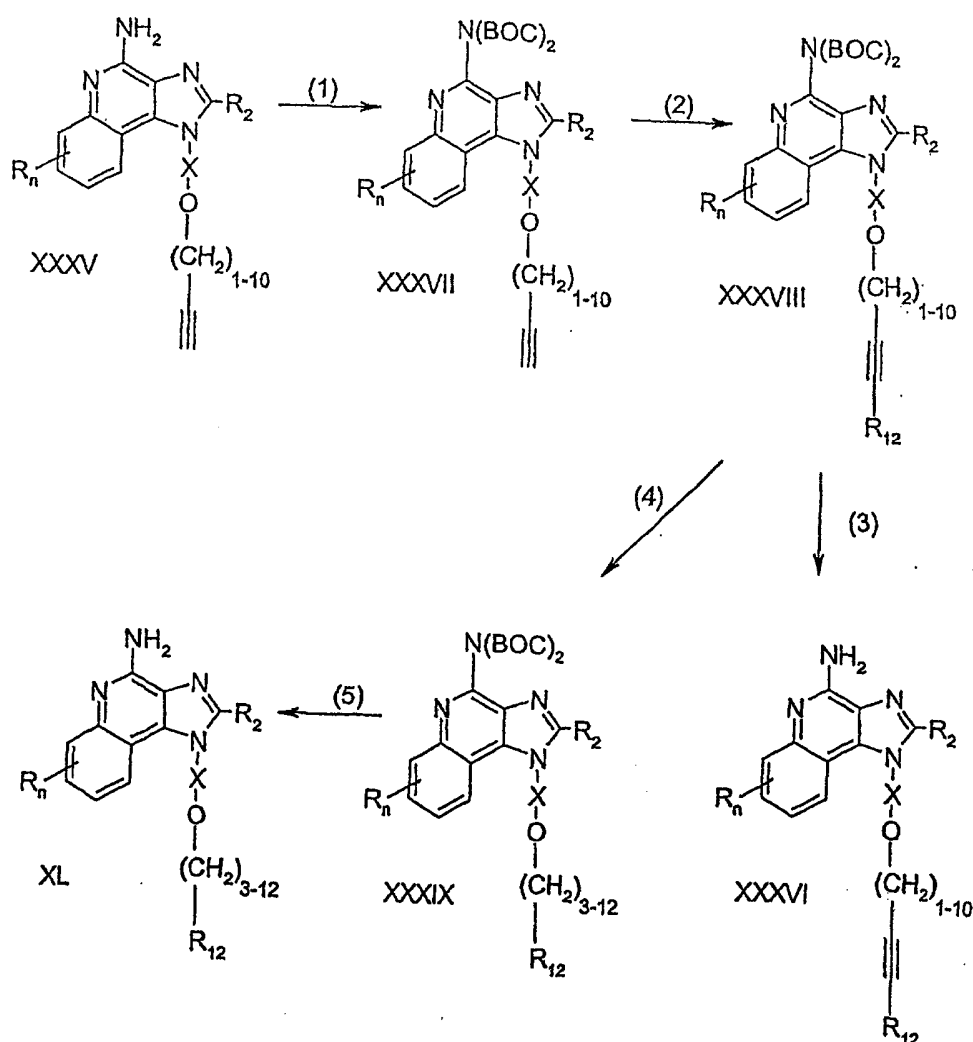
Výhodně se sloučenina obecného vzorce XXXVII sloučí s halogenidem v přítomnosti jodidu měďného, dichlorobis(trifenylfosfinu) paladnatého a přebytku triethylaminu ve vhodném rozpouštědle, jako je *N,N*-dimethylformamid nebo acetonitril. Reakce se může provádět při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě (40 – 80 °C).

V kroku (3) Reakčního schéma VIII se chránicí skupiny odstraní hydrolyzou za kyselých podmínek za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XXXVI, který je podskupinou obecného vzorce II. Sloučenina obecného vzorce XXXVIII se výhodně zpracuje trifluoroctovou kyselinou ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan. Reakce může probíhat při teplotě místnosti nebo snížené teplotě (0 °C). Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl lze izolovat pomocí běžných postupů.

V kroku (4) Reakčního schéma VIII se alkynová vazba chráněného 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XXXVIII redukuje za poskytnutí chráněného 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XXXIX. Reakce se výhodně provádí s pomocí běžného heterogenního hydrogenačního katalyzátoru, jako je oxid platiny, platina na uhlíku nebo paladium na uhlíku. Reakce se obvykle provádí v Parrově reaktoru ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol.

V kroku (5) Reakčního schéma VIII se chránicí skupiny sloučeniny obecného vzorce XXXIX odstraní stejným způsobem jako v kroku (3) za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XL, který je podskupinou obecného vzorce I. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl lze izolovat pomocí běžných postupů.

Reakční schéma VIII



Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit podle Reakčního schéma IX, kde R , R_2 , R_{12} , X a n jsou definovány výše a CBZ je benzyloxykarbonyl.

V kroku (1) Reakčního schéma IX se aminoskupina 1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminu obecného vzorce XXXV chrání benzyloxykarbonylovými skupinami. Sloučenina obecného vzorce XXXV se smíchá s dibenzylidikarbonátem ve vhodném rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid. Reakce se může provádět při teplotě místnosti nebo za mírného zahřátí (40 °C).

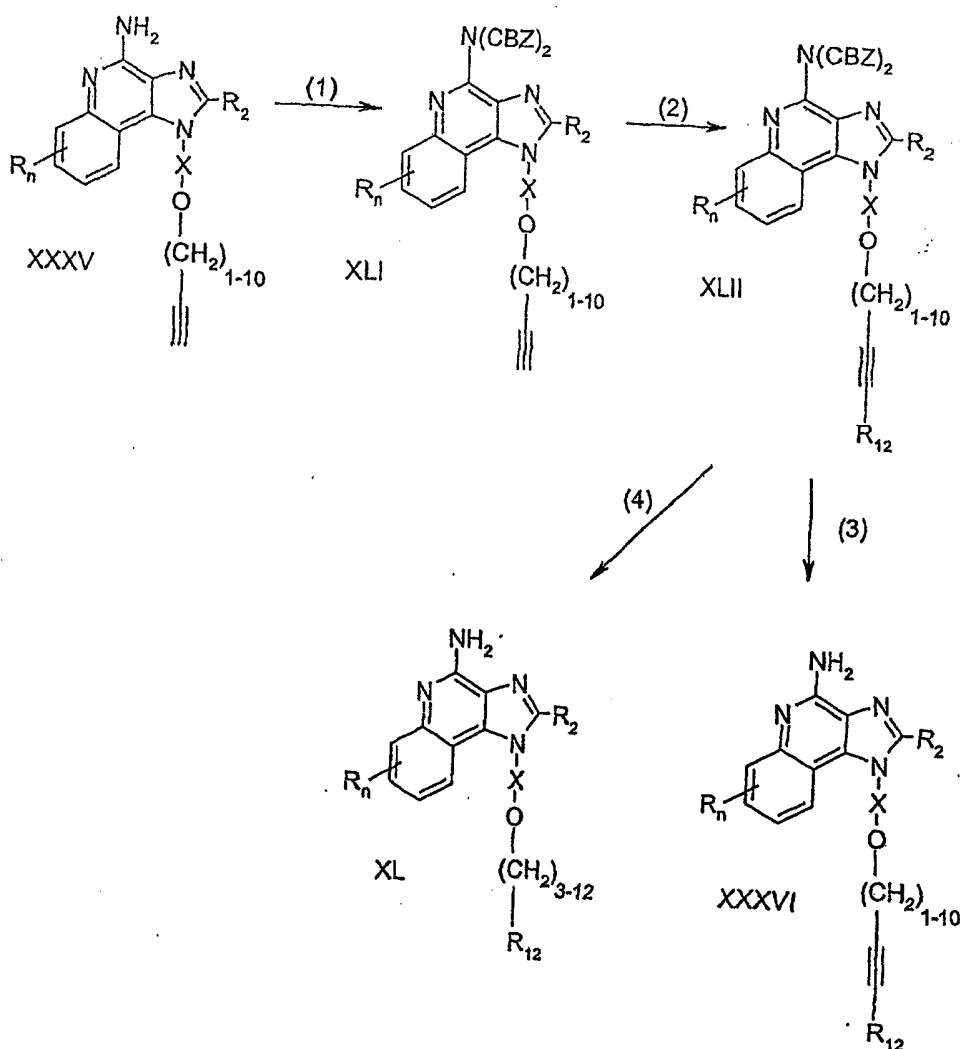
V kroku (2) Reakčního schéma IX se chráněný 1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin obecného vzorce XLI spojí s halogenidem obecného vzorce $Hal-R_{12}$ s pomocí katalyzátoru přechodu kovu za poskytnutí chráněného 1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminu obecného vzorce XLII. Sloučenina obecného vzorce XLI se výhodně spojí s halogenidem

v přítomnosti jodidu měďného, dichlorbis(trifenylfosfinu) paladnatého a přebytku triethylaminu ve vhodném rozpouštědle, jako je *N,N*-dimethylformamid nebo acetonitril. Reakce se může provádět při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě (40 – 80 °C).

V kroku (3) Reakčního schéma IX se chránicí skupiny odstraní hydrolyzou za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XXXVI, který je podskupinou obecného vzorce II. Sloučenina obecného vzorce XLII se výhodně zpracuje methoxidem sodným ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol. Reakce může probíhat při teplotě místnosti. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl lze izolovat pomocí běžných postupů.

V kroku (4) Reakčního schéma IX se chránicí skupiny sloučeniny obecného vzorce XLII odstraní hydrogenolýzou a alkynová vazba se redukuje za poskytnutí 1*H*-imidazo[4, 5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XL, který je podskupinou obecného vzorce I. Hydrogenolýza/redukce se výhodně provádí s pomocí hydroxidu paladia na uhlíku. Reakce se obvykle provádí v Parrově reaktoru ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl lze izolovat pomocí běžných postupů.

Reakční schéma IX



Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit podle Reakčního schéma X, kde R_1 , R_2 , X a n jsou definovány výše.

V kroku (1) Reakčního schéma X reaguje 2,4-dichlor-3-nitrochinolin obecného vzorce XLIII s aminem obecného vzorce $\text{R}_1-\text{O}-\text{X}-\text{NH}_2$ za poskytnutí 2-chlor-3-nitrochinolin-4-aminu obecného vzorce XLIV. Reakce se může provádět přidáním aminu do roztoku sloučeniny obecného vzorce XLIII ve vhodném rozpouštědle, jako je chloroform nebo dichlormethan, a případně zahřátím.

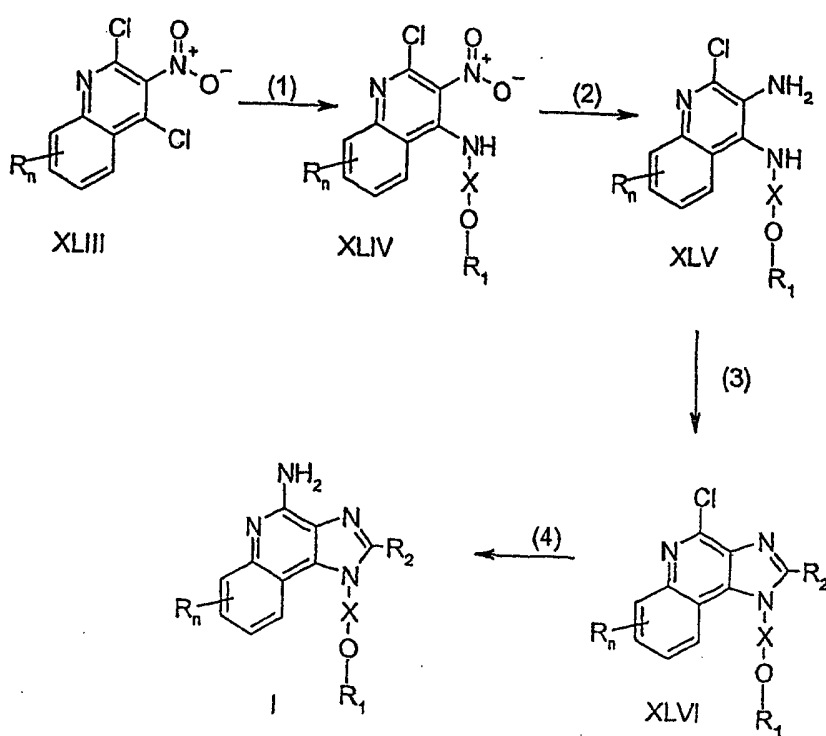
Mnohé chinoliny obecného vzorce XLIII jsou známy nebo se mohou připravit za použití známých syntetických způsobů (viz například Andre a kol., patent US 4 988 815, a zde citované odkazy).

V kroku (2) Reakčního schéma X se 2-chlor-3-nitrochinolin-4-amin obecného vzorce XLIV redukuje pomocí způsobu podle kroku (2) v Reakčním schéma VI za poskytnutí 2-chlorchinolin-3,4-diaminu obecného vzorce XLV.

V kroku (3) Reakčního schéma X se 2-chlorchinolin-3,4-diamin obecného vzorce XLV cyklizuje pomocí způsobu podle kroku (3) v Reakčním schéma VI za poskytnutí 4-chlor-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu obecného vzorce XLVI.

V kroku (4) Reakčního schéma X se 4-chlor-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin obecného vzorce XLVI aminuje za poskytnutí 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce I. Reakce se provádí zahříváním (např. 125 – 175 °C) sloučeniny obecného vzorce XLVI pod tlakem v hermeticky uzavřeném reaktoru v přítomnosti roztoku amoniaku v alkanolu. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se mohou izolovat pomocí běžných způsobů.

Reakční schéma X

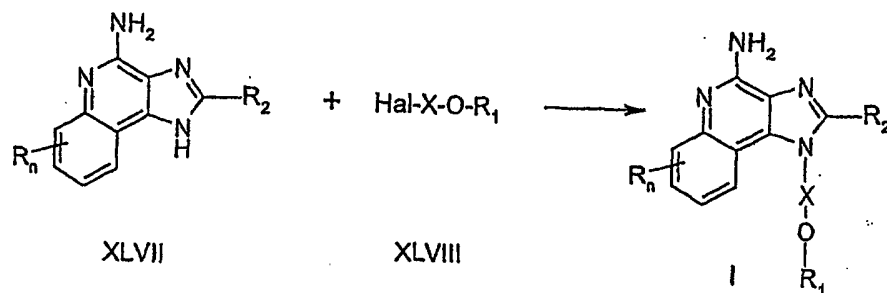


Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit podle Reakčního schéma XI, kde R_1 , R_2 , X a n jsou definovány výše.

V Reakčním schéma XI se 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin obecného vzorce XLVII alkyluje s halogenidem obecného vzorce XLVIII za poskytnutí 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce I. Sloučenina obecného vzorce XLVII reaguje s hydridem sodným ve vhodném rozpouštědle, jako je *N,N*-dimethylformamid. Do reakční směsi se pak přidá halogenid. Reakce se může přivádět při zvýšené teplotě ($\sim 100^\circ\text{C}$). Alkylace nastává na obou $N1$ a $N3$ dusících; nicméně požadovaný 1-izomer se může snadno separovat od 3-izomeru za pomoci běžných technik, jako je sloupcová chromatografie nebo rekrystalizace.

Mnohé 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminy obecného vzorce XLVII jsou známé; další se mohou připravit pomocí známých syntetických postupů, viz například Gerster, patent US 5 756 747, a zde citované odkazy.

Reakční schéma XI



Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit podle Reakčního schéma XII, kde R_1 , R_2 , X a n jsou definovány výše.

V kroku (1) Reakčního schéma XII se 4-nitrotetrazolo[1,5-*a*]chinolin-5-ol obecného vzorce XLIX chloruje za poskytnutí 5-chlor-4-nitrotetrazolo[1,5-*a*]chinolinu obecného vzorce L. Mohou se použít běžná chlorační činidla. Reakce se výhodně provádí za pomoci oxychloridu fosforečného ve vhodném rozpouštědle, jako je *N,N*-

-dimethylformamid. 4-Nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-oly obecného vzorce XLIX jsou známe nebo se mohou připravit s použitím známých syntetických způsobů (viz. například Gerster a kol., patent US 5 741 908, a zde citované odkazy).

V kroku (2) Reakčního schéma XII reaguje 5-chlor-4-nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin obecného vzorce L s aminem obecného vzorce $R_1-O-X-NH_2$ za poskytnutí 4-nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-aminu obecného vzorce LI. Reakce se může provádět přidáním aminu do roztoku sloučeniny obecného vzorce L ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan v přítomnosti triethylaminu.

V kroku (3) Reakčního schéma XII se 4-nitrotetrazolo[1,5-a]chinolin-5-amin obecného vzorce LI redukuje pomocí způsobu podle kroku (2) v Reakčním schéma VI za poskytnutí tetrazolo[1,5-a]chinolin-4,5-diaminu obecného vzorce LII.

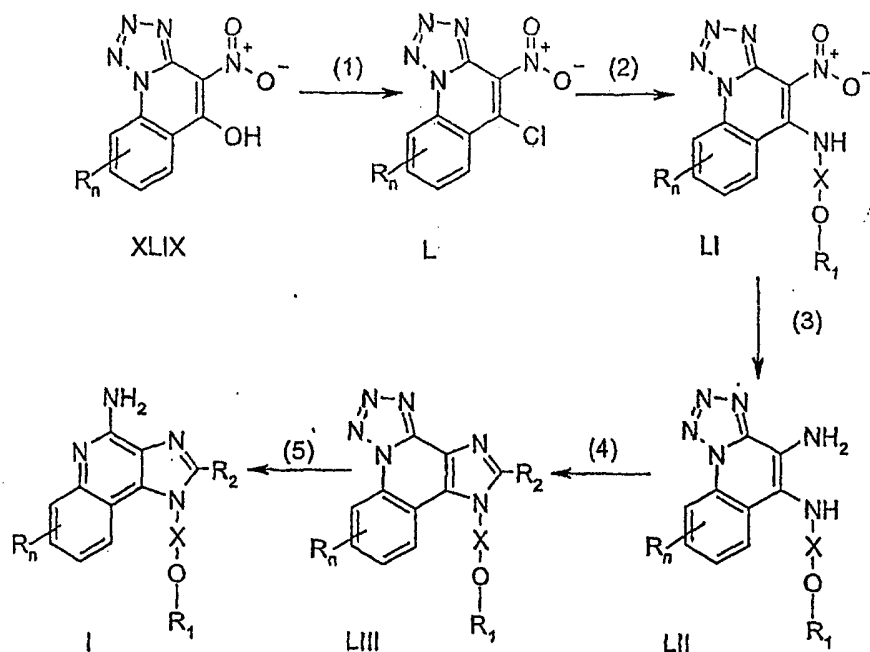
V kroku (4) Reakčního schéma XII se tetrazolo[1,5-a]chinolin-4,5-diamin obecného vzorce LII cyklizuje za pomoci způsobu podle kroku (3) v Reakčního schéma VI za poskytnutí 6*H*-imidazo[4,5-*c*]tetrazolo[1,5-a]chinolinu obecného vzorce LIII.

V kroku (5) Reakčního schéma XII se 6*H*-imidazo[4,5-*c*]tetrazolo[1,5-a]chinolin obecného vzorce LIII redukuje za poskytnutí 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce I. Krok (5) zahrnuje (i) reagování sloučeniny obecného vzorce LIII s trifenyfosfinem a pak (ii) hydrolyzování.

Část (i) se může provádět smícháním sloučeniny obecného vzorce LIII s trifenyfosfinem ve vhodném rozpouštědle, jako je 1,2-dichlorbenzen, a zahříváním.

Část (ii) zahrnuje hydrolyzu produktu z části (i). Hydrolyza se může provádět běžnými způsoby, jako je zahřívání v přítomnosti vody nebo nižšího alkanolu, případně v přítomnosti katalyzátoru, jako je hydroxid alkalického kovu nebo nižší alkoxid. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se mohou izolovat pomocí běžných způsobů.

Reakční schéma XII



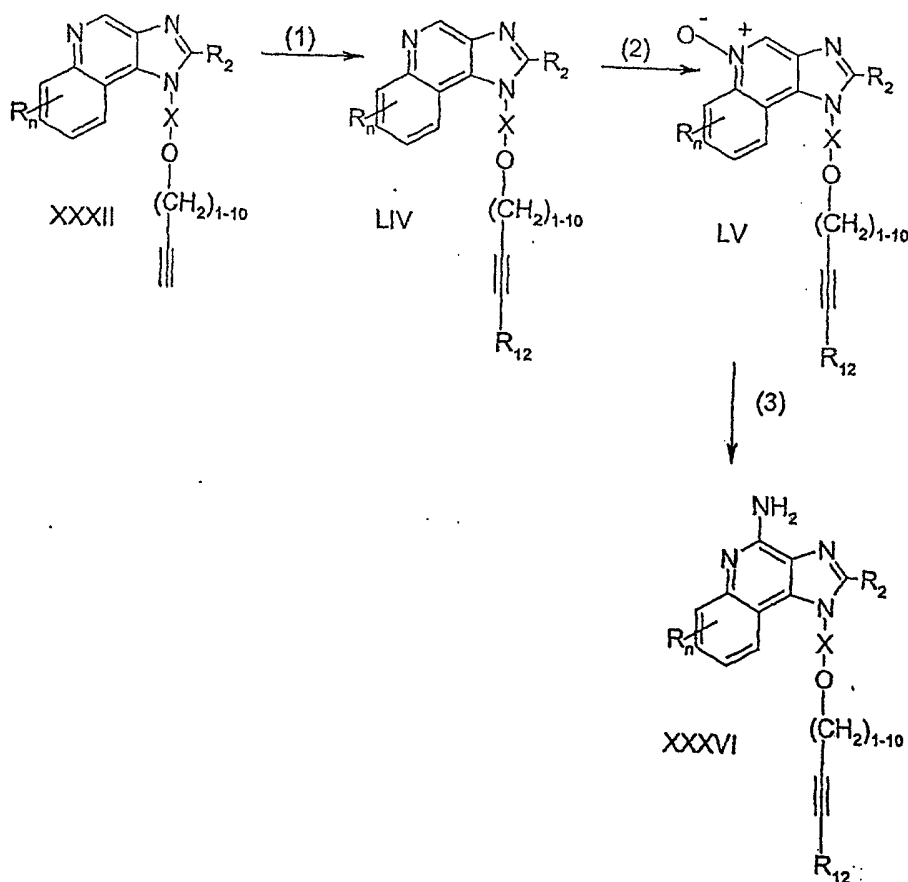
Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit podle Reakčního schéma XIII, kde R , R_2 , R_{12} , X a n jsou definovány výše.

V kroku (1) Reakčního schéma XIII se 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl ether obecného vzorce XXXII spojí s halogenidem obecného vzorce Hal- R_{12} za použití způsobu podle kroku (5) v Reakčním schéma VII za poskytnutí 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl etheru obecného vzorce LIV.

V kroku (2) Reakčního schéma XIII se 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl ether obecného vzorce LIV oxiduje za použití způsobu podle kroku (2) v Reakčním schéma II za poskytnutí 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu obecného vzorce LV.

V kroku (3) Reakčního schéma XIII se 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid obecného vzorce LV aminuje za pomoci způsobu podle kroku (3) v Reakčním schéma II za poskytnutí 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XXXVI, který je podskupinou obecného vzorce II. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se mohou izolovat pomocí běžných způsobů.

Reakční schéma XIII



Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit podle Reakčního schéma XIV, kde R , R_2 , R_{12} , X a n jsou definovány výše.

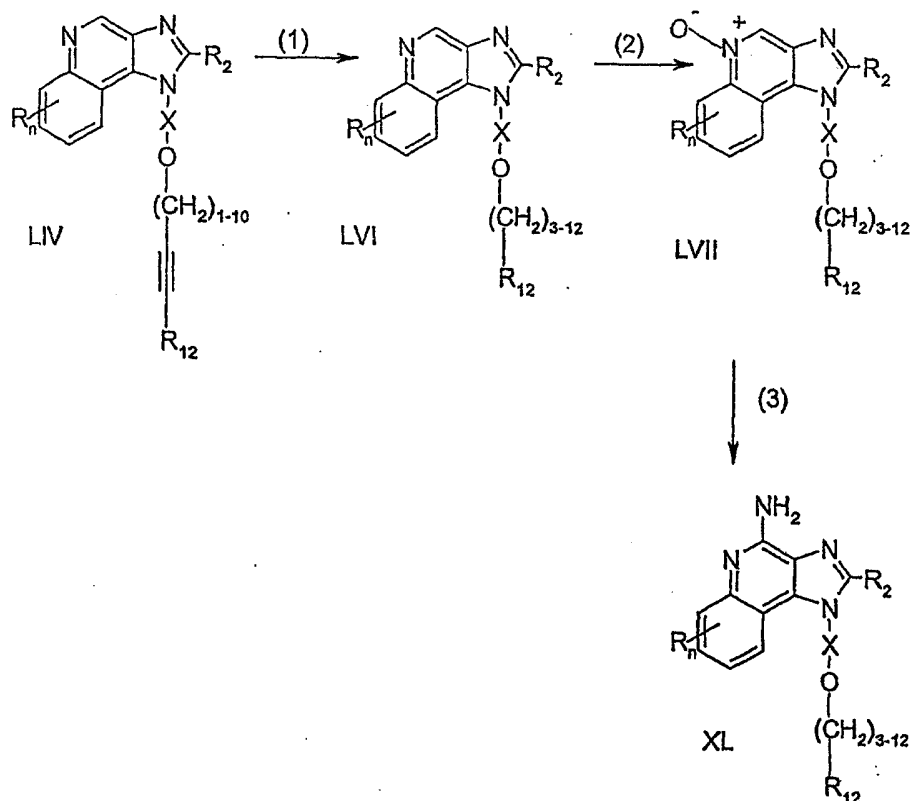
V kroku (1) Reakčního schéma XIV se alkynová vazba 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl etheru obecného vzorce LIV redukuje za použití způsobu podle kroku (4) v Reakčním schéma VIII za poskytnutí 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl etheru obecného vzorce LVI.

V kroku (2) Reakčního schéma XIV se 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl ether obecného vzorce LVI oxiduje za použití způsobu podle kroku (2) v Reakčním schéma II za poskytnutí 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu obecného vzorce LVII.

V kroku (3) Reakčního schéma XIV se 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid obecného vzorce LVII aminuje za použití způsobu podle kroku (3) v Reakčním schéma II za poskytnutí 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce XL, který je

podskupinou obecného vzorce I. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se mohou izolovat pomocí běžných způsobů.

Reakční schéma XIV



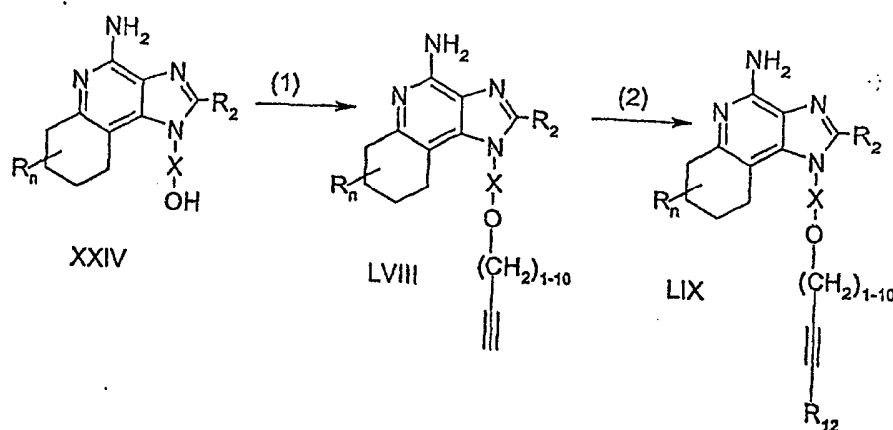
Tetrahydroimidazochinoliny podle vynálezu se mohou připravit podle Reakčního schéma XV, kde R, R_2 , R_{12} , X a n jsou definovány výše.

V kroku (1) Reakčního schéma XV se 4-amino-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl alkohol obecného vzorce XXIV alkyluje za použití způsobu popsaného v Reakčním schéma V s halogenidem obecného vzorce $Hal-(CH_2)_{1-10}-CH\equiv CH$ za poskytnutí 6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminu obecného vzorce LVIII, který je podskupinou obecného vzorce IV.

V kroku (2) Reakčního schéma XV se 6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin obecného vzorce LVIII spojí za použití způsobu podle kroku (5) v Reakčním schéma VII s halogenidem obecného vzorce $Hal-R_{12}$ za poskytnutí 6,7,8,9-

-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce LIX, který je podskupinou obecného vzorce IV. Produkt nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se mohou izolovat pomocí běžných způsobů.

Reakční schéma XV



Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit podle Reakčního schéma XVI, kde R , R_1 , R_2 , X a n jsou definovány výše.

V kroku (1) Reakčního schéma XVI se 2,4-dihydroxy-3-nitro-6,7,8,9-tetrahydrochinolin obecného vzorce LX chloruje za poskytnutí 2,4-dichlor-3-nitro-6,7,8,9-tetrahydrochinolin obecného vzorce LXI. Mohou se použít běžná chlorační činidla. Přednostně se reakce provádí smícháním sloučeniny obecného vzorce LX s oxychloridem fosforečným a pak zahříváním (55 – 65 °C).

Sloučeniny obecného vzorce LX jsou známé nebo se mohou připravit za použití známých syntetických způsobů (viz například Nikolaides a kol., patent US 5 352 784, a zde citované odkazy).

V kroku (2) Reakčního schéma XVI reaguje 2,4-dichlor-3-nitro-6,7,8,9-tetrahydrochinolin obecného vzorce LXI s aminem obecného vzorce $R_1-O-X-NH_2$ za poskytnutí 2-chlor-3-nitro-6,7,8,9-tetrahydrochinolin-4-aminu obecného vzorce LXII. Reakce se může provádět přidáním aminu do roztoku sloučeniny obecného vzorce LXI ve vhodném rozpouštědle, jako je *N,N*-dimethylformamid, a zahříváním (55 – 65 °C).

V kroku (3) Reakčního schéma XVI reaguje 2-chlor-3-nitro-6,7,8,9-

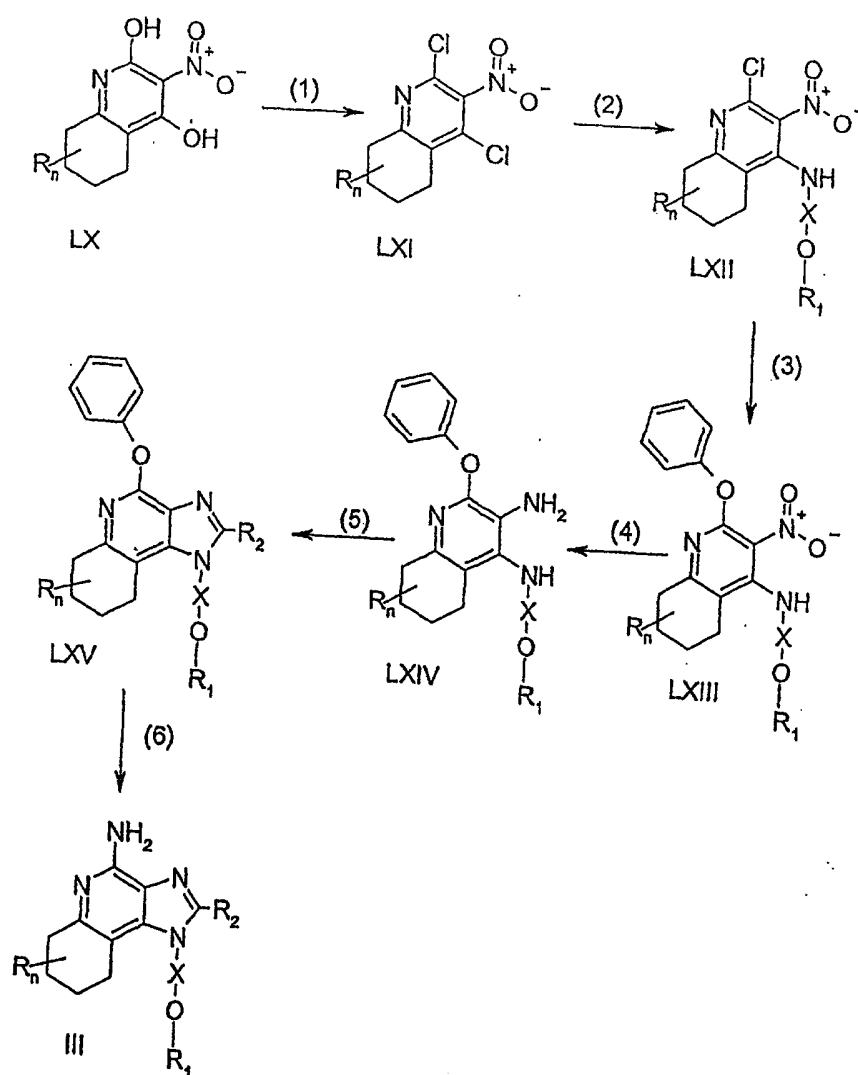
-tetrahydrochinolin-4-amin obecného vzorce LXII s fenolem za použití způsobu podle kroku (4) Reakčního schéma IV za poskytnutí 2-fenoxy-3-nitro-6,7,8,9-tetrahydrochinolin-4-aminu obecného vzorce LXIII.

V kroku (4) Reakčního schéma XVI se 2-fenoxy-3-nitro-6,7,8,9-tetrahydrochinolin-4-amin obecného vzorce LXIII redukuje za použití způsobu podle kroku (2) v Reakčním schéma VI za poskytnutí 2-fenoxy-6,7,8,9-tetrahydrochinolin-3,4-diaminu obecného vzorce LXIV.

V kroku (5) Reakčního schéma XVI se 2-fenoxy-6,7,8,9-tetrahydrochinolin-3,4-diamin obecného vzorce LXIV cyklizuje za použití způsobu podle kroku (3) v Reakčním schéma VI za poskytnutí 4-fenoxy-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu obecného vzorce LXV.

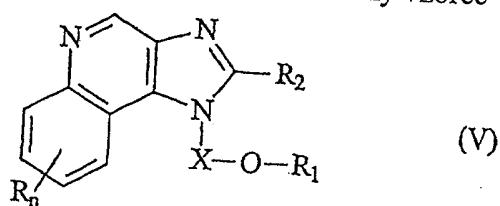
V kroku (6) Reakčního schéma XVI se 4-fenoxy-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin obecného vzorce LXV aminuje za použití způsobu podle kroku (7) v Reakčním schéma IV za poskytnutí 6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu obecného vzorce III.

Reakční schéma XVI



Vynález dále poskytuje nové sloučeniny vhodné jako meziprodukty v syntéze sloučenin obecných vzorců I, II, III a IV. Tyto meziproduktové sloučeniny mají strukturní obecné vzorce V – IX, podrobněji popsane níže.

Jedna skupina meziproduktových sloučenin má obecný vzorec V:



kde

X je $-\text{CHR}_3-$, $-\text{CHR}_3\text{-alkyl-}$ nebo $-\text{CHR}_3\text{-alkenyl-}$;

R₁ je vybráno ze skupiny obsahující:

- aryl,
- alkenyl,
- R₄-aryl, a
- (CH₂)₁₋₁₀-C≡C-R₁₀;

R₂ je vybráno ze skupiny obsahující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-alkenyl,
- alkyl-Y-aryl, a
- alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny obsahující:

- OH,
- halogen,
- N(R₃)₂,
- CO-N(R₃)₂,
- CO-C₁₋₁₀alkyl,
- CO-O-C₁₋₁₀alkyl,
- N₃,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- CO-aryl, a
- CO-heteroaryl;

R₄ je alkyl nebo alkenyl, které mohou být přerušeny jednou nebo více -O-skupinami;

každé **R₃** je nezávisle H nebo C₁₋₁₀alkyl;

R_{10} je vybráno ze skupiny obsahující H, alkyl, alkenyl a aryl;

každé Y je nezávisle -O- nebo -S(O)₀₋₂;

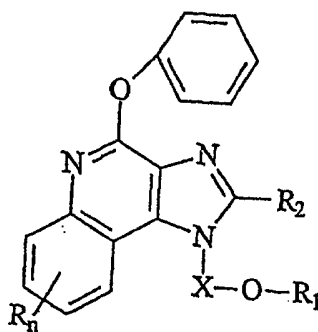
n je 0 až 4; a

každé přítomné R je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující C₁₋₁₀alkyl,

C₁₋₁₀alkoxy, hydroxy, halogen a trifluormethyl;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Další skupinou meziproduktů jsou imidazochinolin-4-fenoxysloučeniny obecného vzorce VI:



(VI)

kde

X je -CHR₃-, -CHR₃-alkyl- nebo -CHR₃-alkenyl-;

R₁ je vybráno ze skupiny obsahující:

- aryl,
- alkenyl,
- R₄-aryl, a
- (CH₂)₁₋₁₀-C≡C-R₁₀;

R₂ je vybráno ze skupiny obsahující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-alkenyl,

- alkyl-Y-aryl, a
 - alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
 vybranými ze skupiny obsahující:

- 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,
- heterocyklyl,
- $CO-aryl$, a
- $CO-heteroaryl$;

R_4 je alkyl nebo alkenyl, které oba mohou být přerušeny jednou nebo více
 -O- skupinami;

každé R_3 je nezávisle H nebo $C_{1-10}alkyl$;

R_{10} je vybráno ze skupiny obsahující H, alkyl, alkenyl a aryl;

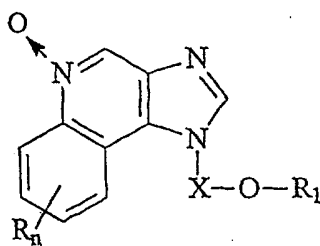
každé Y je nezávisle -O- nebo $-S(O)_{0-2}-$;

n je 0 až 4; a

každé přítomné R je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující $C_{1-10}alkyl$,
 $C_{1-10}alkoxy$, hydroxy, halogen a trifluormethyl;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Další skupinou meziproduktových sloučenin jsou sloučeniny imidazochinolin-N-
 -oxidu obecného vzorce VII:



(VII)

kde

X je $-\text{CHR}_3-$, $-\text{CHR}_3\text{-alkyl-}$ nebo $-\text{CHR}_3\text{-alkenyl-}$;

R_1 je vybráno ze skupiny obsahující:

- aryl,
- alkenyl,
- $R_4\text{-aryl}$, a
- $(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-C}\equiv\text{C-R}_{10}$;

R_4 je alkyl nebo alkenyl, které oba mohou být přerušeny jednou nebo více $-\text{O}-$ skupinami;

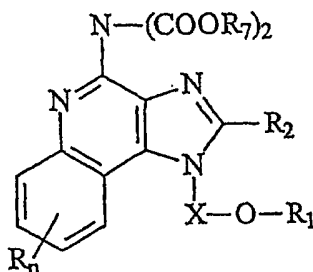
každé R_3 je nezávisle H nebo $\text{C}_{1-10}\text{alkyl}$;

R_{10} je vybráno ze skupiny obsahující H, alkyl, alkenyl a aryl;

n je 0 až 4; a

každé přítomné R je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující $\text{C}_{1-10}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-10}\text{alkoxy}$, hydroxy, halogen a trifluormethyl;
nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Další skupina meziproduktových sloučenin má obecný vzorec VIII:



(VIII)

kde

X je $-\text{CHR}_3-$, $-\text{CHR}_3\text{-alkyl-}$ nebo $-\text{CHR}_3\text{-alkenyl-}$;

R_1 je vybráno ze skupiny obsahující:

- aryl,
- alkenyl,
- $R_4\text{-aryl}$, a
- $(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-C}\equiv\text{C-R}_{10}$;

R_2 je vybráno ze skupiny obsahující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-alkenyl,
- alkyl-Y-aryl, a
- alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny obsahující:

- 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,
- heterocyklyl,
- $CO-aryl$, a
- $CO-heteroaryl$;

R_4 je alkyl nebo alkenyl, které mohou být přerušeny jednou nebo více -O- skupinami;

každé R_3 je nezávisle H nebo $C_{1-10}alkyl$;

R_{10} je vybráno ze skupiny obsahující H, alkyl, alkenyl a aryl;

každé Y je nezávisle -O- nebo $-S(O)_{0-2}-$;

n je 0 až 4; a

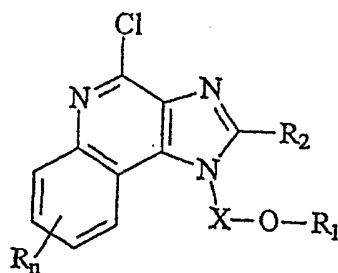
každé přítomné R je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující $C_{1-10}alkyl$,

$C_{1-10}alkoxy$, hydroxy, halogen a trifluormethyl; a

R_7 je *tert*-butyl nebo benzyl;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Další skupinou meziproduktů jsou sloučeniny imidazochinolin-4-chloru obecného vzorce IX:



(IX)

kde

X je $-\text{CHR}_3-$, $-\text{CHR}_3\text{-alkyl-}$ nebo $-\text{CHR}_3\text{-alkenyl-}$;

R_1 je vybráno ze skupiny obsahující:

- aryl,
- alkenyl,
- $\text{R}_4\text{-aryl}$, a
- $(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-C}\equiv\text{C-R}_{10}$;

R_2 je vybráno ze skupiny obsahující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-alkenyl,
- alkyl-Y-aryl, a
- alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny obsahující:
- 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,
- heterocyklyl,
- $CO-aryl$, a
- $CO-heteroaryl$;

R_4 je alkyl nebo alkenyl, které mohou být přerušeny jednou nebo více -O- skupinami;

každé R_3 je nezávisle H nebo $C_{1-10}alkyl$;

každé Y je nezávisle -O- nebo $-S(O)_{0-2}-$;

n je 0 až 4; a

každé přítomné R je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující $C_{1-10}alkyl$, $C_{1-10}alkoxy$, hydroxy, halogen a trifluormethyl; a
nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Jak se zde užívá, výrazy „alkyl“, „alkenyl“ a předpona „alk-“ zahrnují skupiny s přímým i rozvětveným řetězcem a cyklické skupiny, např. cykloalkyl a cykloalkenyl. Pokud není specifikováno jinak, tyto skupiny obsahují 1 až 20 uhlíkových atomů, s alkenylovými skupinami obsahujícími 2 až 20 uhlíkových atomů. Výhodné skupiny mají celkový počet do 10 atomů uhlíku. Cyklické skupiny mohou být monocyklické nebo polycyklické a výhodně mají v kruhu 3 až 10 atomů uhlíku. Typické cyklické skupiny zahrnují cyklopropyl, cyklopropylmethyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cyklopropylmethyl a adamantyl.

Kromě toho alkylové a alkenylové části -X- skupin mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více substituenty, které jsou vybrány ze skupiny obsahující alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyklyl, arylalkyl, heteroarylalkyl a heterocyklylalkyl.

Výraz „haloalkyl“ zahrnuje skupiny, které jsou substituované jedním nebo více atomy halogenu, včetně perfluorovaných skupin. To jsou také ovšem skupiny, které obsahují předponu „halo-“. Příklady vhodných haloalkylových skupin jsou chlormethyl, trifluormethyl a podobně.

Výraz „aryl“, jak se zde používá, zahrnuje karboxylové aromatické kruhy nebo kruhové systémy. Příklady arylových skupin zahrnují fenyl, naftyl, bifenyl, fluorenyl a indenyl.

Výraz „heteroaryl“ zahrnuje aromatické kruhy nebo kruhové systémy, které obsahují nejméně jeden kruhový heteroatom (např. O, S, N). Vhodné heteroarylové skupiny zahrnují furyl, thienyl, pyridyl, chinoliny, isochinoliny, indolyl, isoindolyl, triazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, benzofuranyl, benzothiofenyl, karbazolyl, benzoxazolyl, pyrimidinyl, benzimidazolyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, naftyridiny, isoxazolyl, isothiazolyl, puriny, chinazoliny a tak dále.

„Heterocyklyl“ zahrnuje nearomatické kruhy nebo kruhové systémy, které obsahují nejméně jeden kruhový heteroatom (např. O, S, N) a zahrnuje všechny plně nasycené a částečně nenasycené deriváty z některé z výše uvedených heteroarylových skupin. Typické heterocyklické skupiny zahrnují pyrrolidiny, tetrahydrofuranyl, morfoliny, thiomorfoliny, piperidiny, piperaziny, thiazolidiny, imidazolidiny, isothiazolidiny a tak dále.

Arylové, heteroarylové a heterocyklylové sloučeniny mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny obsahující alkyl, alkoxy, alkylthio, haloalkyl, haloalkoxy, haloalkylthio, halogen, nitro, hydroxy, merkaptó, kyano, karboxy, formyl, aryl, aryloxy, arylthio, arylalkoxy, arylalkylthio, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylthio, heteroarylalkoxy, heteroarylalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, heterocyklyl, heterocykloalkyl, alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, alkoxykarbonyl, haloalkylkarbonyl, haloalkoxykarbonyl, alkylthiokarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, aryloxykarbonyl, heteroaryloxykarbonyl, arylthiokarbonyl, heteroarylthiokarbonyl, alkanoyloxy, alkanoylthio, alkanoylamino, aroyloxy, aroylthio, aroylamino, alkylaminosulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylkarbonylamino, alkenylkarbonylamino, arylkarbonylamino, arylalkylkarbonylamino, heteroarylkarbonylamino, heteroarylalkylkarbonylamino, alkylsulfonylamino,

alkenylsulfonylamino, arylsulfonylamino, arylalkylsulfonylamino, heteroarylsulfonylamino, heteroarylalkylsulfonylamino, alkylaminokarbonylamino, alkenylaminokarbonylamino, arylaminokarbonylamino, arylalkylaminokarbonylamino, heteroarylaminokarbonylamino, heteroarylalkylaminokarbonylamino, a v případě heterocyklylu, oxo. Pokud jsou některé další skupiny označovány jako „substituované“ nebo „případně substituované“, pak mohou být také tyto skupiny substituované jedním nebo více výše vyjmenovanými substituenty.

Obvykle jsou upřednostňovány určité substituenty. Například výhodnou R_1 skupinou je R_4 -aryl a výhodnými R_{10} skupinami jsou alkyl a aryl, kde výhodnou arylovou skupinou je fenyl nebo substituovaný fenyl. Přednostně nejsou přítomny žádné substituenty R (tzn. n je 0). Výhodné R_2 skupiny zahrnují vodík, alkylové skupiny mající 1 až 4 uhlíkové atomy (tj. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl a cyklopropylmethyl), methoxyethyl a ethoxymethyl. Pro substituované skupiny, jako jsou substituované alkyl- nebo substituované arylskupiny, výhodné substituenty zahrnují halogen, nitril, nitro, karboxy, methoxy, methylthio, trifluormethyl a trifluormethoxy. Jeden nebo více z těchto výhodných substituentů, pokud jsou přítomny, se mohou vyskytovat v sloučeninách podle vynálezu v jakékoliv kombinaci.

Vynález zahrnuje zde popsané sloučeniny v jejich jakékoliv farmaceuticky přijatelné formě, včetně izomerů (např. diastereoizomerů a enantiomerů), solí, solvátů, polymorfů a tak dále. Zejména pokud je sloučenina opticky aktivní, vynález výslovně zahrnuje každý z enantiomerů sloučeniny stejně jako racemické směsi těchto enantiomerů.

Farmaceutické přípravky a biologická účinnost

Farmaceutické přípravky podle vynálezu obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu, jako je popsáno výše, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Výraz „terapeuticky účinné množství“ znamená množství sloučeniny dostatečné pro vyvolání terapeutického účinku, jako je indukce cytokinů, protinádorový účinek a/nebo protivirové působení.

Ačkoliv se přesné množství účinné sloučeniny použité ve farmaceutickém přípravku bude lišit podle okolností známých odborníkům v oboru, jako je fyzikální a chemická povaha sloučeniny, druh nosiče a zvolený dávkovací režim, očekává se, že přípravky podle vynálezu budou obsahovat dostačující účinnou látku pro poskytnutí dávky od asi 100 ng/kg do asi 50 mg/kg, výhodně asi 10 µg/kg až asi 5 mg/kg, sloučeniny subjektu.

Mohou se použít kterékoliv běžné dávkovací formy, jako jsou tablety, karamely, parenterální prostředky, sirupy, krémy, masti, aerosolové prostředky, transdermální náplasti, transmukózní náplasti a tak dále.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat jako jediné terapeutické činidlo v léčebném režimu nebo se mohou sloučeniny podle vynálezu podávat v kombinaci s jednou další nebo více dalšími účinnými látkami, včetně dalších modifikátorů imunitní odpovědi, protivirových prostředků, antibiotik atd.

Sloučeniny podle vynálezu ve zkouškách prováděných podle testů uvedených níže prokázaly, že indukují tvorbu určitých cytokinů. Tyto výsledky naznačují, že sloučeniny jsou účinné jako modifikátory imunitní odpovědi, které mohou regulovat imunitní odpověď mnoha různými způsoby, a prokazují se jako vhodné pro léčení různých chorob.

Cytokiny, jejichž tvorba může být indukována podáváním sloučenin podle vynálezu, obecně zahrnují interferon- α (IFN- α) a/nebo tumor nekróza faktor- α (TNF- α) i určité interleukiny (IL). Cytokiny, jejichž biosyntéza může být vyvolána sloučeninami podle vynálezu, zahrnují IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 a IL-12, a mnoho dalších cytokinů. Mimo jiné účinky, tyto a další cytokiny mohou inhibovat tvorbu virů a růst nádorových buněk, což činí tyto sloučeniny vhodnými pro léčení virových chorob a nádorů.

V souladu s tím vynález poskytuje způsob indukování biosyntézy cytokinů u živočicha, zahrnující podávání účinného množství sloučeniny nebo přípravku

podle vynálezu živočichovi.

Bylo objeveno, že určité sloučeniny podle vynálezu přednostně vyvolávají expresi IFN- α v souboru hematopoetických buněk, jako jsou PBMC (mononukleární buňky periferní krve), obsahujících pDC2 buňky (prekurzorové dendritické buňky typu 2) bez doprovodné tvorby významných hladin zánětlivých cytokinů.

Navíc ke schopnosti vyvolat tvorbu cytokinů, sloučeniny podle vynálezu ovlivňují další stránky vlastní imunitní odpovědi. Například se může stimulovat přirozená aktivita buněk K, což je účinek, který může být přičítán indukci cytokinů. Sloučeniny mohou také aktivovat makrofágy, které střídavě stimulují vylučování oxidu dusičného a produkci dalších cytokinů. Dále mohou sloučeniny způsobovat množení a diferenciaci B-lymfocytů.

Sloučeniny podle vynálezu mohou mít také vliv na druhotnou imunitní odpověď. Například, i když není pravděpodobné, že existuje přímý účinek na T buňky nebo na přímou indukci cytokinů T buněk, po podávání těchto sloučenin se nepřímo indukuje tvorba TH1 buněk cytokinů IFN- γ (Th1) a tvorba TH2 buněk cytokinů IL-4, IL-5 a IL-13 (Th2) se inhibuje. Tento účinek znamená, že sloučeniny jsou vhodné pro léčení nemocí, kde je žádoucí zvýšení odezvy Th1 a/nebo snížení odezvy Th2.

Vzhledem ke schopnostem sloučenin podle vynálezu inhibovat imunitní odezvu Th2, se očekává, že sloučeniny budou vhodné pro léčení atopických chorob, jako je atopická dermatitida, astma, alergie, alergická rhinitida; systematického lupus erythematoses; jako očkovací pomocná látka pro buňkami zprostředkovanou imunitu; a eventuálně jako ošetření opakujících se plísňových chorob a chlamydií.

Účinky sloučenin modifikující imunitní odpověď je činí vhodné pro léčení širokého spektra chorob. Kvůli jejich schopnosti vyvolat tvorbu cytokinů, jako jsou IFN- α a/nebo TNF- α , jsou sloučeniny zvláště vhodné pro léčení virových chorob a nádorů.

Tento imunostimulační účinek nasvědčuje, že sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné pro léčení chorob jako jsou, bez omezení na ně, virové choroby včetně genitálních bradavic; obyčejné bradavice; bradavice na chodidlech; hepatitida typu B; hepatitida typu C, herpes simplex virus typu 1 a typu 2; moluskum contagiosum; neštovice, zvláště variola maior; rhinovirus; adenovirus; chřipka; parainfluenza; HIV; CMV; VZV; intraepiteliální

neoplazie, jako je cervikální intraepiteliální neoplazie; lidský papilomavirus (HPV) a přidružené neoplazie; plísňové choroby, např. kandida, aspergilus a kryptokoková meningitida; nádorové choroby, např. bazocelulární karcinom, leukémie vlasových buněk, Kaposiho sarkom, karcinom ledvinových buněk, spinocelulární karcinom, myelogenní leukémie, násobný myelom, melanom, nehodgkinsovský lymfom, kožní lymfom T-buněk a jiné rakoviny; parazitní choroby, např. pneumocystóza; kryptosporidióza, histoplazmóza, toxoplazmóza, trypanozomální infekce a leishmanióza; a bakteriální infekce, např. tuberkulóza a mycobakterium avium. Další choroby, které se mohou léčit pomocí sloučenin podle vynálezu, zahrnují keratózu ze záření; ekzém; eozinofilii; esenciální trombocythémii, lepru; sklerózu multiplex; Ommenův syndrom; diskoidní lupus; Bowenovu chorobu; bowenoidní papulózu, alopecii areata; inhibici keloidních formací po operaci a dalších typů pooperačních jizev.

Kromě toho tyto sloučeniny by mohly zlepšovat nebo stimulovat hojení poranění včetně chronických ran. Sloučeniny mohou být vhodné pro ošetření oportunistických infekcí a nádorů, které se objevují po potlačení buňkami zprostředkované imunity například u pacientů s transplantací, pacientů s nádorem nebo HIV pacientů.

Množství sloučeniny účinné pro indukování biosyntézy cytokinů je množství dostatečné, aby přimělo jeden nebo více buněčných druhů, jako jsou monocyty, makrofágy, dendritické buňky a B-buňky, produkovat množství jednoho nebo více cytokinů, jako jsou například IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 a IL-12, které se zvyšuje nad základní hladinu těchto cytokinů.

Přesné množství se bude lišit podle faktorů známých v oboru, ale očekává se, že to bude dávka asi od 100 ng/kg do 50 mg/kg, přednostně asi 10 μ g/kg až asi 5 mg/kg.

Vynález také poskytuje způsob léčení virových infekcí u živočicha a způsob léčení nádorové choroby u živočicha, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny nebo přípravku podle vynálezu živočichovi.

Množství účinné pro léčení nebo inhibici virových infekcí je množství, které bude způsobovat zmírnění jednoho nebo více projevů virové infekce, jako jsou virové léze, virová nákaza, rychlost tvorby virů a úmrtnost ve srovnání s neléčenými kontrolními živočichy.

Přesné množství se bude lišit v závislosti na faktorech známých ze stavu techniky, ale očekává se, že to bude dávka asi od 100 ng/kg do 50 mg/kg, přednostně asi 10 µg/kg až asi 5 mg/kg.

Množství sloučeniny účinné pro léčení nádorového onemocnění je množství, které bude způsobovat zmenšení velikosti nádorů nebo počtu nádorových ložisek. Opět, přesné množství se bude lišit v závislosti na faktorech známých ze stavu techniky, ale očekává se, že to bude dávka asi od 100 ng/kg do 50 mg/kg, přednostně asi 10 µg/kg až asi 5 mg/kg.

Vynález je dále popsán následujícími příklady, které jsou zde uvedeny pouze pro ilustraci a nejsou v žádném případě míněny jako omezující.

Příklady provedení

V níže uvedených příkladech se některé sloučeniny čistí pomocí semipreparativní HPLC. Použily se dvě rozdílné metody, které jsou popsány níže. Obě metody použily A-100 Gilson-6 vybavený 900 sériemi inteligentního rozhraní. Semipreparativní HPLC frakce se analyzovaly pomocí LC-APCI/MS a příslušné frakce se spojily a lyofilizovaly za poskytnutí trifluoracetátové soli požadované sloučeniny.

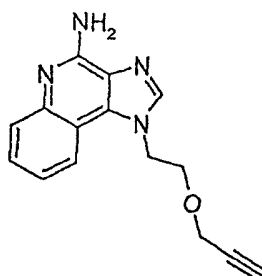
Metoda A

Kolona: sloupec Microsorb C18, 21,4 x 250 mm, velikost částic 8 µm, dutiny 60A; průtoková rychlost: 10 ml/min; gradientová eluce od 2 do 95 % B za 25 min., zadrž při 95 % B 5 min., kde A = 0,1% trifluoroctová kyselina/voda a B = 0,1% trifluoroctová kyselina/acetonitril, detekce píku při 254 nm pro spouštěcí soubor frakcí.

Metoda B

Kolona: Phenomenex Capcell PakC18, 35 x 20 mm, velikost částic 8 µm; průtoková rychlost: 20 ml/min; gradientová eluce od 5 do 95 % B za 10 min., zadrž při 95 % B 2 min., kde A = 0,1% trifluoroctová kyselina/voda a B = 0,1% trifluoroctová kyselina/acetonitril, detekce píku při 254 nm pro spouštěcí soubor frakcí.

Příklad 1

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

Část A

2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-1-ethanol (28,5 g, 0,133 mol) se přidával po částech po dobu 1 hodiny do směsi hydroxidu sodného (240 ml, 50%), dichlormethanu (240 ml), propargylbromidu (39,6 g, 80%, 0,266 mol) a benzytrimethylamoniumchloridu (2,46 g, 0,013 mol). Vzniklá reakční směs se nechala míchat při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Pak se odseparovaly vrstvy. Vodná frakce se extrahovala dalším dichlormethanem. Organické frakce se spojily, promyly vodou, vysušily pomocí síranu hořečnatého a pak koncentrovaly za sníženého tlaku. Vzniklá usazenina se smíchala s diethyletherem a směs se nechala míchat. Filtrací se oddělila oranžová pevná látka. Tato hmota se rekrystalizovala z ethylacetátu za poskytnutí 19,8 g 2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl(2-propynyl)etheru ve formě žluté krystalické pevné látky, t. t. 124 – 126 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{15}H_{13}N_3O$: % C, 71,70; % H, 5,21; % N, 16,72
zjištěno: % C, 71,85; % H, 5,25; % N, 16,90

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,21 (s, 1 H), 8,44 (m, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,18 (m, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 4,93 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 4,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 2 H), 3,98 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 3,35 (t, $J = 2,2$ Hz, 1 H)

HRMS(ESI) vypočítáno pro $C_{15}H_{14}N_3O$ (MH^+) 252,1137, zjištěno 252,1141

Část B

2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethyl(2-propynyl)ether (19,7 g, 78,4 mmol) a chloroform se smísily a pak ochladily na 0 °C. Přidala se 3-chlorperoxybenzoová kyselina

(15,7 g, 57-86%) a směs se nechala míchat 0,5 hodiny. Směs se nechala zahřát na teplotu místnosti, přičemž se všechna hmota ponechala v roztoku. Analýza pomocí chromatografie na tenké vrstvě (TLC) ukázala, že bylo ještě přítomno malé množství výchozí suroviny, takže se přidalo více kyseliny 3-chlorperoxybenzoové (dva oddělené 4g podíly). Asi 0,5 hodiny poté, co byl přidán druhý podíl, TLC neukázala žádnou výchozí surovinu. Reakční směs se extrahovala 10% hydroxidem sodným. Vodná frakce se pak extrahovala vícekrát dichlormethanem. Organické frakce se spojily, vysušily síranem hořečnatým, přefiltrovaly a pak koncentrovaly za sníženého tlaku za poskytnutí 18,5 g 1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě žlutého oleje.

HRMS(ESI) vypočítáno pro $C_{15}H_{14}N_3O_2$ (MH^+) 268,1086, zjištěno 268,1098

Část C

Pod dusíkovou atmosférou se trichloracetylisokyanát (15,5 g, 82,2 mmol) po kapkách přidal do směsi 1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu (18,3 g, 68,5 mmol) a dichlormethanu (300 ml). Byl pozorován prudký vývoj oxidu uhličitého. Asi po 0,5 hodině přešel všechn materiál do roztoku. Reakční směs se nechala míchat asi 1 hodinu, po této době analýza pomocí TLC ukázala přítomnost malého množství výchozí suroviny. Přidalo se více trichloracetylisokyanátu (4,5 g). Po 1 hodině TLC analýza ukázala, že reakce byla dokončena. Za sníženého tlaku se odstranily těkavé látky za poskytnutí *N*-{1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-yl}-2,2,2-trichloracetamidu ve formě bledě žluté pevné látky.

Část D

Dichlormethan (150 ml) se přidal do směsi pevné látky z části C a methanolu (200 ml) a všechn materiál přešel do roztoku. Přidal se methoxid sodný (50 g, 25% v methanolu) a roztok se ponechal míchat při teplotě místnosti přes noc. Vzniklá sraženina se izolovala filtrací. Filtrát se zkoncentroval na objem přibližně 100 ml a druhý výtěžek sraženiny se izoloval filtrací. Tyto dva výtěžky se spojily a sušily ve vakuové sušárně při 60 °C po dobu 16 hodin za získání 16,4 g 1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě naředěné pevné látky, t.t. 225 – 227 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{15}H_{14}N_4O \cdot 1/4(H_2O)$: % C, 66,53; % H, 5,40; % N, 20,69;

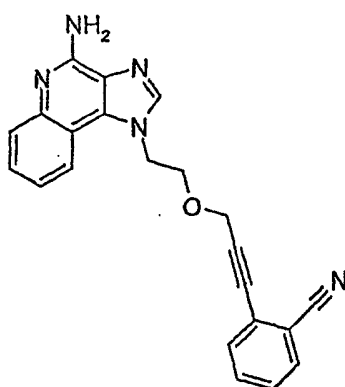
zjištěno: % C, 66,33; % H, 5,18; % N, 21,12

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,13 (s, 1 H), 8,08 (br d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,62 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,44 (br t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,24 (br t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,54 (s, 2 H), 4,81 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 4,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 2 H), 3,93 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 3,38 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H)

HRMS(ESI) vypočítáno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ (MH^+) 267,1246, zjištěno 267,1253

Příklad 2

2-{3-[2-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]ethoxy}-1-propynyl}benzonitril



Část A

Pod dusíkovou atmosférou se smíchaly 1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (16 g, 60,1 mmol), di-*tert*-butyldikarbonát (32,7 g, 150 mmol), triethylamin (21 ml, 150 mol), *N,N*-dimethylformamid (150 ml) a 4-(dimethylamino)pyridin (0,1 g) a zahřály na 80 – 85 °C. Asi po 1 hodině se směs zhomogenizovala a TLC analýza prokázala, že zůstalo pouze velmi malé množství výchozí suroviny. Roztok se zahříval další hodinu. Roztok se zředil ethylacetátem a vodou. Vrstvy se odseparovaly a vodná frakce se extrahovala ethylacetátem. Organické frakce se spojily, promyly vodou a pak solankou, vysušily síranem hořečnatým, přefiltrovaly a pak koncentrovaly za sníženého tlaku za získání světle oranžovožluté pevné látky. Tento materiál se rozetřel s diethyletherem za poskytnutí 22,6 g *N,N*-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-

-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě našedlé pevné látky, t.t. 139 – 142 °C.

Analýza: vypočítáno pro C₂₅H₃₀N₄O₅: % C, 64,36; % H, 6,48; % N, 12,01;

zjištěno: % C, 64,40; % H, 6,43; % N, 12,06

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,44 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 7,73 (m, 2 H), 4,94 (t, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 4,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 2 H), 3,98 (t, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 3,31 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 1,34 (s, 18 H)

HRMS(ESI) vypočítáno pro C₂₅H₃₁N₄O₅ (MH⁺) 467,2294, zjištěno 467,2307

Část B

Pod dusíkovou atmosférou se přidaly 2-jodbenzonitril (0,54 g, 2,35 mmol), dichlorbis(trifenylfosfin) paladnatý (0,09 g, 0,13 mmol) a jodid měďný (0,05 g, 0,26 mmol) do směsi N,N-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu (1,0 g, 2,14 mmol) a bezvodého N,N-dimethylformamidu (25 ml). Po 2 hodinách se reakční směs pomalu nalila do vody. Vzniklá sraženina se sloučila a sušila při 35 °C po dobu 16 hodin za získání 1,18 g 2-(3-{2-[4-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]ethoxy}-1-propynyl)benzonitrilu ve formě pevné látky.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,40 – 7,80 (m, 4 H), 7,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 5,00 (br s, 2 H), 4,47 (br s, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 1,31 (s, 18 H)

HRMS(ESI) vypočítáno pro C₃₂H₃₄N₅O₅ (MH⁺) 568,2560, zjištěno 568,2565

Část C

Kyselina trifluoroctová (20 ml) se přidala do roztoku materiálu z části B v dichlormethanu (20 ml). Po 4 hodinách se reakční směs zředila dichlormethanem obsahujícím malé množství methanolu a 20% hydroxidu sodného. Vrstvy se odseparovaly. Vodná frakce se extrahovala dichlormethanem. Organické frakce se spojily, vysušily

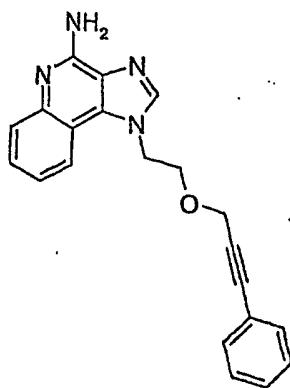
síranem hořečnatým, přefiltrovaly a pak koncentrovaly za sníženého tlaku za získání žlutého prášku. Tento materiál se vyčistil sloupcovou chromatografií eluováním 9/1 dichlormethanem/methanolem za získání 0,48 g 2-{3-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]-1-propynyl}benzonitrilu ve formě bílého prášku, t.t. 180 – 183 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{22}H_{17}N_5O \cdot 2/5(H_2O)$: % C, 70,54; % H, 4,79; % N, 18,70; zjištěno: % C, 70,61; % H, 4,75; % N, 18,70

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,55 - 7,75 (m, 3 H), 7,40 – 7,50 (m, 2 H), 7,24 (br t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,68 (br s, 2 H), 4,87 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 4,09 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H)

Příklad 3

1-{2-[(3-Fenyl-2-propynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Pod dusíkovou atmosférou se směs 1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu (10 g, 37,6 mmol), bezvodého *N,N*-dimethylformamidu (150 ml) a uhličitanu draselného (6,23 g, 45,1 mmol) zahřála na 70 °C. Přidaly se jodbenzen (4,43 ml, 39,5 mmol), dichlorbis(trifenylfosfin) paladnatý (0,53 g, 0,75 mol) a jodid měďný (0,29 g, 1,50 mmol) a směs se nechala míchat 0,5 hodiny. Teplota vzrostla na asi 85 °C. Po 1,5 hodině analýza pomocí HPLC (reverzní fáze, acetonitril/voda s 0,1% kyselinou trifluoroctovou) ukázala, že reakce byla skončena. Směs se nechala ochladit na teplotu

místnosti a pak se přefiltrovala. Filtrát se zkoncentroval za sníženého tlaku. Zbytek se dvakrát přechistil sloupcovou chromatografií (95/5 dichlormethan/methanol) za získání 2,7 g 1-{2-[(3-fenyl-2-propynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé pevné látky, t.t. 196 – 197 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{21}H_{18}N_4O$: % C, 73,67; % H, 5,30; % N, 16,36;

zjištěno: % C, 73,29; % H, 5,23; % N, 16,35

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,17 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J = 8,3$; 0,9 Hz, 1 H), 7,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,40 (m, 6 H), 6,60 (s, 2 H), 4,86 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 4,03 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H)

HRMS(EI) vypočítáno pro $C_{21}H_{18}N_4O$ (M^+) 342,1481, zjištěno 342,1490

Příklad 4

1-{2-[(3-Fenyl-2-propynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin hydrochlorid

1-{2-[(3-Fenyl-2-propynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (1,0 g, 2,92 mmol) se rozpustil ve směsi methanolu (15 ml) a dichlormethanu (5 ml). Přidal se chlorovodík/diethylether (10 ml, 1M) a reakční směs se nechala míchat 16 hodin, po této době se vytvořila sraženina. Směs se zkoncentrovala za sníženého tlaku za poskytnutí pevné látky. Tento materiál se rekrystalizoval z acetonitrilu obsahujícího malé množství methanolu za získání 0,52 g 1-{2-[(3-fenyl-2-propynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin hydrochloridu ve formě našedlé krystalické pevné látky, t.t. 231 – 236 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{21}H_{19}ClN_4O \cdot 1/4(H_2O)$: % C, 65,79; % H, 5,13; % N, 14,61;

zjištěno: % C, 65,72; % H, 5,0; % N, 14,73

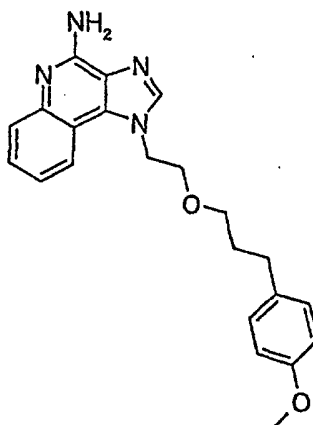
1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,49 (s, 1 H), 8,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,81 (br d,

$J = 8,3 \text{ Hz}$, 1 H), 7,72 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1 H), 7,56 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 3 H), 7,14 (dd, $J = 8,0, 1,5 \text{ Hz}$, 2 H), 4,94 (t, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 4,05 (t, $J = 4,9 \text{ Hz}$, 2 H)

HRMS(EI) vypočítáno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ (M^+) 342,1481, zjištěno 342,1485

Příklad 5

1-{2-[3-(4-Methoxyfenyl)propoxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

Pod dusíkovou atmosférou se smíchaly *N,N*-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (1,0 g, 2,14 mmol), triethylamin (0,8 ml, 5,56 mmol), 4-jodanisol (0,51 g, 2,18 mmol) a bezvodý *N,N*-dimethylformamid (15 ml).

Přidaly se dichlorbis(trifenylfosfin) paladnatý (0,09 g, 0,13 mol) a jodid měďný (0,05 g, 0,26 mmol) a reakční směs se nechala míchat 1 hodinu při teplotě místnosti, přičemž HPLC analýza (reverzní fáze, acetonitril/voda) ukázala, že reakce skončila. Reakční směs se fázově rozdělila mezi ethylacetát a vodný hydrogenuhličitan sodný. Organická frakce se promyla vodou a pak solankou, vysušila síranem hořečnatým, přefiltrovala a pak koncentrovala za sníženého tlaku za získání 0,95 g *N,N*-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-(2-{[3-(4-methoxyfenyl)-2-propynyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě oranžové pevné látky.

HRMS(EI) vypočítáno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$ (M^+) 572,2635, zjištěno 572,2635

Část B

Smíchaly se N,N-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-(2-{[3-(4-methoxyfenyl)-2-propynyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,75 g, 1,31 mmol), ethylacetát (25 ml) a katalyzátor (100 mg 5% Pd/C s 50% vodou) a pak hydrogenovaly v Parrově reaktoru při 40 psi (2,8 kg/cm²). Žádná reakce neproběhla. Přidaly se oxid platiny (150 mg) a methanol (10 ml) a směs se hydrogenovala při 45 psi (3,15 kg/cm²) po dobu 1 hodiny. Ihned se sledovala spotřeba vodíku. Reakční směs se přefiltrovala za účelem odstranění katalyzátoru. Filtrát se zkoncentroval za sníženého tlaku za získání N,N-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-(2-[3-(4-methoxyfenyl)propoxy]ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě žlutohnědé gumy.

HRMS(EI) vypočítáno pro C₃₂H₄₀N₄O₆ (M⁺) 576,2948, zjištěno 576,2965

Část C

Pod dusíkovou atmosférou se kyselina trifluoroctová (10 ml) přidala do směsi materiálu z části B a dichlormethanu (10 ml). Vzniklý roztok se nechal míchat 4 hodiny. Roztok se zkoncentroval za sníženého tlaku. Zbytek se fázově rozdělil mezi 50% vodný hydroxid sodný a dichlormethan obsahující malé množství methanolu. Organická frakce se vysušila síranem hořečnatým, přefiltrovala a pak zkoncentrovala za sníženého tlaku za poskytnutí žlutohnědé pěny. Pěna se přečistila sloupcovou chromatografií (9/1 dichlormethan/methanol) za poskytnutí světle žlutého amorfního materiálu. Amorfní materiál se roztřel s diethyletherem za získání bílého prášku. Tento materiál se sušil ve vakuové sušárně po dobu 4 hodin při 60 °C za získání 0,41 g 1-(2-[3-(4-methoxyfenyl)propoxy]ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé pevné látky, t.t. 116 – 118 °C.

Analýza: vypočítáno pro C₂₂H₂₄N₄O₂: % C, 70,19; % H, 6,43; % N, 14,88;

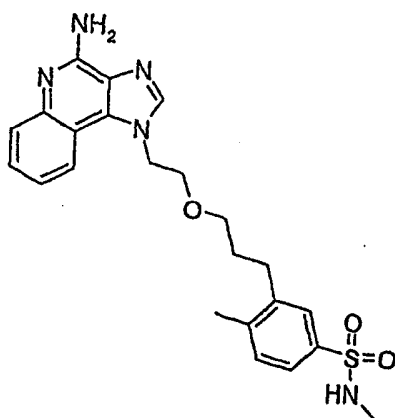
zjištěno: % C, 69,79; % H, 6,40; % N, 14,73

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,17 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,60 (s, 2 H), 4,80 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,81 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,66 (s,

3 H), 3,27 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 2,32 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 1,60 (m, 2 H)

Příklad 6

$N^1,4$ -Dimethyl-3-{3-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]propyl}-
-1-benzensulfonamid



Část A

Pod dusíkovou atmosférou se smíchají 1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (1,7 g, 6,35 mmol), dibenzylidikarbonát (4,55 g, 15,9 mmol), triethylamin (1,8 ml, 13,0 mmol), 4-(dimethylamino)pyridin a bezvodý N,N -dimethylformamid (20 ml). Reakční směs se zahřála na 90 °C, během této doby se reakce zhomogenizovala. Pak se zahřívala na 130 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs se nechala ochladnout a pak se fázově rozdělila mezi dichlormethan a vodu. Vodná frakce se extrahovala dichlormethanem. Organické frakce se spojily, vysušily síranem hořečnatým a pak zkoncentrovaly na objem asi 10 ml. Koncentrát se nechal stát přes víkend a pak se zředil toluenem. Vzniklá sraženina se izolovala filtrací a identifikovala jako výchozí materiál. Filtrát se zředil diethyletherem. Vzniklá sraženina se izolovala filtrací za poskytnutí 1,1 g benzyl- N -{1-[2-(propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-yl}karbamátu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,98 (s, 1 H), 8,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H),

7,97 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,70 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,15 – 7,50 (m, 5 H), 5,21 (s, 2 H), 4,90 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 4,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 2 H), 3,96 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 3,38 (t, $J = 2,4$ Hz, 2 H)

Část B

Pod dusíkovou atmosférou se smíchaly benzyl-N-{1-[2-(propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-yl}karbamát (0,37 g, 0,91 mmol), 3-jod-4-methyl-1-benzensulfonamid (0,3 g, 0,96 mmol), triethylamin (0,2 ml, 1,36 mmol) a bezvodý acetonitril (20 ml).

Přidaly se dichlorbis(trifenylfosfin) paladnatý (13 mg, 0,018 mol) a jodid měďný (7 mg, 0,036 mmol) a reakční roztok se zahřál na asi 45 °C. Po 3 hodinách analýza pomocí HPLC s reverzní fází ukázala, že reakce byla dokončena. Reakční roztok se zkoncentroval za sníženého tlaku a zbytek se přečistil sloupcovou chromatografií (98/2 až 95/5 dichlormethan/methanol) za získání 0,33 g benzyl-N-(1-{2-[(3-{2-methyl-5-[(methylamino)sulfonyl]fenyl}-2-propynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-yl)karbamátu ve formě bledě žluté pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,96 (s, 1 H), 8,36 (m, 2 H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,55 – 7,70 (m, 4 H), 7,48 (m, 2 H), 7,30 – 7,45 (m, 5 H), 5,21 (s, 2 H), 4,95 (t, $J = 4,6$ Hz, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 4,06 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,40 (d, $J = 4,9$ Hz, 3 H)

MS (CI) 584,476

Část C

Platina na uhlíku (0,08 g, 10%) se přidala do směsi benzyl-N-(1-{2-[(3-{2-methyl-5-[(methylamino)sulfonyl]fenyl}-2-propynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-yl)karbamátu (0,3 g, 0,51 mmol) a methanolu (10 ml). Směs se hydrogenovala v Parrově reaktoru při 40 psi (2,8 kg/cm²) po dobu 16 hodin. Analýza pomocí LC-MS ukázala redukci alkylenu, ale ne odstranění fenoxycarbonylu. Přidalo se paladium na uhlíku (0,1 g, 10%) a reakční směs se hydrogenovala při 40 psi (2,8 kg/cm²) po dobu 8 hodin. Analýza pomocí LC-MS ukázala, že se odstranilo pouze malé množství fenoxycarbonylu. Přidala se paladiová čerň (0,1 g) a reakční směs se hydrogenovala při 40 psi (2,8 kg/cm²) po dobu

16 hodin. Analýza pomocí LC-MS ukázala jeden hlavní produkt s hmotností shodnou s požadovaným produktem. Reakční směs se přefiltrovala a filtrát se promyl methanolem a dichlormethanem. Za sníženého tlaku se odstranilo rozpouštědlo za poskytnutí našedlého prášku. Tento materiál se rekrystalizoval z acetonitrilu za získání 0,11 g N¹,4-dimethyl-3-{3-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]propyl}-1-benzensulfonamidu ve formě světle žluté krystalické pevné látky, t.t. 207 – 209 °C.

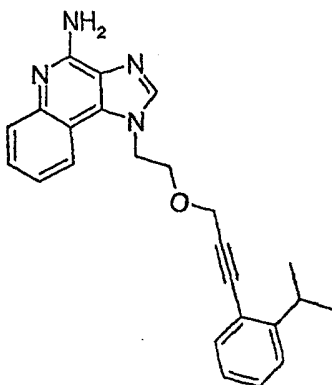
Analýza: vypočítáno pro C₂₃H₂₇N₅O₃S: % C, 60,91; % H, 6,00; % N, 15,44;
zjištěno: % C, 60,87; % H, 5,75; % N, 15,51

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,16 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,44 (br t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,24 (br t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,58 (s, 2 H), 4,80 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,82 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,31 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,37 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 1,65 (m, 2 H)

HRMS(EI) vypočítáno pro C₂₃H₂₇N₅O₃S (M⁺) 453,1835, zjištěno 453,1834

Příklad 7

1-(2-{[3-(2-Isopropylfenyl)-2-propynyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin hydrochlorid



Pod dusíkovou atmosférou se smíchaly 1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,50 g, 1,88 mmol), 2-jodisopropylbenzen (0,65 g,

2,63 mmol), triethylamin (0,68 ml, 4,88 mmol) a N,N-dimethylformamid (10 ml) a pak zahřály na 60 °C. Přidaly se jodid měďný (0,04 g) a dichlorbis(trifenyfosfin) paladnatý (0,08 g). Po 1,5 hodině analýza pomocí TLC (9/1 dichlormethan/methanol) ukázala, že reakce byla dokončena. Reakční směs se zkoncentrovala za sníženého tlaku. Zbytek se přečistil sloupcovou chromatografií eluováním 9/1 dichlormethanem/methanolem. Produktové frakce se spojily a zkoncentrovaly za sníženého tlaku. Zbytek se přečistil sloupcovou chromatografií eluováním 9/1 dichlormethanem/methanolem obsahujícím 0,5 % koncentrovaného hydroxidu amonného. Frakce produktu se spojily a zkoncentrovaly za sníženého tlaku za poskytnutí asi 0,38 g pevné látky. Tento materiál se smíchal s chlorovodíkem/diethyletherem (3,9 ml, 1,0M), míchal se přes noc a pak se zkoncentroval za sníženého tlaku. Zbytek se rekrystalizoval z isopropanolu/methanolu, izoloval filtrací a pak vysušil za získání 0,24 g 1-(2-{[3-(2-isopropylfenyl)-2-propynyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin hydrochloridu ve formě pevné látky, t.t. 239 – 241 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{24}H_{24}N_4O \cdot HCl \cdot 0,5(H_2O)$: % C, 67,06; % H, 6,09; % N, 13,03;
zjištěno: % C, 67,07; % H, 6,00; % N, 13,09

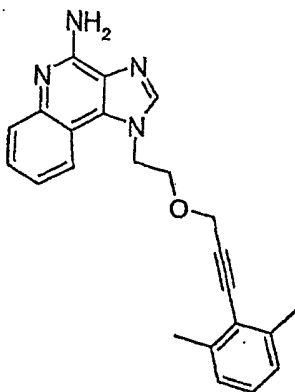
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1 H), 8,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,59 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,30 – 7,38 (m, 2 H), 7,11 – 7,19 (m, 2 H), 5,00 (t, $J = 4,7$ Hz, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 4,10 (t, $J = 4,7$ Hz, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 1,13 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H)

IR (KBr) 3363, 3111, 2957, 753 cm^{-1}

HRMS (EI) vypočítáno pro $C_{24}H_{24}N_4O$ (M^+) 384,1950, zjištěno 384,1943

Příklad 8

1-(2-{[3-(2,6-Dimethylfenyl)-2-propynyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Za použití obecného způsobu podle Příkladu 7 reagoval 1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,50 g, 1,88 mmol) s 2,6-dimethyljodbenzenem (0,61 g, 2,63 mmol). Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií eluováním 95/5 dichlormethanem/methanolem za získání 0,056 g 1-(2-{[3-(2,6-dimethylfenyl)-2-propynyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě pevné látky, t.t. 200 – 201 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{23}H_{22}N_4O \cdot 2/5(H_2O)$: % C, 73,29; % H, 6,07; % N, 14,86;
zjištěno: % C, 73,36; % H, 5,88; % N, 14,84

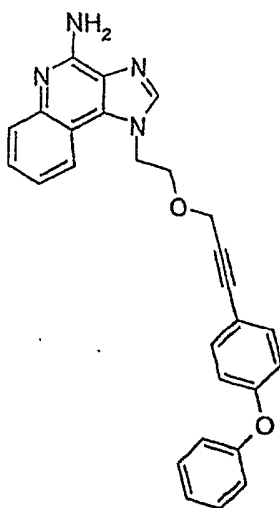
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 8,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,23 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,09 – 7,14 (m, 1 H), 7,01 – 7,03 (m, 2 H), 6,76 (s, 2 H), 4,87 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 4,05 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 2,15 (s, 6 H),

IR (KBr) 3379, 3065, 1659, 1530, 1483, 1107, 751 cm^{-1}

HRMS (EI) vypočítáno pro $C_{23}H_{22}N_4O$ (M^+) 370,1794, zjištěno 370,1789.

Příklad 9

1-(2-{[3-(4-Fenoxyfenyl)-2-propynyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Za použití obecného způsobu podle Příkladu 7 reagoval 1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,50 g, 1,88 mmol) s 4-jodfenylfenyletherem (0,78 g, 2,63 mmol). Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií eluováním 95/5 dichlormethanem/methanolem za získání pevné látky. Pevná látka se suspendovala s vodným hydroxidem sodným pro odstranění solí a pak se přečistila sloupcovou chromatografií eluováním 9/1 ethylacetátem/methanolem za získání pevné látky. Tento materiál se pak dále přečistil sloupcovou chromatografií eluováním 99/1 ethylacetátem/methanolem za získání 24 mg 1-(2-{[3-(4-fenoxyfenyl)-2-propynyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě pevné látky, t.t. 146 – 148 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{27}H_{22}N_4O_2 \cdot 4/5(H_2O)$: % C, 72,24; % H, 5,30; % N, 12,48;
zjištěno: % C, 71,82; % H, 4,85; % N, 12,35

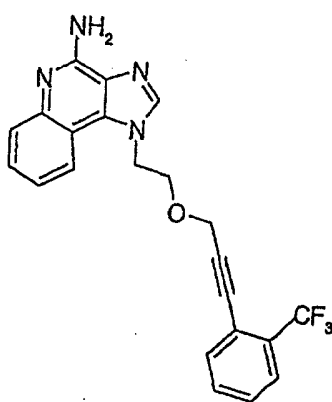
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 3 H), 7,18 - 7,27 (m, 4 H), 7,06 (dd, $J = 7,6, 1,0$ Hz, 2 H), 6,90 (dd, $J = 6,7$ Hz, 2 H), 6,71 (s, 2 H), 4,85 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 4,02 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H).

IR (KBr) 3444, 3070, 2928, 1500, 1230 cm^{-1}

HRMS (EI) vypočítáno pro $C_{27}H_{22}N_4O_2$ (M^+) 434,1743, zjištěno 434,1748.

Příklad 10

1-[2-({3-[2-(Trifluormethyl)fenyl]-2-propynyl}oxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Za použití obecného způsobu podle Příkladu 7 reagoval 1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,50 g, 1,88 mmol) s 2-jodobenzotrifluoridem (0,71 g, 2,63 mmol). Reakční směs se zkoncentrovala za sníženého tlaku. Vzniklá sklovitá pevná látka se zpracovala s vodným hydrogensířičitanem sodným (10 ml) a methanolem (20 ml). Pevná látka se odstranila filtrací. Filtrát se koncentroval za sníženého tlaku za poskytnutí bílého prášku. Tento materiál se promyl vodou a sušil 4 dny v sušárně při 80 °C za získání asi 0,33 g pevné látky. Tento materiál se částečně rozpustil ve směsi dichlormethanu (17 ml) a methanolu (17 ml). Přidal se chlorovodík/diethylether (3,24 ml, 1,0M) a směs se zhomogenizovala. Směs se zkoncentrovala za sníženého tlaku za získání hnědého krystalického zbytku. Zbytek se smíchal s 50/50 acetonitrilem/ethylacetátem obsahujícím malé množství methanolu. Přidal se hydroxid sodný (0,5 ml, 20%). Směs se zkoncentrovala za sníženého tlaku za získání sklovité pevné látky. Tato sklovitá pevná látka se přečistila sloupcovou chromatografií eluováním 9/1 ethylacetát/methanolem za poskytnutí 14 mg 1-[2-({3-[2-(trifluormethyl)fenyl]-2-propynyl}oxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé krystalické látky, t.t. 154 – 155 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{22}H_{17}F_3N_4O$: % C, 64,39; % H, 4,18; % N, 13,65;
zjištěno: % C, 64,39; % H, 4,19; % N, 13,71

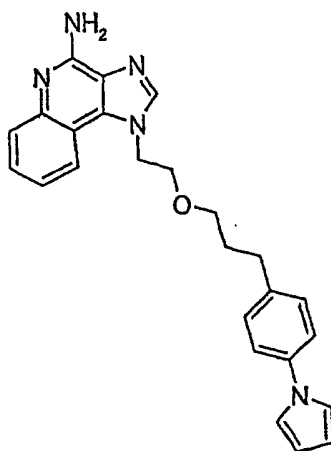
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (s, 1 H), 8,11 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 3 H), 7,38 - 7,46 (m, 2 H), 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,87 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,04 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H)

IR (KBr) 3375, 3102, 1657, 1583, 1530, 1484, 1320, 1103, 765 cm^{-1}

HRMS (EI) vypočítáno pro $C_{22}H_{17}F_3N_4O$ (M^+) 410,1354, zjištěno 410,1350.

Příklad 11

1-(2-{3-[4-(1*H*-1-Pyrrolyl)fenyl]propoxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin
trifluoracetát



Část A

Pod dusíkovou atmosférou se dibenzylidikarbonát (50 g, 174 mmol) přidal do směsi 1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu (16,4 g, 61,6 mmol) a bezvodého *N,N*-dimethylformamidu (200 ml). Reakční směs se nechala míchat při teplotě místnosti 16 hodin a reakční směs se zhomogenizovala. Reakční směs se fázově rozdělila mezi ethylacetát a vodu. Vrstvy se odseparovaly. Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem. Organické frakce se spojily, promyly vodou, promyly solankou, vysušily

síranem hořčnatým, přefiltrovaly a pak koncentrovaly za sníženého tlaku za poskytnutí polotuhé látky. Tento materiál se rozetřel s diethyletherem za získání 27,4 g N,N-(bisbenzyloxykarbonyl)-1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé pevné látky.

Část B

Pod dusíkovou atmosférou se smíchaly N,N-(bisbenzyloxykarbonyl)-1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,5 g, 0,94 mmol), bezvodý acetonitril (5 ml), triethylamin (0,34 ml, 2,43 mmol) a 1-(4-jodfenyl)pyrrol (0,28 g, 1,03 mmol) a vzniklá homogenní směs se zahřála na 80 °C. Přidaly se jodid měďný (0,007 g) a dichlorbis(trifenylfosfin) paladnatý (0,013 g). Reakce se ukončila za 30 minut. Produkt se přečistil kapalinovou chromatografií za použití 4/6 hexanu/ethylacetátu za poskytnutí sklovité pevné látky. Tento materiál se přečistil na druhé koloně pomocí 9/1 hexanu/ethylacetátu za získání 0,229 g N,N-(bisbenzyloxykarbonyl)-1-[2-(3-[4-(1*H*-pyrrol-1-yl)fenyl]prop-2-ynyl)oxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,75 - 7,77 (m, 2 H), 7,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 7,40 (s, 2 H), 7,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 7,24 - 7,27 (m, 6 H), 7,14 - 7,16 (m, 4 H), 6,29 (s, 2 H), 5,18 (s, 4 H), 5,00 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 4,10 (t, *J* = 5,1 Hz, 2 H)

MS (CI) pro C₄₁H₃₃N₅O₅ *m/z* 676 (MH⁺), 632, 524, 408

Část C

Materiál z části B, hydroxid paladia (0,24 g, 20%, na uhlíku) a methanol (5 ml) se smíchaly v Parrově baňce a hydrogenovaly při 45 psi (3,2 kg/cm²) po dobu 3 až 4 hodin. Reakční směs se přefiltrovala, aby se odstranil katalyzátor, filtrační koláč se promyl dalším methanolem a filtrát se zkoncentroval za sníženého tlaku. Zbytek se přečistil semipreparativním HPLC s použitím metody B za poskytnutí 36,6 mg 1-(2-{3-[4-(1*H*-1-pyrrolyl)fenyl]propoxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin trifluoracetátu ve formě pevné látky, t.t. 179 - 181 °C.

Analýza: vypočítáno pro C₂₅H₂₅N₅O*(C₂HF₃O₂): % C, 61,71; % H, 4,99; % N, 13,33;

zjištěno: % C, 61,49; % H, 4,89; % N, 13,23

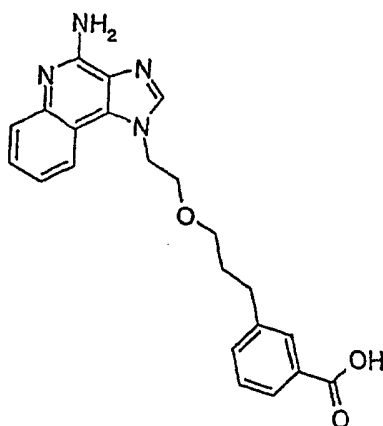
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (s, 1 H), 8,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,26 (t, $J = 2,1$ Hz, 2 H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,24 (t, $J = 2,1$ Hz, 2 H), 4,91 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 3,85 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 3,3 – 3,4 (m, 2 H), 2,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,61 (m, 2 H),

IR (KBr) 2949, 1705, 1583, 1523, 1204, 1123, 721 cm^{-1}

HRMS (EI) vypočítáno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ (M^+) 411,2059, zjištěno 411,2060.

Příklad 12

Bis(trifluoracetát) kyseliny 3-{3-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]propyl}benzoové



Část A

Pod dusíkovou atmosférou se smíchaly N,N -(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (2,82 g, 6,04 mmol), benzyloxy-3-jodbenzoát (2,245 g, 6,64 mmol), triethylamin (2,2 ml, 15,7 mmol) a bezvodý acetonitril (20 ml) a vzniklá směs se zahřála na 60 °C. Přidaly se jodid měďný (0,05 g) a dichlorbis(trifenylfosfin) paladnatý (0,008 g). Reakce se ukončila za 30 minut. Reakční směs se zkoncentrovala za sníženého tlaku a zbytek se přečistil sloupcovou chromatografií

eluováním nejprve dichlormethanem a pak 98/2 dichlormethanem/methanolem za získání 1,82 g benzyl-3-{3-[2-(4-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]prop-1-ynyl}benzoátu.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 7,94 - 7,98 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,50 - 7,70 (m, 2 H), 7,36 - 7,49 (m, 7 H), 5,36 (s, 2 H), 4,98 (t, J = 4,6 Hz, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 4,06 - 4,13 (m, 2 H), 1,30 (s, 18 H)

MS (CI) pro $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$ m/z 677 (MH^+), 577, 477

Část B

Roztok materiálu z Části A v methanolu se smíchal s katalyzátorem (1,0 g, 10% paladium na uhlíku) a směs se hydrogenovala při 45 psi ($3,2 \text{ kg/cm}^2$) při teplotě místnosti po dobu asi 2,25 hodin. Přidalo se více katalyzátoru (0,3 g) a pak hydrogenace pokračovala po dobu dalších 2 hodin. Reakční směs se přefiltrovala, aby se odstranil katalyzátor a filtrační koláč se důkladně propláchnul methanolem. Filtrát se zkoncentroval za sníženého tlaku za poskytnutí asi 1,2 g N,N-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-3-{3-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]propyl}benzoové kyseliny.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,07 - 8,10 (m, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 3 H), 7,65 (s, 1 H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,94 (t, J = 4,5 Hz, 2 H), 3,88 (t, J = 4,5 Hz, 2 H), 3,32 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,43 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,29 (s, 18 H)

MS (CI) pro $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7$ m/z 591 (MH^+), 491, 391

Část C

Pod dusíkovou atmosférou se smíchal materiál z Části B s bezvodým dichlormethanem (10 ml) a trifluoroctovou kyselinou (10 ml). Reakční směs se míchala 1,5 hodiny. Reakční směs se zkoncentrovala za sníženého tlaku za poskytnutí oleje,

který se vysušil ve vysokém vakuu při teplotě místnosti pro získání pevné látky. Tato pevná látka se rozetřela s etherem. Vzniklý bílý prášek se sušil při 65 °C ve vakuové sušárně přes noc za poskytnutí 1,19 g bis(trifluoracetátu) kyseliny 3-{3-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]propyl}benzoové, t.t. 138 – 140 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{22}H_{22}N_4O_3 \cdot 2(C_2HF_3O_2)$: % C, 50,49; % H, 3,91; % N, 9,06; zjištěno: % C, 50,37; % H, 3,67; % N, 9,08

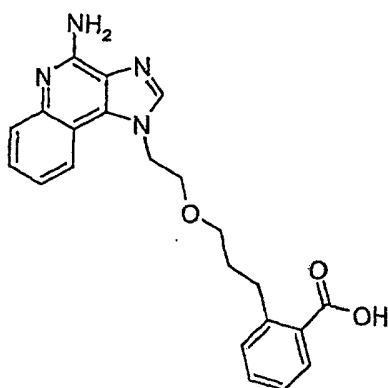
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,07 – 7,14 (bs, 2 H), 8,51 (s, 1 H), 8,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,74 (m, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,56 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,30 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,91 (t, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 3,86 (t, $J = 4,4$ Hz, 2 H), 3,34 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 2,44 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 1,64 (m, 2 H),

IR (KBr) 3367, 3104, 2372, 1685, 1204, 1146 cm^{-1}

HRMS (EI) vypočítáno pro $C_{22}H_{22}N_4O_3$ (M^+) 390,1692, zjištěno 390,1690.

Příklad 13

Trifluoracetát kyseliny 2-{3-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]propyl}benzoové



Část A

Za použití obecného způsobu z Příkladu 12 Části A se *N,N*-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (2 g,

4,3 mmol) spojil s benzyl 2-jodbenzoátem (1,57 g, 4,71 mmol) za poskytnutí 1,79 g směsi pomocí mono- a di-BOC chráněného benzyl-2-{3-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]prop-1-ynyl}benzoátu.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,06 – 8,09 (m, 1 H), 7,85 – 7,88 (m, 1 H), 7,70 – 7,73 (m, 2 H), 7,47 – 7,51 (m, 2 H), 7,40 – 7,43 (m, 2 H), 7,28 – 7,37 (m, 3 H), 7,19 (m, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 4,97 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 4,07 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 1,30 (s, 18 H)

MS (CI) pro $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$ m/z 677 (MH^+), 577, 477

Část B

Za použití obecného způsobu z Příkladu 12 Části B se materiál z Části A hydrogenoval za poskytnutí 0,041 g směsi pomocí mono- a di-BOC chráněné kyseliny 2-{3-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]propyl}benzoové.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,71 – 7,75 (m, 3 H), 7,22 – 7,28 (m, 2 H), 6,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 4,93 (t, $J = 4,6$ Hz, 2 H), 3,87 (t, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 3,30 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 2,73 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 1,61 (m, 2 H), 1,28 (s, 18 H)

MS (CI) pro $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7$ m/z 591 (MH^+), 491, 391

Část C

Za použití obecného způsobu z Příkladu 12 Části C se materiál z Části B hydrolyzoval za poskytnutí 0,28 g kyseliny 2-{3-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]propyl}benzoové ve formě pevné látky, t.t. 186 – 188 °C.

Analýza: vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot (\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2)$: % C, 57,14; % H, 4,59; % N, 11,11;
zjištěno: % C, 56,81; % H, 4,47; % N, 11,08

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 – 9,20 (bs, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,38 (d, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,71 – 7,75 (m, 2 H), 7,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,21 – 7,32 (m, 2 H), 6,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 4,90 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,84 (t, $J = 4,6$ Hz, 2 H),

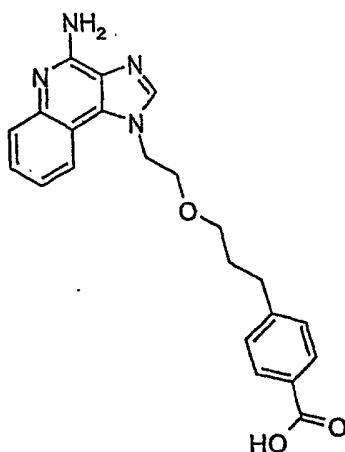
3,32 (m, 2 H), 2,72 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 1,62 (m, 2 H),

IR (KBr) 3212, 2929, 1709, 1204, 1124, 747 cm^{-1}

HRMS (EI) vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ (M^+) 390,1692, zjištěno 390,1693.

Příklad 14

Trifluoracetát kyseliny 4-{3-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]propyl}benzoové



Část A

S použitím obecného způsobu podle Příkladu 12 Části A se *N,N*-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (2,82 g, 6,04 mmol) spojil s benzyl-2-jodbenzoátem (2,25 g, 6,64 mmol) za poskytnutí 2,14 g směsi pomocí mono- a di-BOC chráněného benzyl 4-[3-[2-{4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl}ethoxy)prop-1-ynyl]benzoátu.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,06 (d, $J = 6,5$ Hz, 1 H), 7,87 - 7,89 (m, 2 H), 7,70 - 7,73 (m, 2 H), 7,36 - 7,49 (m, 5 H), 7,23 - 7,27 (m, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 5,0 (t, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 4,09 (t, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 1,30 (s, 18 H)

MS (CI) pro $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$ m/z 677 (MH^+), 577, 477

Část B

S použitím obecného způsobu podle Příkladu 12 Části B se materiál z Části A hydrogenoval za poskytnutí 1,86 g směsi pomocí mono- a di-BOC chráněné kyseliny 4-{3-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]propyl}benzoové.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,07 – 8,10 (m, 1 H), 7,72 – 7,75 (m, 4 H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,94 (t, $J = 4,7$ Hz, 2 H), 3,88 (t, $J = 4,6$ Hz, 2 H), 3,30 (m, 2 H), 2,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,29 (s, 18 H)

MS (CI) pro $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7$ m/z 591 (MH^+), 491, 391

Část C

S použitím obecného způsobu podle Příkladu 12 Části C se materiál z Části B hydrolyzoval za poskytnutí 0,96 g trifluoracetátu kyseliny 4-{3-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]propyl}benzoové, t.t. 235 – 237 °C.

Analýza: vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot (\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2)$: % C, 57,14; % H, 4,59; % N, 11,11;
zjištěno: % C, 57,06; % H, 4,47; % N, 11,03

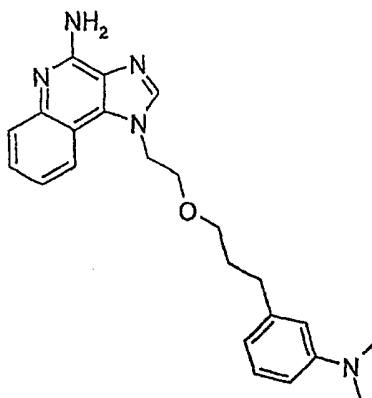
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 – 9,11 (bs, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 7,71 – 7,76 (m, 3 H), 7,55 (t, $J = 9,7$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 4,91 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 3,84 (t, $J = 4,7$ Hz, 2 H), 3,32 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 2,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,62 (m, 2 H),

IR (KBr) 3266, 3014, 2361, 1667, 1277, 1201, 1142 cm^{-1}

HRMS (EI) vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ (M^+) 390,1692, zjištěno 390,1697.

Příklad 15

1-(2-{3-[3-(Dimethylamino)fenyl]propoxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin dihydrochlorid



Část A

S použitím obecného způsobu podle Příkladu 12 Části A, až na to, že reakční teplota vystoupila na 80 °C, se *N,N*-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (3 g, 6,43 mmol) spojil s 3-jod-*N,N*-dimethylanilinem (7,07 mmol) za získání 3,06 g směsi monochráněného nebo nechráněného 1-[2-({3-[3-(dimethylamino)fenyl]prop-2-ynyl}oxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu.

Část B

S použitím obecného způsobu podle Příkladu 12 Části B, se materiál z Části A hydrogenoval za poskytnutí asi 2,9 g směsi pomocí monoBoc chráněného nebo nechráněného 1-(2-{3-[3-(dimethylamino)fenyl]propoxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu.

Část C

Materiál z části B se spojil s chlorovodíkem/methanolem (30 ml, 3M) a míchal při teplotě místnosti po dobu 19 hodin. Sraženina se odstranila filtrací. Filtrát se zkoncentroval za sníženého tlaku a zbytek se rozpustil v malém množství methanolu a pak neutralizoval koncentrovaným hydroxidem amonným na pH asi 11. Vzniklá sraženina se přečistila sloupcovou chromatografií eluováním 95/5/1 dichlormethanem/methanolem/hydroxidem amonným. Materiál se smíchal s chlorovodíkem/diethyletherem. Vzniklý roztok se zkoncentroval za sníženého tlaku.

Zbytek se rozetřel s diethyletherem. Vzniklá pevná látka se izolovala filtrací a pak vysušila za získání 0,114 g 1-(2-{3-[3-(dimethylamino)fenyl]propoxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin hydrochloridu, t.t. 180 – 183 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{23}H_{27}N_5O \cdot 2,1(HCl) \cdot 2,1(H_2O)$: % C, 54,82; % H, 6,66; % N, 13,89;

zjištěno: % C, 54,60; % H, 6,50; % N, 13,66

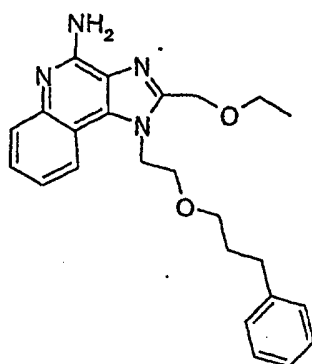
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 – 8,73 (bs, 2 H), 8,44 (s, 1 H), 8,35 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,72 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,55 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,88 (t, $J = 5,3$ Hz, 2 H), 4,02 (t, $J = 3,7$ Hz, 2 H), 3,37 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 2,94 (s, 6 H), 2,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,66 (m, 2 H),

IR (KBr) 3426, 3138, 2928, 1693, 1113 cm^{-1}

HRMS (EI) vypočítáno pro $C_{23}H_{27}N_5O$ (M^+) 389,2216, zjištěno 389,2217.

Příklad 16

2-(Ethoxymethyl)-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin hydrochlorid



Část A

2-[2-(Ethoxymethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]ethanol (3,50 g, 12,9 mmol) se pomalu přidával po dobu 20 minut do suspenze hydridu sodného (0,67 g, 60%

v minerálním oleji, 16,77 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu. Reakční směs se ponechala míchat po dobu 1 hodiny a pak se přidal 1-brom-3-fenylpropan (2,16 ml, 14,19 mmol). Reakční směs se míchala přes noc. Reakční směs se zředila ethylacetátem, promyla vodou, promyla solankou, vysušila síranem hořečnatým, přefiltrovala a pak zkoncentrovala za sníženého tlaku. Zbytek se přečistil sloupcovou chromatografií eluováním ethylacetátem za získání 2,38 g 2-(ethoxymethyl)-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě žlutého oleje.

MS (CI) pro $C_{24}H_{27}N_3O_2$ m/z 390 (MH^+), 346

Část B

Materiál z Části A se smíchal s chloroformem (50 ml) a ochladil na 0 °C. Přidala se kyselina 3-chlorperoxybenzoová (2,22 g, 57-86%). Po 1 hodině se reakční směs nechala zahřát na teplotu místnosti. Reakční směs se fázově rozdělila mezi vodný hydrogenuhličitan sodný a dichlormethan. Organická frakce se vysušila síranem hořečnatým, přefiltrovala a pak zkoncentrovala za sníženého tlaku za získání 2-(ethoxymethyl)-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu-5*N*-oxidu ve formě hnědé pevné látky.

Část C

Pod dusíkovou atmosférou se do směsi materiálu z Části B a bezvodého dichlormethanu (60 ml) pomalu přidával trichloracetylisokyanát (0,87 ml, 7,33 mmol). Po 1 hodině se reakční směs zkoncentrovala za sníženého tlaku za poskytnutí 2,2,2-trichlor-*N*-{2-(ethoxymethyl)-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl}acetamidu.

Část D

Do směsi materiálu z části C a methanolu (30 ml) se přidal methoxid sodný (4,79 ml, 25% v methanolu). Reakční směs se ponechala míchat přes noc a pak se zkoncentrovala za sníženého tlaku za poskytnutí tmavého oleje. Tmavý olej se přečistil sloupcovou chromatografií eluováním 5% methanolem v dichlormethanu za získání světle

žlutého oleje. Olej se zpracoval s 1,0M chlorovodíkem za vzniku bílé pevné látky. Materiál se izoloval filtrací a pak sušil přes noc ve vakuové sušárně při 80 °C za získání 0,79 g 2-(ethoxymethyl)-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin hydrochloridu ve formě bílé pevné látky, t.t. 128 – 134 °.

Analyzováno pro $C_{24}H_{28}N_4O_2 \cdot 1,55HCl$: % C, 62,53; % H, 6,46; % N, 12,15;
zjištěno: % C, 62,64; % H, 6,47; % N, 11,91.

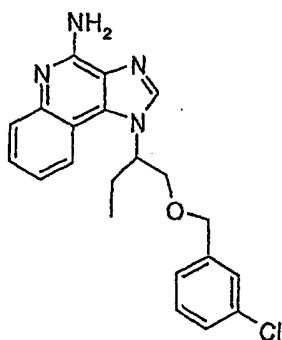
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J = 8,3$; 1,0 Hz, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,05 – 7,15 (m, 3 H), 6,90 (m, 2 H), 6,62 (s, 2 H), 4,80 – 4,90 (m, 4 H), 3,83 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 3,56 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 3,27 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 2,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,63 (m, 2 H), 1,16 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H)

IR (KBr) 3267, 3023, 1681, 1108 cm^{-1}

HRMS (EI) vypočítáno pro $C_{24}H_{28}N_4O_2$ (M^+) 404,2212, zjištěno 404,2215.

Příklad 17

1-(1-{[(3-Chlorbenzyl)oxy]methyl}propyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

Smíchaly se 2-ethyl-2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-1-ethanol (3,0 g, 12,43 mmol), dichlormethan (40 ml), vodný hydroxid sodný (40 ml, 50%), benzyltrimethylamoniumchlorid (0,01 g) a 3-chlorbenzylbromid (2,81 g, 13,67 mmol) a vzniklý roztok se míchal při teplotě místnosti přes noc. Analýza pomocí TLC (5% methanol v dichlormethanu) ukázala, že reakce byla ukončena. Reakční směs se zředila

dichlormethanem (100 ml) a vodou (100 ml). Vrstvy se oddělily. Vodná frakce se extrahovala dichlormethanem. Organické frakce se spojily, promyly solankou, vysušily síranem hořečnatým a pak zkoncentrovaly za sníženého tlaku. Zbytek se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel eluovaný ethylacetátem) za získání 4,22 g 1-(1-[(3-chlorbenzyl)oxy]methyl}propyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě světle oranžového oleje.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,17 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1 H), 7,69 (m, 2 H), 7,23 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 5,40 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,34 – 4,07 (m, 2 H), 2,11 (m, 2 H), 0,88 (t, 7,3 Hz, 3 H)

MS (CI) pro $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$ m/z 366 (MH^+), 332

Část B

Kyselina 3-chlorperoxybenzoová (2,84 g, 77%) se po částech přidala do roztoku materiálu z Části A v chloroformu (60 ml). Po 2 hodinách analýza pomocí TLC (10% methanol v dichlormethanu) ukázala, že reakce byla ukončena. Reakční směs se zředila chloroformem, promyla nasyceným hydrogenuhličitanem sodným, promyla solankou, vysušila síranem hořečnatým a pak zkoncentrovala za sníženého tlaku za získání hrubého 1-(1-[(3-chlorbenzyl)oxy]methyl}propyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu.

Část C

Do roztoku materiálu z Části B v dichlormethanu (80 ml) se přidal hydroxid amonný (20 ml). Po částech se přidal tosylchlorid (2,42 g). Analýza pomocí TLC (5% methanol v dichlormethanu) ukázala, že reakce byla ukončena okamžitě po přidání tosylchloridu. Reakční směs se zředila dichlormethanem a nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Odseparovaly se vrstvy. Organická vrstva se promyla solankou, vysušila síranem hořečnatým a pak zkoncentrovala za sníženého tlaku za získání světle hnědého oleje. Olej se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel eluovaný 5% methanolem v dichlormethanu) za získání naředěné lepkavé pevné látky. Tento materiál se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel eluovaný 5% methanolem v dichlormethanu)

za získání růžovobílé pevné látky. Tento materiál se dále přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel eluovaný ethylacetátem) za získání asi 1,0 g 1-(1-[(3-chlorbenzyl)oxy]methyl}propyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě našedlé pevné látky, t.t. 60 – 62 °C.

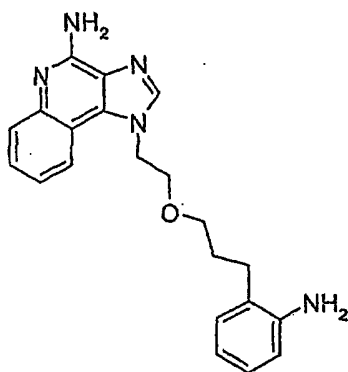
Analýza: vypočítáno pro $C_{21}H_{21}ClN_4O \cdot 1/4(H_2O)$: % C, 65,41; % H, 5,62; % N, 14,54; zjištěno: % C, 65,5; % H, 5,62; % N, 14,61

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 (s, 1 H), 8,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,62 (dd, $J = 8,3$; 1,5 Hz, 1 H), 7,43 (dt, $J = 8,3$; 1,5 Hz, 1 H), 7,18 – 7,28 (m, 3 H), 7,09 (m, 1 H), 6,52 (br s, 2 H), 5,24 (m, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,01 (dd, $J = 10,5$; 6,6 Hz, 2 H), 3,92 (dd, $J = 10,3$; 4,4 Hz, 2 H), 2,10 (kvintet, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H),

MS (CI) pro $C_{21}H_{21}ClN_4O$ m/z 381 (MH^+), 185

Příklad 18

Trifluoracetát 1-{2-[3-(2-aminofenyl)propoxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu



Část A

Pod dusíkovou atmosférou se smíchaly *N,N*-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,50 g, 1,07 mmol), triethylamin (0,39 ml, 2,79 mmol) a bezvodý acetonitril (10 ml). Vzniklý roztok se zahřál na 80 °C. Zatímco se reakční směs zahřívala, přidaly se 2-jodanilin (0,26 ml, 1,18 mmol), jodid

měďný (0,012 g) a dichlorbis(trifenylfosfin) paladnatý (0,023 g). Reakční směs se zahřívala při 80 °C přes noc. Za sníženého tlaku se odstranil acetonitril a zbytek se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel eluovaný s 3% methanolem v dichlormethanu) za získání 0,47 g N,N-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-(2-{[3-(2-aminofenyl)prop-2-ynyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě hnědé pevné látky.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, D₂O) δ 8,47 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,10 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,75 (m, 2 H), 7,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 6,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 4,98 (t, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 4,08 (t, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 1,31 (s, 18 H)

Část B

Do roztoku N,N-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-(2-{[3-(2-aminofenyl)prop-2-ynyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu v methanolu se přidal katalyzátor (5% platina na uhlíku). Směs se hydrogenovala v Parrově reaktoru při 50 psi (3,5 kg.cm²) přes noc. Reakční směs se přefiltrovala přes vrstvu pomocného prostředku pro filtraci Celitu® a filtrační koláč se promyl dalším methanolem. Filtrát se zkoncentroval za sníženého tlaku za poskytnutí našedlé pevné látky. Tento materiál se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel eluovaný dichlormethanem, pak 1% methanolem v dichlormethanu, pak 2% methanolem v dichlormethanu a nakonec 3% methanolem v dichlormethanu) za získání asi 0,25 g N,N-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-{2-[3-(2-aminofenyl)propoxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě světle žlutého oleje.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (dd, *J* = 8,4; 0,9 Hz, 1 H), 8,16 (dd, *J* = 8,4; 0,9 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 6,96 (dt, *J* = 7,5; 1,6 Hz, 2 H), 6,87 (dd, *J* = 7,5; 1,4 Hz, 1 H), 6,62 (dt, *J* = 7,3; 1,0 Hz, 1 H), 6,57 (dd, *J* = 8,3; 1,1 Hz, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 4,71 (t, *J* = 5,3 Hz, 2 H), 3,91 (t, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 3,38 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 2,39 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 1,76 (m, 2 H), 1,41 (br s, 18 H)

MS (CI) pro C₃₁H₃₉N₅O₅ *m/z* 562 (MH⁺), 462, 362, 229

Část C

Roztok materiálu z Části B v bezvodém dichlormethanu (4 ml) se za míchání přidal do roztoku trifluoroctové kyseliny (2 ml) a bezvodého dichlormethanu (2 ml), který se chladil na 0 °C. Reakční směs se ponechala v ledové lázni po dobu asi 2 hodin a pak se nechala zahřát na teplotu místnosti. Reakční směs se míchala při teplotě místnosti přes noc. Za sníženého tlaku se odstranily těkavé látky za získání růžového oleje. Olej se rozpustil v ethylacetátu (asi 3 ml) a po kapkách se přidal triethylamin (asi 1 ml). Směs se nechala míchat asi hodinu. Vzniklá sraženina se izolovala filtrací za získání 0,13 g trifluoracetátu 1-{2-[3-(2-aminofenyl)propoxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě pevné bílé látky.

Analyzováno pro $C_{21}H_{23}N_5O \cdot C_2HF_3O_2$: % C, 58,10; % H, 5,09; % N, 14,73;
zjištěno: % C, 57,78; % H, 4,97; % N, 14,59.

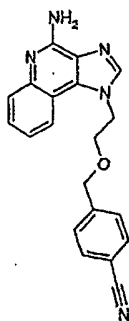
1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (br s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,51 (m, 2 H), 6,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,90 (t, $J = 4,6$ Hz, 2 H), 3,85 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 3,33 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 2,22 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 1,55 (m, 2 H)

IR (KBr) 3414, 3335, 3253, 3019, 1738, 1202, 1185, 1131 cm^{-1}

HRMS (EI) vypočítáno pro $C_{21}H_{23}N_5O$ (M^+) 361,1903, zjištěno 361,1903.

Příklad 19

4-{[2-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]methyl}benzonitril



Část A

2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethanol (1,5 g, 7,0 mmol) se přidal do míchané směsi α -brom-*p*-tolunitrilu (1,79 g, 9,1 mmol), hydroxidu sodného (20 ml, 50%), dichlormethanu (20 ml) a benzyltrimethylamoniumchloridu (0,06 g, 0,3 mmol). Reakce se udržovala po dobu 18 hodin a pak se zředila dichlormethanem (20 ml) a vodou (20 ml). Odseparovaly se dvě fáze a vodná frakce se extrahovala dalším dichlormethanem. Organické frakce se spojily, promyly vodou, vysušily (MgSO_4), přefiltrovaly a koncentrovaly. Zbytek se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, 9/1 dichlormethan/methanol) za získání 1,8 g 4-{[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]methyl}benzonitrilu.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,40 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H), 8,17 (dd, $J = 8,3; 1,2$ Hz, 1 H), 7,72 (dt, $J = 7,6; 1,3$ Hz, 1 H), 7,66 (dt, $J = 7,6; 1,3$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 4,97 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 3,97 (t, $J = 5,5$ Hz, 2 H),

MS (CI) m/e 329 ($\text{M}+\text{H}$).

Část B

Kyselina 3-chlorperoxybenzoová (1,6 g, 5,5 mmol, 60% hmotn.) se pomalu přidala do roztoku 4-{[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]methyl}benzonitrilu (1,8 g, 5,5 mmol) v chloroformu (50 ml). Reakce se udržovala přes noc a pak se postupně promyla nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (200 ml), vodou (2 x 100 ml), vysušila (MgSO_4), přefiltrovala a koncentrovala za poskytnutí 1,4 g 1-{2-[(4-*k*yanobenzyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu.

Část C

Trichloracetylisokyanát (0,73 ml, 6,1 mmol) se po kapkách přidal do roztoku 1-{2-[(4-*k*yanobenzyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu (1,4 g, 4,1 mmol) a dichlormethanu (25 ml). Reakce se udržovala přes noc a pak zkoncentrovala. Vzniklá červená pevná látka se rozpustila v methanolu (100 ml) a pak se po kapkách přidal methoxid sodný (4 ml, 25% v methanolu). Reakce se udržovala přes noc. Hrubý produkt se

vytvořil ve formě sraženiny a izoloval se filtrací. Přechistění pevné látky rekrystalizací (isopropylalkohol) následovanou sloupcovou chromatografií (silikagel, 9/1 dichlormethan/methanol) poskytující 1,0 g 4-{[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethoxy]methyl} benzonitrilu ve formě bílé pevné látky, t.t. 238,1 – 239,2 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (s, 1 H), 8,07 (dd, *J* = 8,2; 1,0 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,62 (dd, *J* = 8,4; 1,1 Hz, 1 H), 7,43 (dt, *J* = 7,6; 1,3 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,21 (dt, *J* = 7,6; 1,3 Hz, 1 H), 6,56 (s, 2 H), 4,86 (t, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,93 (t, *J* = 5,1 Hz, 2 H);

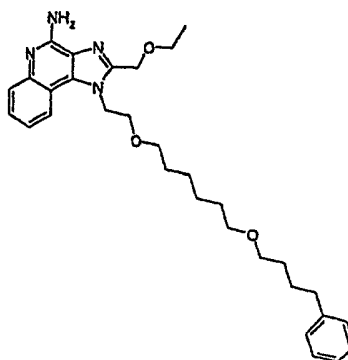
IR (KBr) 3456, 3285, 3117, 3069, 2228, 1637, 1583, 1526, 1481, 1397, 1372, 1353, 1252, 1097, 884, 822, 760 cm⁻¹;

MS (EI) *m/e* 343,1440 (343,1433 vypočítáno pro C₂₀H₁₇N₅O);

Analýza: vypočteno pro C₂₀H₁₇N₅O: % C, 69,96; % H, 4,99; % N, 20,39;
zjištěno: % C, 70,09; % H, 4,90; % N, 20,16.

Příklad 20

2-(Ethoxymethyl)-1-(2-{[6-(4-fenylbutoxy)hexyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

Roztok 2-[2-(ethoxymethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]ethanolu (1,0 g,

3,7 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se po kapkách přidal do suspenze hydridu sodného (0,19 g, 60% disperze v minerálním oleji, 4,8 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml). Reakce se udržovala po dobu 45 minut a následovalo přidání {4-[(6-bromhexyl)oxy]butyl}benzenu (1,6 g, 5,1 mmol) po kapkách. Reakce se míchala přes noc při teplotě místnosti a pak se fázově rozdělila mezi ethylacetát a vodu. Oddělily se dvě fáze a vodná frakce se extrahovala dalším ethylacetátem. Organické frakce se spojily, promyly vodou, vysušily (MgSO₄), přefiltrovaly a koncentrovaly. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, 4:1 ethylacetát/hexany) za poskytnutí 0,81 g 2-(ethoxymethyl)-1-(2-{[6-(4-fenylbutoxy)hexyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě hnědého oleje.

Část B

Kyselina 3-chlorperoxybenzoová (0,47 g, 1,6 mmol, 60% hmotnostně) se pomalu přidala do roztoku 2-(ethoxymethyl)-1-(2-{[6-(4-fenylbutoxy)hexyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu (0,81 g, 1,6 mmol) v chloroformu (15 ml). Reakce se udržovala přes noc a pak se následně promyla nasyceným hydrogenuhličitánem sodným a vodou, vysušila (MgSO₄), přefiltrovala a koncentrovala za získání 0,7 g 2-(ethoxymethyl)-1-(2-{[6-(4-fenylbutoxy)hexyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě oranžové pevné látky.

Část C

Trichloracetylisokyanát (0,25 ml, 2,1 mmol) se po kapkách přidal do roztoku 2-(ethoxymethyl)-1-(2-{[6-(4-fenylbutoxy)hexyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu (0,7 g, 1,4 mmol) a dichlormethanu (20 ml). Reakce se udržovala 2 hodiny a po kapkách se přidal methoxid sodný (2,5 ml, 25% v methanolu). Reakce se udržovala přes noc. Směs se přefiltrovala a filtrát se zkoncentroval. Přečistění filtrátu sloupcovou chromatografií (silikagel, 97:3 ethylacetát/methanol) poskytlo 0,22 g 2-(ethoxymethyl)-1-(2-{[6-(4-fenylbutoxy)hexyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bezbarvého oleje.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,28 – 7,12 (m, 6 H), 6,55 (s, 2 H), 4,79 (br s, 4 H), 3,82 (t,

$J = 5,3 \text{ Hz}$, 2 H), 3,55 (q, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2 H), 3,33 – 3,22 (m, 6 H), 2,56 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2 H), 1,62 – 1,33 (m, 8 H), 1,18 – 1,10 (m, 7 H);

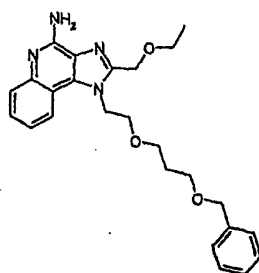
MS (EI) m/e 518,3263 (518,3256 vypočítáno pro $C_{31}H_{42}N_4O_3$);

Analýza: vypočteno pro $C_{31}H_{42}N_4O_3$: % C, 71,78; % H, 8,16; % N, 10,80;

zjištěno: % C, 71,20; % H, 8,39; % N, 10,68.

Příklad 21

1-{2-[3-(Benzyloxy)propoxy]ethyl}-2-(ethoxymethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Roztok 2-[2-(ethoxymethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]ethanolu (1,0 g, 3,7 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu se po kapkách přidal do suspenze hydridu sodného (0,19 g, 60% disperze v minerálním oleji, 4,8 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (20 ml). Reakce se udržovala po dobu 2 hodin a následovalo přidání benzyl-3-brompropyletheru (0,72 ml, 4,1 mmol) po kapkách. Reakce se míchala přes noc při 100 °C, ochladila přelitím přes led a extrahovala ethylacetátem. Organické frakce se promyly vodou, vysušily ($MgSO_4$), přefiltrovaly a zkoncentrovaly. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, 4:1 ethylacetát/hexany) za poskytnutí 0,45 g 1-{2-[3-(benzyloxy)propoxy]ethyl}-2-(ethoxymethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin ve formě hnědého oleje.

1-{2-[3-(benzyloxy)propoxy]ethyl}-2-(ethoxymethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin se konvertoval na 1-{2-[3-(benzyloxy)propoxy]ethyl}-2-(ethoxymethyl)-1*H*-imidazo[4,5-

-c]chinolin-4-amin pomocí obecných způsobů popsaných v Části B a C Příkladu 20.

Přečištění sloupcovou chromatografií (silikagel, 95/5 ethylacetát/methanol) poskytlo požadovaný produkt ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (dd, $J = 8,2$; $0,8$ Hz, 1 H), 7,62 (dd, $J = 8,3$; $1,2$ Hz, 1 H), 7,44 (dt, $J = 7,6$; $1,2$ Hz, 1 H), 7,32 – 7,19 (m, 6 H), 6,56 (s, 2 H), 4,85 – 4,77 (m, 4 H), 4,26 (s, 2 H), 3,84 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 3,54 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 3,40 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 3,26 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 1,63 (pentet, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H);

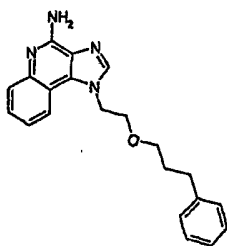
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 152,0; 149,5; 145,2; 138,5; 133,3; 128,1; 127,4; 127,3; 126,8; 126,3; 126,25; 121,0; 120,6; 114,8; 71,8; 69,0; 67,5; 66,3; 65,4; 64,4; 45,4; 29,4; 14,9;

IR (KBr) 3305, 174, 2970, 2925, 2864, 1633, 1583, 1533, 1481, 1437, 1386, 1099, 754, 737, 698 cm^{-1} ;

MS (EI) m/e 434,2318 (434,2317 vypočítáno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$);

Příklad 22

1-[2-(3-Fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Podle obecného způsobu z Příkladu 20 (Část A – C) se smíchaly 2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethanol a (3-brompropyl)benzen za poskytnutí 1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,64 (dd,

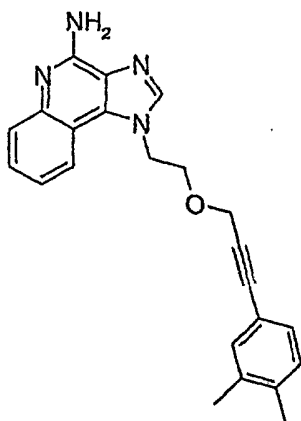
$J = 8,3; 1,0$ Hz, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,16 – 7,08 (m, 3 H), 6,92 – 6,89 (m, 2 H), 6,60 (s, 2 H), 4,81 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 3,82 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 3,29 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 2,38 (m, 2 H), 1,63 (m, 2 H), 1,56 – 1,25 (m, 8 H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 151,5; 144,9; 142,6; 141,4; 132,6; 128,3; 128,2; 127,4; 127,1; 125,8; 122,2; 119,8; 115,4; 70,4; 68,6; 47,6; 32,0; 30,9;

MS (EI) m/e 347,1882 (347,1872 vypočítáno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$);

Příklad 23

1-(2-{[3-(3,4-Dimethylfenyl)-2-propynyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Pod dusíkovou atmosférou se smíchaly 1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,5 g, 1,9 mmol), jodid měďný (0,036 g, 0,2 mmol), 4-jod-*ortho*-xylen (0,5 g, 2,1 mmol) a pyrrolidin (10 ml) a míchaly se při teplotě místnosti. Do reakční směsi se přidal dichlorbis(trifenylfosfin) paladnatý (0,066 g, 0,1 mmol) a reakční směs se míchala při teplotě místnosti 1 hodinu. Analýza pomocí TLC (30% methanol v chloroformu) ukázala, že byl stále přítomen výchozí materiál. Reakční směs se zahřívala při 65 °C přes noc. Za sníženého tlaku se odstranil pyrrolidin. Vzniklý zbytek se rozetřel s dichlormethanem obsahujícím methanol. Nerozpustný materiál se izoloval filtrací a pak rekrystalizoval z toluenu (40 ml) za poskytnutí 0,1 g 1-(2-{[3-(3,4-

-dimethylfenyl)-2-propynyl]oxy}ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě pevné látky, t.t. 214 – 216 °C.

Analýza: vypočteno pro C₂₃H₂₂N₄O: % C, 74,57; % H, 5,99; % N, 15,12;

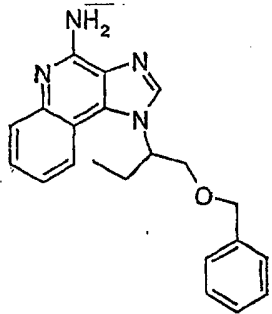
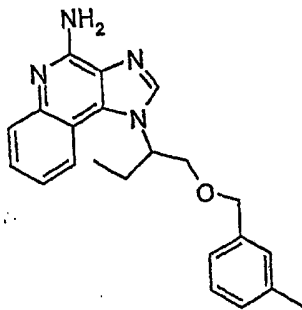
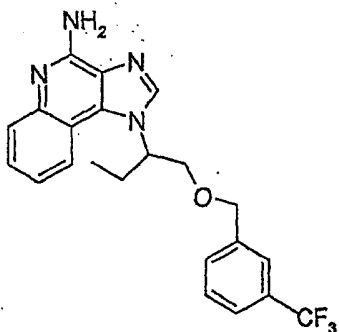
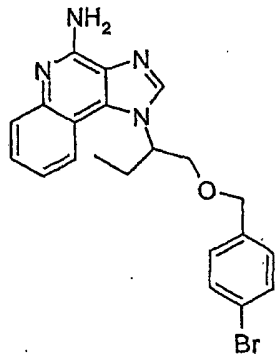
zjištěno: % C, 74,24; % H, 5,98; % N, 15,08.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,167 (s, 1 H), 8,112 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,628 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,44 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,232 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,078 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,024 (s, 1 H), 6,952 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,586 (s, 2 H), 4,849 (t, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 4,365 (s, 2 H), 4,015 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 2,197 (s, 3 H), 2,159 (s, 3 H);

Příklady 24 až 27

Sloučeniny v tabulce uvedené dole se připravily podle syntetického způsobu z Reakčního schéma I uvedeného výše, s použitím následujícího obecného způsobu.

2-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-2-ethylethanol (25 mg) se umístil do ampulky o objemu 2 dram (7,4 ml). Přidaly se hydrid sodný (1,75 ekv., 60% v minerálním oleji) a *N,N*-dimethylformamid (1 ml). Ampulka se umístila na ultrazvukový vibrátor na dobu asi 10 minut při teplotě místnosti, aby se umožnila tvorba alkoxidu. Přidal se halogenid (1,75 ekv.) a ampulka se umístila zpět na ultrazvukový vibrátor na asi 30 až 60 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se analyzovala pomocí LC/MS pro potvrzení vytvoření požadovaného produktu. Reakční směs se přečistila semipreparativní HPLC. Semipreparativní HPLC frakce se analyzovaly pomocí LC-APCI/MS a příslušné frakce se spojily a lyofilizovaly za poskytnutí trifluoracetátové soli požadovaného produktu, který se ověřil přesnou hmotností a ¹H NMR. Tabulka dole ukazuje strukturu volné báze a teoretickou hmotnost (TM) a naměřenou hmotnost (MM).

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti (Da)
24	 <chem>Nc1nc2c(ncn2CCOCc3ccccc3)c4ccccc14</chem>	A	TM = 346,1794 MM = 346,1795
25	 <chem>Cc1ccc(COCc2c3c(ncn3CCc4ccccc4N)cn2)cc1</chem>	A	TM = 360,1950 MM = 360,1955
26	 <chem>Nc1nc2c(ncn2CCOCc3ccc(C(F)(F)F)cc3)c4ccccc14</chem>	A	TM = 414,1667 MM = 414,1678
27	 <chem>Nc1nc2c(ncn2CCOCc3ccc(Br)cc3)c4ccccc14</chem>	A	TM = 424,0899 MM = 424,0902

Příklady 28 až 41

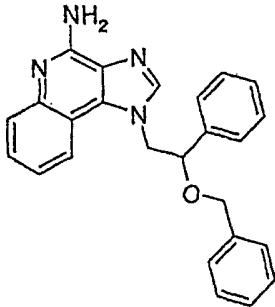
Sloučeniny v tabulce dole se připravily podle syntetického způsobu z Reakčního schéma I uvedeného výše, s pomocí následujícího obecného způsobu.

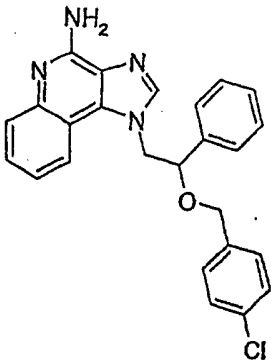
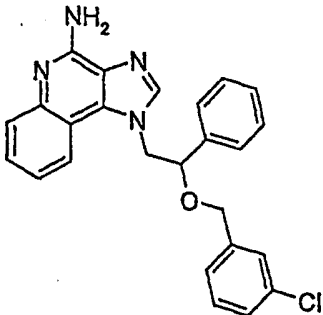
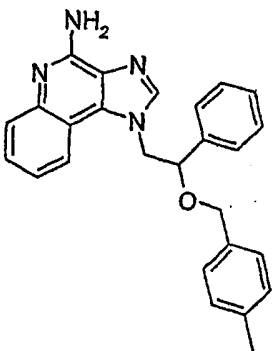
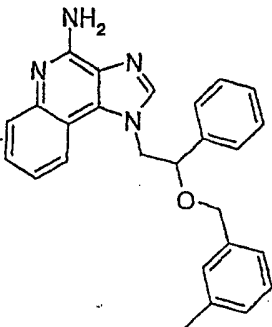
4-Amin-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl alkohol (25 mg) se umístil do ampulky o objemu 2 dram (7,4 ml). Přidaly se hydrid sodný (1,2 ekv. 60% v minerálním oleji) a *N,N*-dimethylformamid (1 ml).

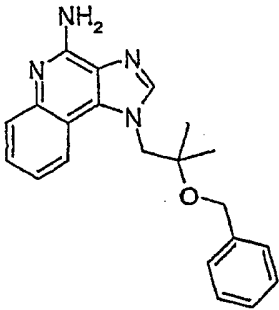
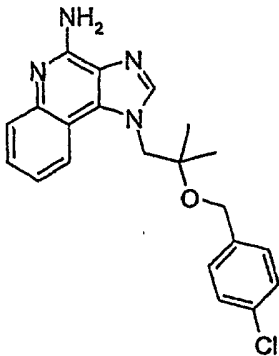
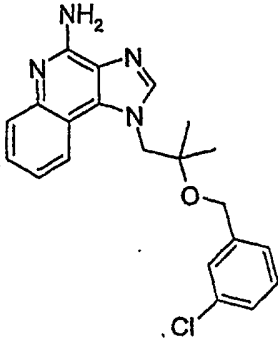
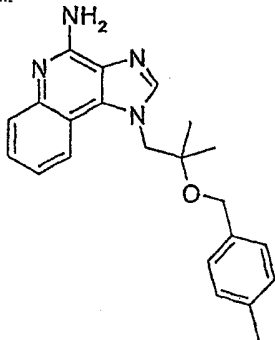
Ampulka se umístila na ultrazvukový vibrátor na dobu asi 1 hodiny při 50 °C, aby se umožnila tvorba alkoxidu. Přidal se halogenid (1,2 ekv.) a ampulka se umístila zpět na ultrazvukový vibrátor na asi 1 až 2 hodiny při 50 °C.

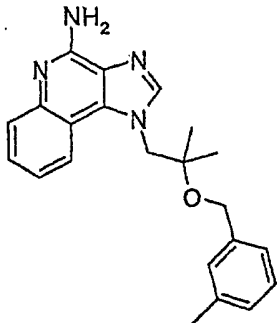
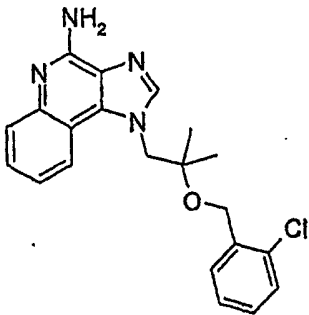
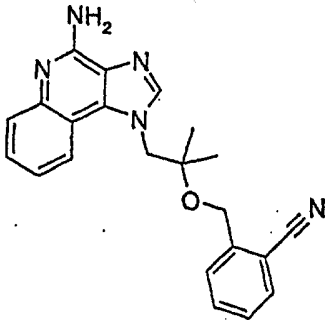
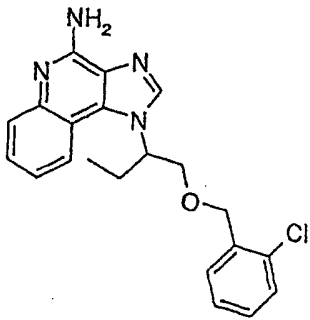
Reakční směs se analyzovala pomocí LC/MS pro potvrzení vytvoření požadovaného produktu. Reakční směs se přečistila semipreparativní HPLC.

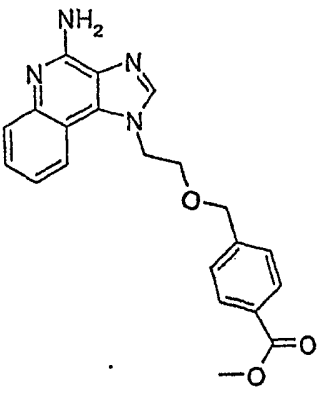
Semipreparativní HPLC frakce se analyzovaly pomocí LC-APCI/MS a příslušné frakce se spojily a lyofilizovaly za poskytnutí trifluoracetátové soli požadovaného produktu, který se ověřil přesnou hmotností a ¹H NMR. Tabulka dole ukazuje strukturu volné báze a teoretickou hmotnost (TM) a naměřenou hmotnost (MM).

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
28		A	TM = 394,1794 MM = 394,1791

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
29		A	TM = 428,1404 MM = 428,1396
30		A	TM = 428,1404 MM = 428,1397
31		A	TM = 408,1950 MM = 408,1956
32		A	TM = 408,1950 MM = 408,1956

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
33		A	TM = 346,1794 MM = 346,1791
34		A	TM = 380,1404 MM = 380,1399
35		A	TM = 380,1404 MM = 380,1399
36		A	TM = 360,1950 MM = 360,1942

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
37		A	TM = 360,1950 MM = 360,1941
38		A	TM = 380,1404 MM = 380,1400
39		A	TM = 371,1746 MM = 371,1751
40		A	TM = 380,1404 MM = 380,1398

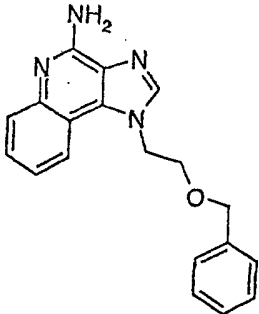
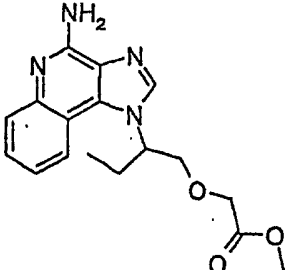
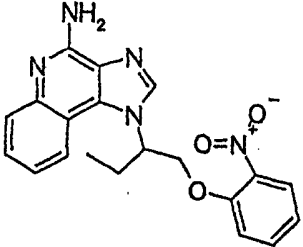
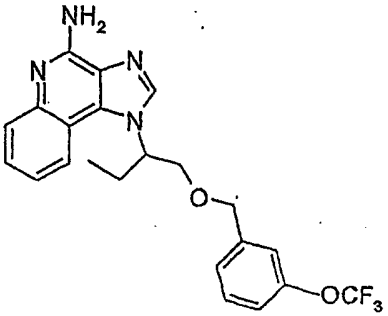
Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
41		A	TM = 376,1535 MM = 376,1536

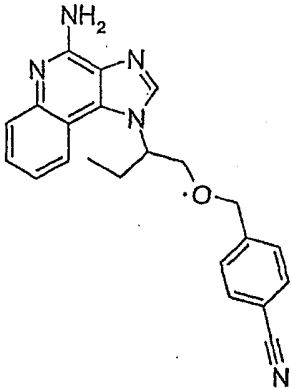
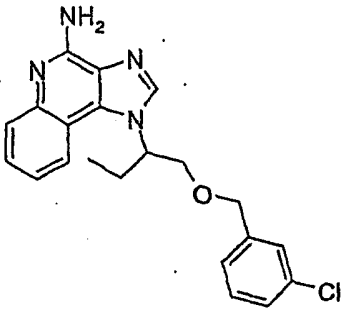
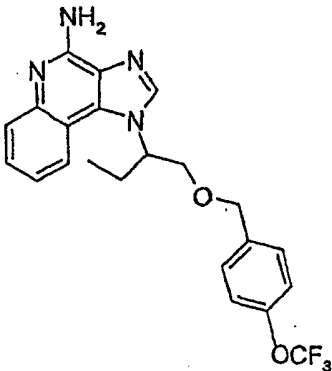
Příklady 42 až 88

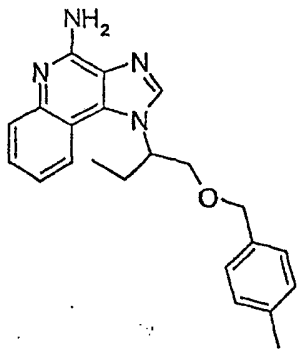
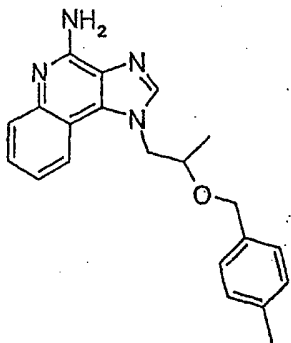
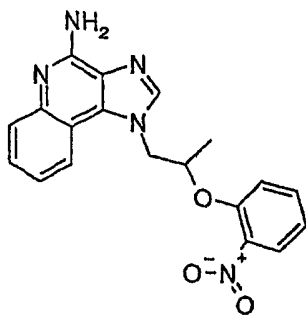
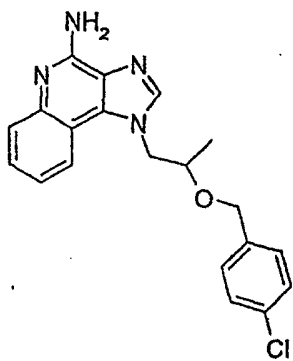
Sloučeniny v tabulce níže se připravily podle syntetického způsobu z Reakčního schéma I uvedeného výše, s pomocí následujícího obecného způsobu.

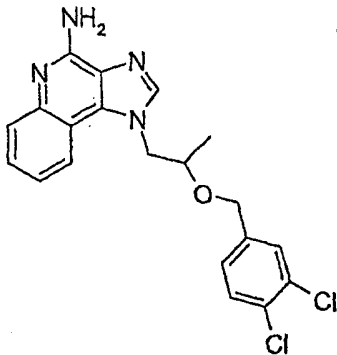
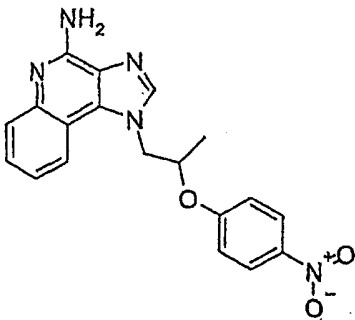
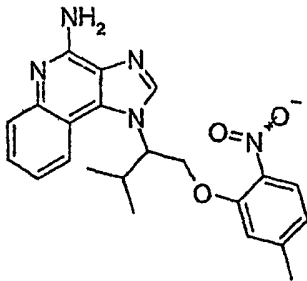
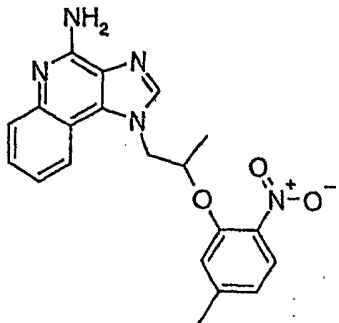
4-Amin-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl alkohol (25 mg) se umístil do ampulky o objemu 2 dram (7,4 ml). Přidaly se hydrid sodný (1,2 ekv., 60% v minerálním oleji) a *N,N*-dimethylformamid (1 ml). Ampulka se umístila na ultrazvukový vibrátor na dobu asi 1,5 hodiny při teplotě místnosti, aby se umožnila tvorba alkoxidu. Přidal se halogenid (1,2 ekv.) a ampulka se umístila zpět na ultrazvukový vibrátor na asi 15 až 120 minut při teplotě místnosti.

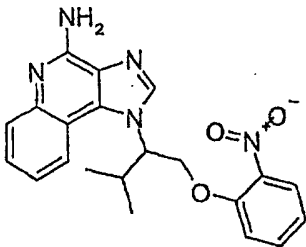
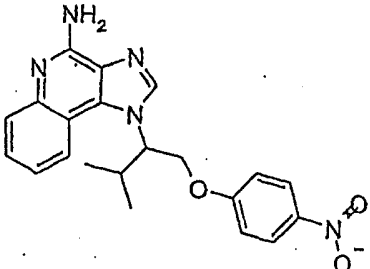
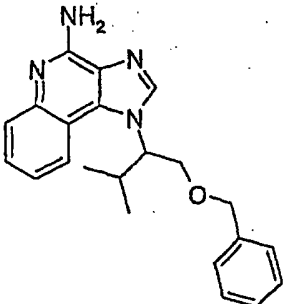
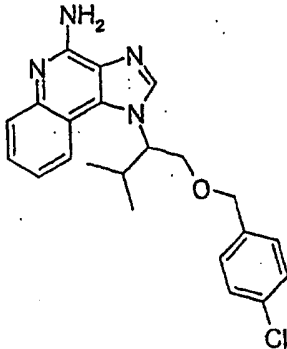
Reakční směs se analyzovala pomocí LC/MS pro potvrzení vytvoření požadovaného produktu. Reakční směs se přečistila semipreparativní HPLC. Semipreparativní HPLC frakce se analyzovaly pomocí LC-APCI/MS a příslušné frakce se spojily a lyofilizovaly za poskytnutí trifluoracetátové soli požadovaného produktu, který se ověřil přesnou hmotností a ^1H NMR. Tabulka dole ukazuje strukturu volné báze a teoretickou hmotnost (TM) a naměřenou hmotnost (MM).

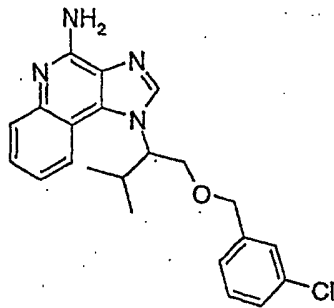
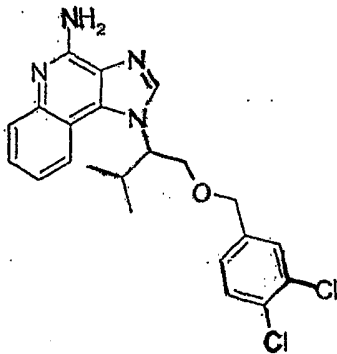
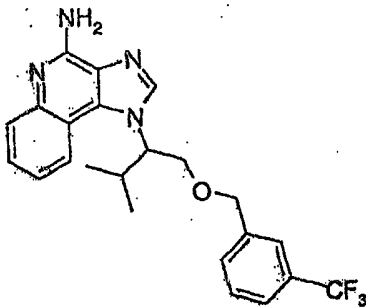
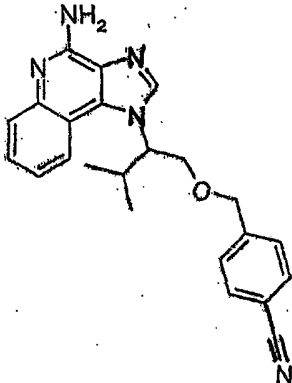
Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
42		A	TM = 318,1481 MM = 318,1482
43		A	TM = 328,1535 MM = 328,1534
44		A	TM = 377,1488 MM = 377,1487
45		A	TM = 430,1617 MM = 430,1614

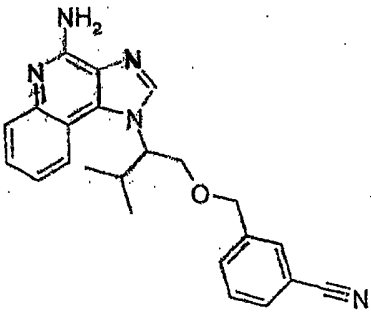
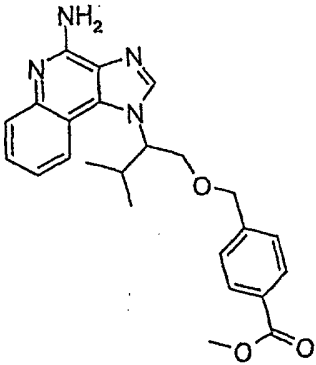
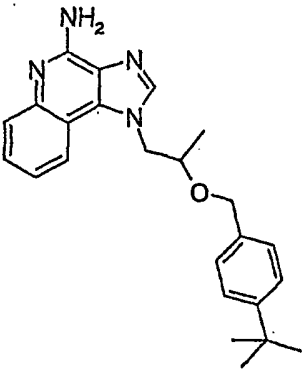
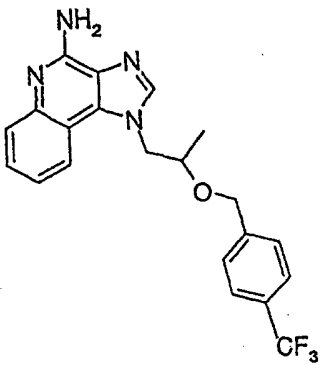
Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
46	 <chem>Nc1nc2c(ncn2CCOCc3ccc(C#N)cc3)c3ccccc13</chem>	A	TM = 371,1746 MM = 371,1746
47	 <chem>Nc1nc2c(ncn2CCOCc3ccccc3Cl)c3ccccc13</chem>	A	TM = 380,1404 MM = 380,1394
48	 <chem>Nc1nc2c(ncn2CCOCc3ccc(OC(F)(F)F)cc3)c3ccccc13</chem>	A	TM = 430,1617 MM = 430,1613

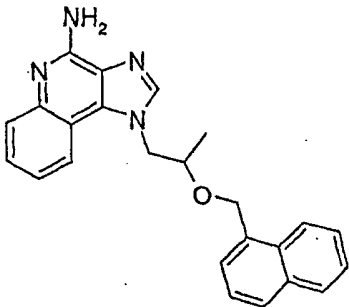
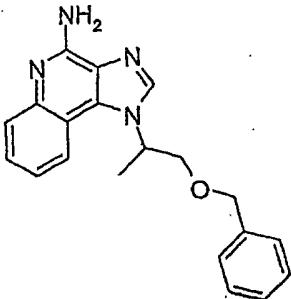
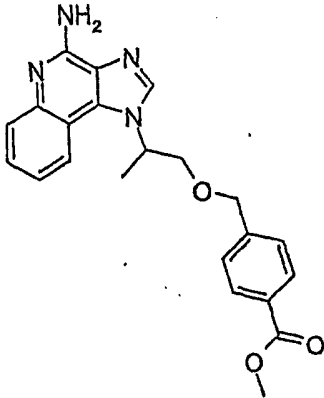
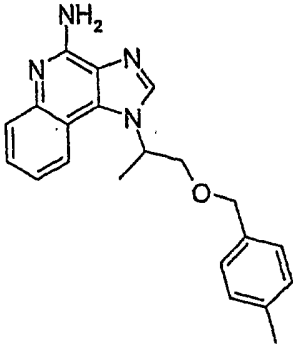
Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
49		A	TM = 360,1950 MM = 360,1949
50		A	TM = 346,1794 MM = 346,1781
51		A	TM = 363,1331 MM = 363,1324
52		A	TM = 366,1247 MM = 366,1243

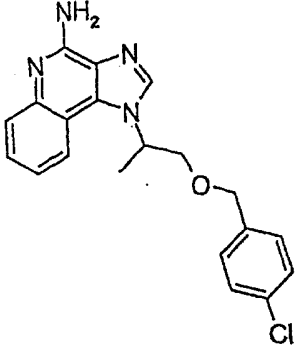
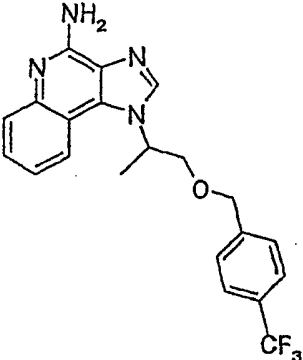
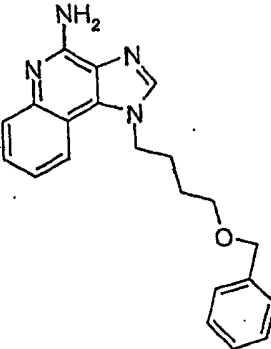
Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
53		A	TM = 400,0858 MM = 400,0856
54		A	TM = 364,1331 MM = 364,1352
55		A	TM = 405,1801 MM = 405,1794
56		A	TM = 377,1488 MM = 377,1490

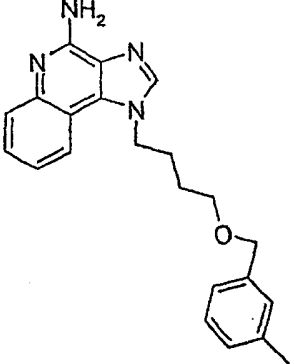
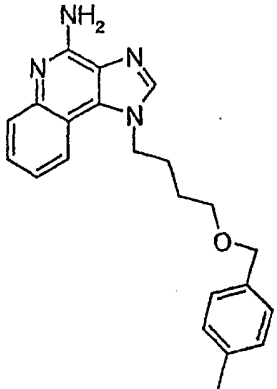
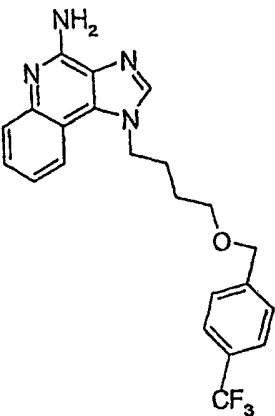
Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
57		A	TM = 391,1644 MM = 391,1637
58		A	TM = 391,1644 MM = 391,1637
59		A	TM = 360,1950 MM = 360,1938
60		A	TM = 394,1560 MM = 394,1558

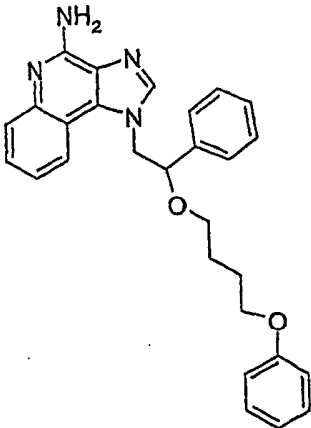
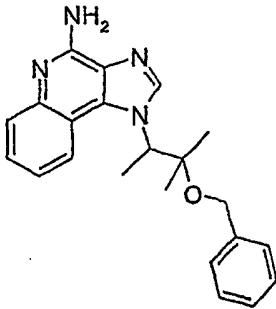
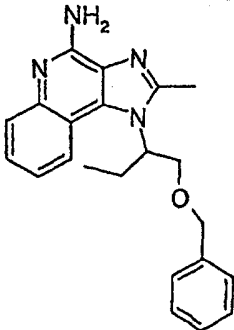
Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
61		A	TM = 394,1560 MM = 294,1557
62		A	TM = 428,1171 MM = 428,1159
63		A	TM = 428,1824 MM = 428,1826
64		A	TM = 385,1903 MM = 385,1904

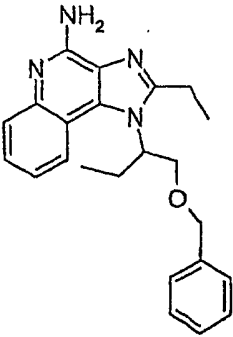
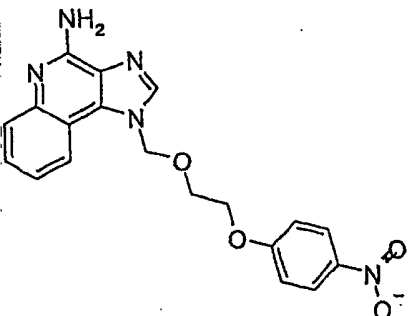
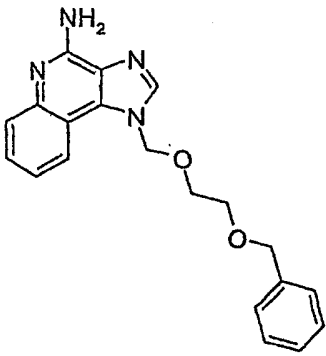
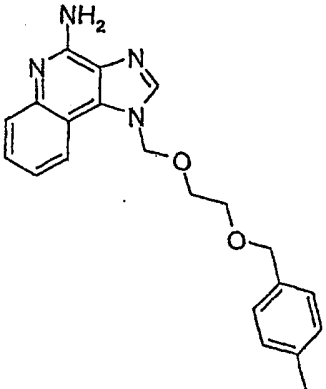
Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
65		A	TM = 385,1903 MM = 385,1897
66		A	TM = 418,2005 MM = 418,2013
67		A	TM = 388,2263 MM = 388,2257
68		A	TM = 400,1511 MM = 400,1507

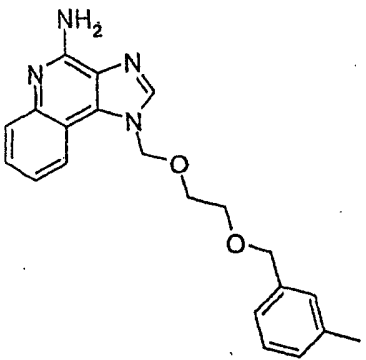
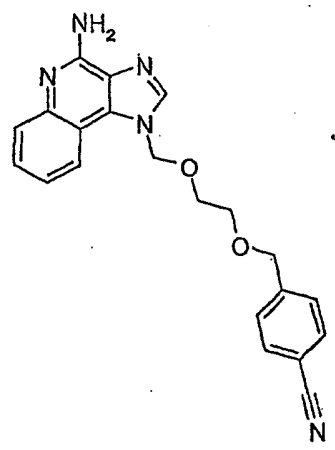
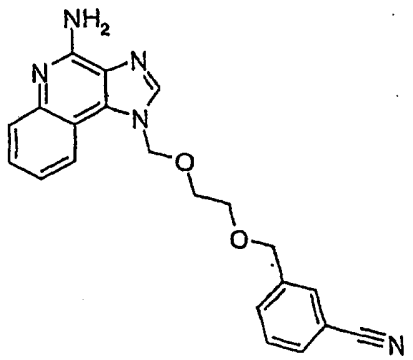
Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
69	 <chem>CC(C)CNC1=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccccc3</chem>	A	TM = 382,1794 MM = 382,1788
70	 <chem>CC(C)CNC1=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccccc3</chem>	A	TM = 332,1637 MM = 332,1641
71	 <chem>CC(C)CNC1=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccccc3COc4ccc(OC)cc4</chem>	A	TM = 390,1692 MM = 390,1697
72	 <chem>CC(C)CNC1=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccccc3COc4ccc(C)cc4</chem>	A	TM = 346,1794 MM = 346,1791

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
73		A	TM = 366,1247 MM = 366,1241
74		A	TM = 400,1511 MM = 400,1512
75		A	TM = 346,1794 MM = 346,1799

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
76		A	TM = 360,1950 MM = 360,1953
77		A	TM = 360,1950 MM = 360,1941
78		A	TM = 414,1667 MM = 414,1670

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
79		A	TM = 452 NM $[M+H]^{+1} = 453$
80		A	TM = 360 NM $[M+H]^{+1} = 361$
81		A	TM = 360 NM $[M+H]^{+1} = 361$

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
82		A	TM = 374 NM $[M+H]^{+1} = 375,2$
83		B	TM = 379,1281 MM = 379,1278
84		B	TM = 348,1586 MM = 348,1588
85		B	TM = 362,1743 MM = 362,1736

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
86		B	TM = 362,1743 MM = 362,1748
87		B	TM = 373,1539 MM = 373,1546
88		B	TM = 373,1539 MM = 373,1543

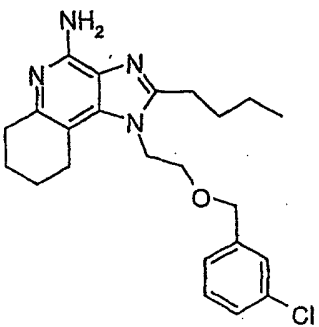
Příklady 89 až 96

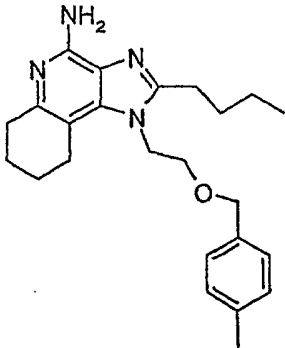
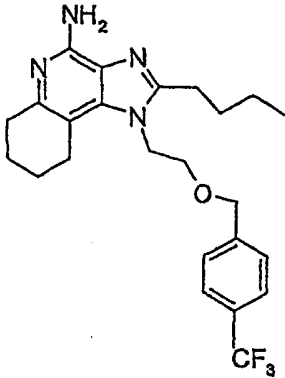
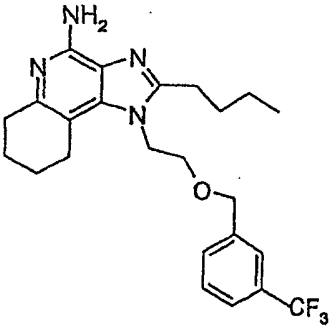
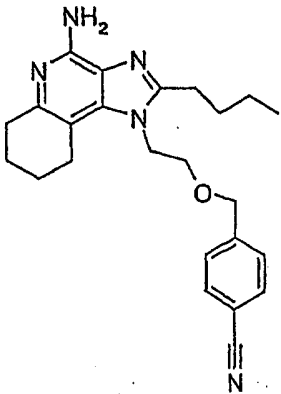
Sloučeniny v tabulce dole se připravily podle syntetického způsobu z Reakčního schéma V uvedeného výše, s pomocí následujícího obecného způsobu.

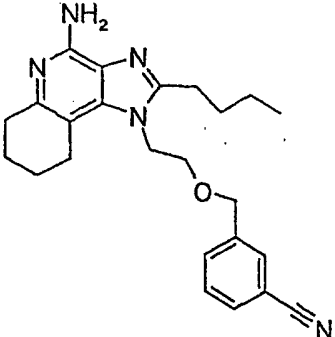
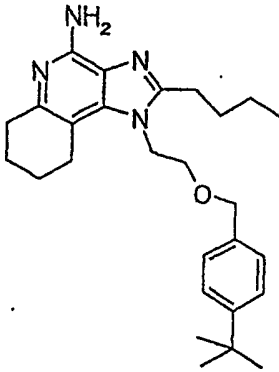
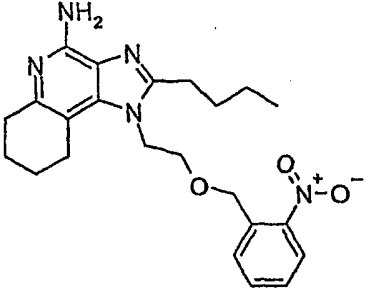
2-(4-Amin-2-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethanol (25 mg) se umístil do ampulky o objemu 2 dram (7,4 ml). Přidaly se hydrid sodný (1,2 ekv., 60% v minerálním oleji) a *N,N*-dimethylformamid (1 ml).

Ampulka se umístila na ultrazvukový vibrátor na dobu asi 15 minut při teplotě místnosti, aby se umožnila tvorba alkoxidu. Přidal se halogenid (1,2 ekv.) a ampulka se umístila zpět na ultrazvukový vibrátor na asi 15 minut při teplotě místnosti.

Reakční směs se analyzovala pomocí LC/MS pro potvrzení vytvoření požadovaného produktu. Reakční směs se přečistila semipreparativní HPLC. Semipreparativní HPLC frakce se analyzovaly pomocí LC-APCI/MS a příslušné frakce se spojily a lyofilizovaly za poskytnutí trifluoracetátové soli požadovaného produktu, který se ověřil přesnou hmotností a ¹H NMR. Tabulka dole ukazuje strukturu volné báze a teoretickou hmotnost (TM) a naměřenou hmotnost (MM).

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
89		B	TM = 412,2030 MM = 412,2023

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
90		B	TM = 392,2576 MM = 392,2575
91		B	TM = 446,2293 MM = 446,2287
92		B	TM = 446,2293 MM = 446,2288
93		B	TM = 403,2372 MM = 403,2365

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
94		B	TM = 403,2372 MM = 403,2370
95		B	TM = 434,3046 MM = 434,3047
96		B	TM = 409,2114 MM = 409,2117

Příklady 97 až 100

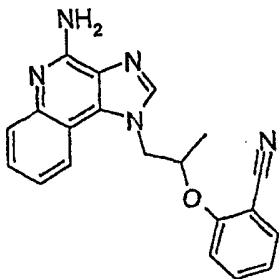
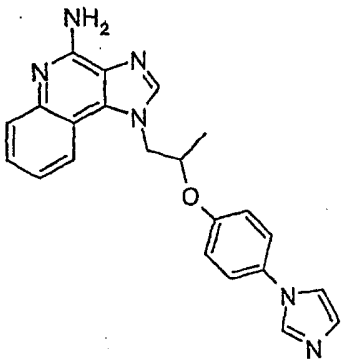
Sloučeniny v tabulce dole se připravily podle syntetického způsobu z Reakčního schéma III uvedeného výše, s pomocí následujícího obecného způsobu.

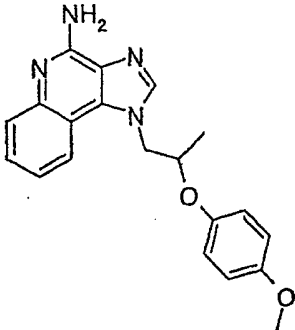
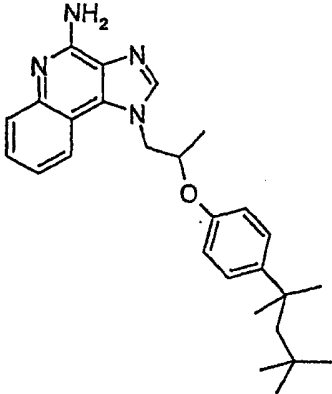
1ml podíl roztoku připraveného rozpuštěním 0,5 g 1-(4-amin-1*H*-imidazo[4,5-

-c]chinolin-1-yl)propan-2-olu v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidal do skleněné ampulky o objemu 2 dram (7,4 ml) obsahující fenol (2 ekv.). Do ampulky se přidal trifenyfosfin (54 mg, 2 ekv.) rozpuštěný v N,N-dimethylformamidu (1 ml). Vzniklá suspenze se vystavila ultrazvukovým vibracím pro rozpuštění fenolu. Přidal se neředěný diethylazodikarboxylát (36 mg, 2 ekv.).

Reakční směs se vystavila ultrazvukovým vibracím po dobu asi 30 minut a pak třepala přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se přečistila semipreparativní HPLC s pomocí Metody A. Sloučeniny z Příkladů 99 a 100 se vyskytly ve formě trifluoracetátové soli.

Produkty se ověřily přesnou hmotností a ^1H NMR. Tabulka dole ukazuje strukturu volné báze a teoretickou hmotnost (TM) a nominální hmotnost (NM).

Příklad #	Struktura	Měření hmotnosti
97		TM = 343 NM $[\text{M}+\text{H}]^{+1} = 344$
98		TM = 384 NM $[\text{M}+\text{H}]^{+1} = 385$

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda
99		TM = 348 NM $[M+H]^+ = 349$
100		TM = 430 NM $[M+H]^+ = 431$

Příklady 101-104

Sloučeniny v tabulce dole se připravily podle syntetického způsobu z Reakčního schéma III uvedeného výše s pomocí následujícího obecného způsobu.

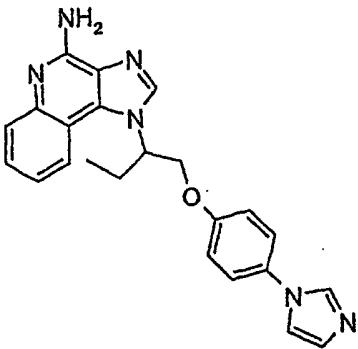
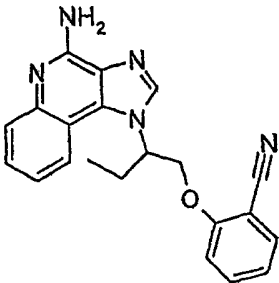
1 ml podíl roztoku připraveného rozpuštěním 0,5 g 2-(4-amin-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-2-ethylethanolu v *N,N*-dimethylformamidu (20 ml) se přidal do skleněné ampulky o objemu 4 dram (15 ml) obsahující fenol (2 ekv.). Do ampulky se přidal trifenyfosfin (51 mg, 2 ekv.) rozpuštěný v *N,N*-dimethylformamidu (1 ml). Přidal se neředěný diethylazodikarboxylát (34 mg, 2 ekv.).

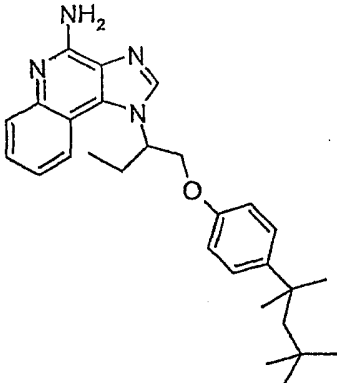
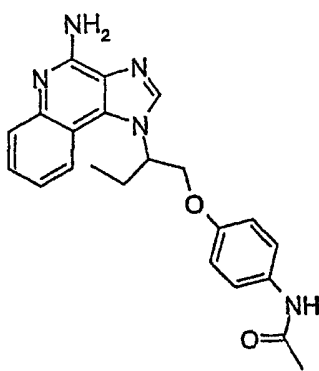
Vzniklý roztok se vystavil ultrazvukovým vibracím po dobu asi 2 minut a pak se třepal přes noc při teplotě místnosti. Analýza pomocí HPLC ukázala, že reakce nebyla

ukončena. Rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu. Vzniklý olej se rozpustil v 1 ml tetrahydrofuranu obsahujícího trifenyfosfin (2 ekv.). Přidal se neředěný diethylazodikarboxylát (2 ekv.). Reakční směs se třepala přes noc při teplotě místnosti. Analýza pomocí HPLC ukázala, že reakce byla dokončena.

Reakční směs se přečistila semipreparativní HPLC s pomocí Metody B. Semipreparativní HPLC frakce se analyzovaly pomocí LC-APCI/MS a příslušné frakce se spojily a lyofilizovaly za poskytnutí trifluoracetátové soli požadovaného produktu, který byl potvrzen přesnou hmotností a ^1H NMR.

Tabulka dole ukazuje strukturu volné báze a teoretickou hmotnost (TM) a nominální hmotnost (NM).

Příklad #	Struktura volné báze	Měření hmotnosti
101		TM = 398 NM $[\text{M}+\text{H}]^{+1} = 399$
102		TM = 357 NM $[\text{M}+\text{H}]^{+1} = 358$

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda
103		TM = 444 NM $[M+H]^+ = 445$
104		TM = 389 NM $[M+H]^+ = 390$

Příklad 105

1-(2-Fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin

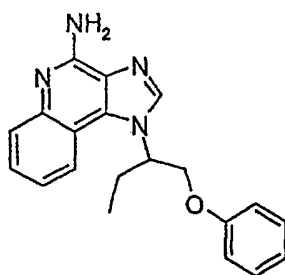
2-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethanol (25 mg, 0,108 mmol) a *N,N*-dimethylformamid (1 ml) se smíchaly. Přidaly se fenol (12 mg, 0,130 mmol) a trifenyfosfin (34 mg, 0,130 mmol) a vzniklá suspenze se vystavila ultrazvukovým

vibracím po dobu 1 minuty. Přidal se diethylazodikarboxylát (23 mg, 0,130 mmol) a reakční směs se třepala při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Analýza pomocí LC-MS ukázala, že zbyla větší část výchozích surovin. Přidala se další stejná množství fenolu, trifenyfosfinu a diethylazodikarboxylátu. Reakční směs se vystavila ultrazvukovým vibracím na dobu 30 minut. Po 1 hodině analýza pomocí LC-MS prokázala produkt. Odstranilo se rozpouštědlo a zbytek se přečistil semipreparativní HPLC za pomoci Metody A.

Hmotnostní měření: TM = 304, NM $[M+H]^+ = 305$.

Příklad 106

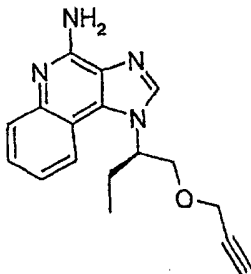
1-[(1-Fenoxymethyl)propyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



2-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-2-ethylethanol (50 mg, 0,195 mmol) a N,N-dimethylformamid (2 ml) se smíchaly. Přidaly se fenol (37 mg, 0,390 mmol) a trifenyfosfin (102 mg), pak následoval diethylazodikarboxylát (67 mg, 0,390 mmol). Vzniklá směs se vystavila ultrazvukovým vibracím na dobu 1 hodiny. Analýza pomocí LC-MS prokázala produkt a malé množství výchozích surovin. Rozpouštědlo se odstranilo a zbytek se přečistil semipreparativní HPLC s pomoci Metody A.

Hmotnostní měření: TM = 332, NM $[M+H]^+ = 333$.

Příklad 107

1-((1R)-1-[(Prop-2-ynyloxy)methyl]propyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin

Část A

Surový 4-chlor-3-nitrochinolin (413,8 g, 1 ekv.) se rozpustil v dichlormethanu (1,65 l). Roztok se zahřál na teplotu refluxu a pak přefiltroval přes vrstvu pomocného filtračního prostředku Celite®. Filtrát se mícháním ochladil na 5 °C. V jednom podílu se přidal triethylamin (305,4 ml, 1,1 ekv.). Reakční směs se míchala 15 minut. Po kapkách se přidal (R)-(-)-2-amino-1-butanol (205 ml, 1,1 ekv.), zatímco se teplota reakční směsi udržovala pod 40 °C. Reakční směs se ponechala míchat při teplotě místnosti několik dní. Reakční směs se ochladila na -30 °C. Žlutá sraženina se izolovala filtrací, promyla velmi chladným dichlormethanem a pak vysála dosucha. Pevná látka se suspendovala 1 hodinu s chladným 80/20 voda/methanolem (1 l), izolovala filtrací, promyla studenou vodou, promyla velmi chladným methanolem (2 x 300 ml) a vysušila dosucha na filtru přes noc za získání 475 g (2R)-2-[(3-nitrochinolin-4-yl)amino]butan-1-olu.

Část B

(2R)-2-[(3-Nitrochinolin-4-yl)amino]butan-1-ol (238 g), isopropanol (5 l) a katalyzátor (23,8 g, 5% platina na uhlíku) se smíchaly v nerezové ocelové nádobě a hydrogenovaly při 50 psi (3,5 kg/cm²) po dobu 16 hodin. Reakční směs se přefiltrovala přes vrstvu pomocného filtračního prostředku Celite® pro odstranění katalyzátoru. Filtrát se zkoncentroval za sníženého tlaku za poskytnutí 208,3 g (2R)-2-[(3-aminochinolin-4-yl)amino]butan-1-olu ve formě jantarového oleje. Reakce probíhala podruhé ve stejném měřítku.

Část C

(2R)-2-[(3-Aminoquinolin-4-yl)amino]butan-1-ol (416,0 g, 1 ekv.) a triethylorthoformiát (1,2 l, 4 ekv.) se smíchaly a pomalu zahřívaly na 145 °C. Ethanol se

oddestiloval, jak se tvořil během reakce. Po té, co se oddestilovalo asi 500 ml ethanolu, se reakční směs nechala ochladit na 50 °C pod dusíkovou atmosférou. Za sníženého tlaku se odstranil přebytek triethylorthoformiátu za poskytnutí hrubého (2R)-2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butan-1-olu.

Část D

Směs (2R)-2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butan-1-olu (434,3 g) a acetanhydridu (1,2 l) se pomalu zahřívala po dobu asi 2 hodin na 100 °C. Reakční směs se nechala chladit na teplotu místnosti přes noc. Přidal se methanol (2,5 l) a reakční směs uvolnila teplo za tvorby bouřlivého zpětného toku. Reakční směs se zahřívala při teplotě zpětného toku další 2 hodiny, ochladila se na teplotu místnosti a pak zkoncentrovala za sníženého tlaku. Zbytek se zředil vodou a pak zalkalizoval hydrogenuhlíčanem sodným. Analýza vzniklého oleje pomocí TLC (20% methanol v ethylacetátu) prokázala dva produkty a žádnou výchozí surovinu. Olej se extrahoval do ethylacetátu. Organická vrstva se promyla vodou, vysušila síranem hořečnatým, přefiltrovala a pak zkoncentrovala za sníženého tlaku za získání 359,3 g zbytku. Tento materiál se smíchal s acetanhydridem (1,6 l) a pak zahříval na teplotu zpětného toku 1 hodinu. Reakční směs se nechala přes noc ochladit na teplotu místnosti a pak se zkoncentrovala za sníženého tlaku. Analýza zbytku pomocí TLC prokázala stopu jediného produktu. Zbytek se zředil vodou (1 l), zalkalizoval (pH 8) nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a pak míchal 1 hodinu. Vzniklá sraženina se izolovala filtrací, promyla vodou a pak vysušila přes noc ve vakuové sušárně při 60 °C za získání (2R)-2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butylacetátu ve formě hnědé pevné látky.

Část E

Methoxid sodný (163,0 g, 25% v methanolu, 1,1 ekv.) se v jedné dávce přidal do roztoku (2R)-2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butylacetátu (194,0 g, 1 ekv.) v methanolu (970 ml). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti po dobu 3 hodin a pak zkoncentrovala za sníženého tlaku. Zbytek se zředil vodou (1 l), neutralizoval (pH 6 až 7) kyselinou octovou a pak míchal přes noc při teplotě místnosti. Vzniklá sraženina se izolovala filtrací, promyla vodou (2 x 200 ml), vysušila vzduchem na filtru a pak sušila přes noc ve vakuové sušárně při 50 °C za získání 145,5 g (2R)-2-(1*H*-imidazo[4,5-

-c]chinolin-1-yl)butan-1-olu ve formě pevné látky.

Část F

(2R)-2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butan-1-ol (19 g, 78,8 mmol) se přidal do směsi hydroxidu sodného (124 ml, 50%), dichlormethanu (150 ml), benzyltrimethylamoniumchloridu (0,73 g) a propargylbromidu (11,4 ml, 102 mmol). Reakční směs se nechala míchat při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se zředila dichlormethanem a vodou. Vodná frakce se extrahovala několikrát dichlormethanem. Organické frakce se spojily, promyly vodou, vysušily síranem hořečnatým, přefiltrovaly a pak zkoncentrovaly za sníženého tlaku. Zbytek se přečistil sloupcovou chromatografií eluováním ethylacetátem za získání 20,9 g 1-{(1*R*)-1-[(prop-2-ynyloxy)methyl]propyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě hnědé tekutiny.

Část G

3-Chlorperoxybenzoová kyselina (15,0 g, 57-86%) se přidala do chlazené (0 °C) směsi materiálu z části F a chloroformu (250 ml). Po 0,5 hodině se reakční směs nechala zahřát na teplotu místnosti. Vývoj reakce se sledoval pomocí TLC a přidaly se dva další podíly 3-chlorperoxybenzoové kyseliny (3,75 g). Když byla reakce dokončena, směs se promyla hydrogenuhličitánem sodným. Vodná frakce se extrahovala ethylacetátem. Organické frakce se spojily, vysušily síranem hořečnatým, přefiltrovaly a pak zkoncentrovaly za sníženého tlaku za získání 1-{(1*R*)-1-[(prop-2-ynyloxy)methyl]propyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě hnědého oleje, který přes noc ztuhnul.

Část H

Trichloracetylisokyanát (10,7 ml) se po kapkách přidal do směsi materiálu z Části G a bezvodého dichlormethanu (300 ml). Po 1 hodině analýza pomocí TLC ukázala, že reakce ještě nebyla dokončena, tak se přidalo více trichloracetylisokyanátu (2 ml). Po 1 hodině se reakční směs zkoncentrovala za sníženého tlaku za poskytnutí 2,2,2-trichlor-*N*-(1-{(1*R*)-1-[(2-propynyloxy)methyl]propyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-yl)acetamidu ve formě žluté pevné látky.

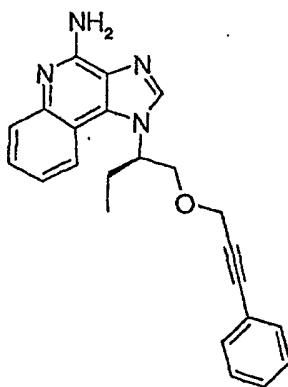
Část I

Methoxid sodný (57,5 ml, 25% v methanolu) se přidal do směsi materiálu z Části H a methanolu (250 ml). Reakční směs se po 0,5 hodině zhomogenizovala a míchala se přes noc. Reakční směs se zkoncentrovala za sníženého tlaku. Zbytek se přečistil sloupcovou chromatografií eluováním 80/20 dichlormethanem/methanolem za poskytnutí pevné látky. Pevná látka se promyla diethyletherem, rekrystalizovala z toluenu a pak sušila v sušárně při 60 °C přes noc za poskytnutí 9,77 g 1-((1R)-1-[(prop-2-ynyloxy)methyl]propyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě krystalické pevné látky.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,65 (dd, *J* = 8,3; 1,5 Hz, 1 H), 7,44 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,25 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,65 (s, 2 H), 5,23 (m, 1 H), 4,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 2 H), 3,90 – 4,10 (m, 2 H), 3,46 (t, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 2,07 (m, 2 H), 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H).

Příklad 108

1-((1R)-1-[[3-Fenylprop-2-ynyl]oxy]methyl]propyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

Pod dusíkovou atmosférou se smíchaly 1-((1R)-1-[(prop-2-ynyloxy)methyl]propyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,80 g, 1,25 mmol) a bezvodý *N,N*-dimethylformamid (60 ml) a pak zahřály na 40 °C. Přidal se dibenzylidikarbonát (3,98 g, 13,9 mmol). Reakce se sledovala pomocí TLC a HPLC.

Po 2 hodinách se přidalo více dibenzyl dikarbonátu (1 g). Po 1 hodině se reakce ukončila. Reakční směs se zředila ethylacetátem, promyla vodou, promyla solankou, vysušila síranem hořečnatým, přefiltrovala a pak zkoncentrovala za sníženého tlaku za získání N,N-(bisbenzyloxykarbonyl)-1-((1R)-1-((prop-2-ynyloxy)methyl)propyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě světle hnědého oleje. Olej se promyl hexanem pro odstranění přebytku dibenzyl dikarbonátu.

Část B

N,N-(Bisbenzyloxykarbonyl)-1-((1R)-1-((prop-2-ynyloxy)methyl)propyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (1,91 g, 3,4 mmol), bezvodý acetonitril (30 ml) a triethylamin (0,71 ml, 5,1 mmol) se smíchaly a pak zahřály na 70 °C. Přidaly se jodid měďný (0,026 g), dichlorbis(trifenylfosfin) paladnatý (0,048 g) a jodbenzen (0,40 ml, 3,7 mmol). Reakce se dokončila za 0,5 hodiny. Reakční směs se zředila ethylacetátem, promyla vodou, promyla solankou, vysušila síranem hořečnatým, přefiltrovala a pak zkoncentrovala za sníženého tlaku za získání hnědé kapaliny. Tento materiál se přečistil sloupcovou chromatografií eluováním 39,5/59,5/1 ethylacetátem/hexanem/triethylaminem za poskytnutí 2,1 g oleje. Olej byl směsí pomocí mono a dibenzyloxykarbonylu chráněného 1-((1R)-1-((3-fenylprop-2-ynyl)oxy)methyl)propyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu.

Část C

Smíchaly se díl materiálu z Části B (0,8 g), methanol a methoxid sodný (1,0 ml, 25% v methanolu). Po 16 hodinách analýza pomocí TLC ukázala, že reakce byla ukončena. Reakční směs se zkoncentrovala za sníženého tlaku. Vzniklý olej se přečistil sloupcovou chromatografií eluováním 5% methanolem v dichlormethanu za získání sklovité pevné látky. Tento materiál se sušil ve vysokém vakuu při teplotě místnosti přes noc za poskytnutí 0,3 g 1-((1R)-1-((3-fenylprop-2-ynyl)oxy)methyl)propyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu, t.t. 63 – 67 °C.

Analýza: vypočítáno pro C₂₃H₂₂N₄O: % C, 74,57; % H, 5,99; % N, 15,12;
zjištěno: % C, 74,18; % H, 6,10; % N, 15,00.

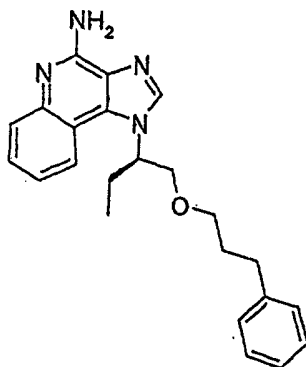
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1 H), 8,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J = 8,5; 1,2$ Hz, 1 H), 7,43 (br t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,25 – 7,40 (m, 5 H), 7,22 (br t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,61 (s, 2 H), 5,26 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,95 – 4,20 (m, 2 H), 2,10 (m, 2 H), 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H),

IR (KBr) 3306, 3171, 1634, 1526, 1100, 755 cm^{-1} ;

HRMS (EI) vypočítáno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ (M^+) 370,1794, zjištěno 370,1798.

Příklad 109

1-{(1R)-1-[(3-Fenylpropoxy)methyl]propyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Pod dusíkovou atmosférou se hydroxid paladia (0,72 g, 20% na uhlíku) přidal do roztoku materiálu z Příkladu 108 Části B (1,3 g) v methanolu (asi 20 ml). Směs se hydrogenovala při 50 psi (3,5 kg/cm^2) po dobu 3,5 hodiny. Reakční směs se přefiltrovala pro odstranění katalyzátoru. Filtrát se zkoncentroval za sníženého tlaku. Zbytek se přečistil sloupcovou chromatografií eluováním 2,5% methanolem v dichlormethanu za poskytnutí oleje. Olej se rozetřel s diethyletherem za získání pevné látky, která se izolovala a vysušila za poskytnutí 0,4 g 1-{(1R)-1-[(3-fenylpropoxy)methyl]propyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé krystalické pevné látky, t.t. 118 – 120 °C.

Analýza: vypočítáno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$: % C, 73,77; % H, 7,00; % N, 14,96;

zjištěno: % C, 73,68; % H, 7,17; % N, 14,72.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1 H), 8,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,65 (dd, $J = 8,3; 1,0$ Hz, 1 H), 7,44 (br t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,05 – 7,30 (m, 4 H), 6,95 (br d,

$J = 6,8 \text{ Hz, 2 H)$, $6,62 \text{ (s, 2 H)}$, $5,20 \text{ (m, 1 H)}$, $3,88 \text{ (m, 2 H)}$, $3,36 \text{ (m, 2 H)}$, $2,37 \text{ (br t, } J = 7,6 \text{ Hz, 2 H)}$, $2,08 \text{ (m, 2 H)}$, $1,63 \text{ (m, 2 H)}$, $0,89 \text{ (t, } J = 7,3 \text{ Hz, 3 H)}$,

IR (KBr) $3458, 3109, 1639, 1528, 1392, 1250, 760 \text{ cm}^{-1}$;

HRMS (EI) vypočítáno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O} \text{ (M}^+)$ $374,2107$, zjištěno $374,2104$.

Příklady 110 až 112

Část A

Triethylamin (15 ml) a R-3-amin-2-methylpropan-1-ol (asi 0,1 mol hrubé suroviny) se přidaly do roztoku 2,4-dichlor-3-nitrochinolinu (24,3 g, 0,1 mol) v dichlormethanu (250 ml). Reakční směs se zahřívala pod zpětným tokem, dokud analýza pomocí TLC neukázala žádnou změnu. Reakční směs se odpařila dosucha. Pevný žlutohnědý zbytek se rozmělnil a pak opakovaně extrahoval hexanem obsahujícím malé množství dichlormethanu za účelem odstranění výchozího chinolinu. Zbytek se pak rekrystalizoval z isopropanolu za poskytnutí 19,0 g R-3-[(2-chlor-3-nitrochinolin-4-yl)amino]-2-methylpropan-1-olu ve formě žluté pevné látky. Vzorek (500 mg) se rekrystalizoval z isopropanolu za poskytnutí žluté krystalické pevné látky, t.t. $174 - 176 \text{ }^\circ\text{C}$.

Část B

R-3-[(2-Chlor-3-nitrochinolin-4-yl)amino]-2-methylpropan-1-ol (10 g, 33,8 mmol), isopropanol (350 ml) a katalyzátor (asi 1 g 5% platiny na uhlíku) se smíchaly a pak hydrogenovaly v Parrově reaktoru při počátečním tlaku vodíku 50 psi ($3,5 \text{ kg/cm}^2$). Když ustal příjem vodíku, reakční směs se přefiltrovala pro odstranění katalyzátoru. Filtrát se odpařil pod sníženým tlakem za získání hrubého R-3-[(3-amino-2-chlorchinolin-4-yl)amino]-2-methylpropan-1-olu. Diethoxymethylacetát (10,0 ml, 61,5 mmol) se přidal k surovému meziproduktu a pozorovalo se silné teplo reakce. Vzniklý roztok se zahříval v parní lázni 20 minut a pak se zředil vodou a hydroxidem amonným. Vzniklý olej se extrahoval do ethylacetátu. Extrakty se spojily, vysušily síranem hořečnatým a pak zkoncentrovaly za sníženého tlaku. Vzniklá pevná látka se suspendovala

s ethylacetátem/hexanem, izolovala filtrací, promyla ethylacetátem/hexanem a pak vysušila za získání 6,0 g R-3-(4-chlor-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-2-methylpropan-1-olu ve formě žluté až žlutohnědé pevné látky.

Část C

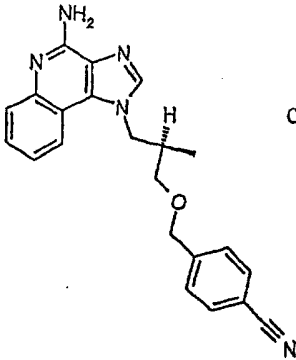
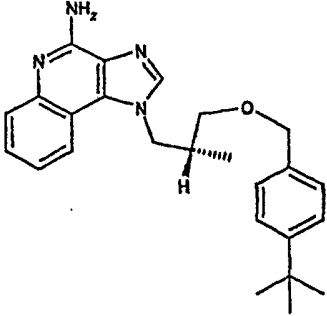
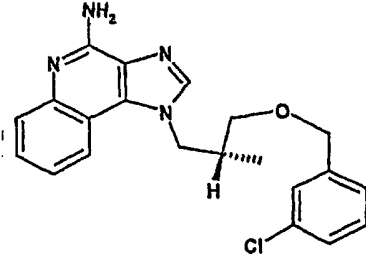
R-3-(4-Chlor-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-2-methylpropan-1-ol (1,0 g, 3,6 mmol) a methanolvý amoniak (30 ml, asi 15%) se smíchaly a pak zahřály v ocelové tlakové láhvi na 150 °C. Nádoba se nechala ochladit na teplotu místnosti. Do reakční směsi se přidal přebytek methanolového hydroxidu draselného a směs se pak koncentrovala za sníženého tlaku pro zmenšení objemu. Přidala se voda a pak pokračovala koncentrace, dokud se nevytvořila pevná látka. Pevná látka se izolovala filtrací, promyla vodou a pak vysušila za poskytnutí téměř bílé pevné látky. Tento materiál se rekrystalizoval z methanol/dichlormethanu za poskytnutí R-3-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-2-methylpropan-1-olu ve formě bezbarvé pevné látky, t.t. 258 – 261 °C.

Analýza: vypočítáno pro C₁₄H₁₆N₄O: % C, 65,61; % H, 6,29; % N, 21,86;
zjištěno: % C, 65,50; % H, 6,3; % N, 21,7.

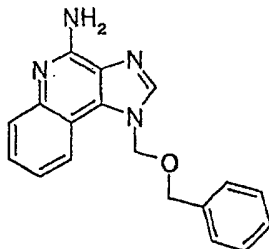
Část D

Sloučeniny v tabulce uvedené níže se připravily podle syntetického způsobu z Reakčního schéma I uvedeného výše, s pomocí následujícího obecného způsobu.

R-3-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-2-methylpropan-1-ol (25 mg) se umístil do ampulky o objemu 2 dram (7,4 ml). Přidaly se hydrid sodný (1,2 ekvivalenty, 60% v minerálním oleji) a N,N-dimethylformamid (1 ml). Ampulka se umístila na ultrazvukový vibrátor na asi 15 minut při 50 °C, aby se umožnila tvorba alkoxidu. Přidal se halogenid (1,2 ekvivalent) a ampulka se umístila zpět na ultrazvukový vibrátor asi na 2 hodiny při 50 °C. Reakční směs se analyzovala pomocí LC/MS pro ověření tvorby požadovaného produktu. Reakční směs se přečistila semipreparativní HPLC. Semipreparativní HPLC frakce se analyzovaly pomocí LC-APCI/MS a příslušné frakce se spojily a lyofilizovaly za poskytnutí trifluoracetátové soli požadovaného produktu, který se potvrdil přesnou hmotností a ¹H NMR. Tabulka dole ukazuje strukturu volné báze a teoretickou hmotnost (TM) a naměřenou hmotnost (MM).

Příklad #	Struktura volné báze	Čistící metoda	Měření hmotnosti
110	 chirální	A	TM = 371,1746 MM = 371,1749
111	 chirální	A	TM = 402,2420 MM = 402,2413
112	 chirální	A	TM = 380,1404 MM = 380,1402

Příklad 113

1-[(Benzyloxy)methyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin

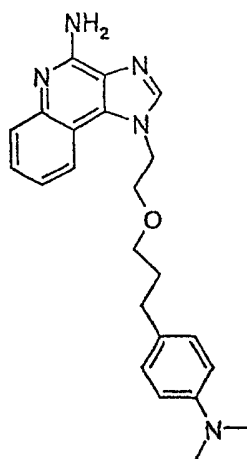
Hydroxid sodný (0,48 g, 60%, 11,9 mmol) se přidal do suspenze 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu (2,0 g, 10,9 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu. Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 3 hodiny a pak se ochladila v ledové lázni. Přidal se benzylchlormethylether (1,5 ml, 10,9 mmol). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 2 hodiny a pak se zahřívala v parní lázni 1 hodinu. Sraženina se izolovala filtrací. Filtrát se zředil vodou a oddělil se olej. Olej se naočkoval sraženou pevnou látkou a získalo se 2,1 g gumovité pevné látky. Tento materiál se suspendoval pod zpětným chladičem s ethylacetátem (asi 5 ml). Směs se ochladila a sraženina se izolovala filtrací. Filtrát se zkoncentroval za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se dvakrát suspendoval s ethylacetátem a pak se smíchal se sraženinou za poskytnutí 0,8 g pevné látky. Tato pevná látka se rekrystalizovala z ethanolu (asi 5 ml) za získání 0,6 g 1-[(benzyloxy)methyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu, t.t. 168 – 172 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{18}H_{16}N_4O$: % C, 71,0; % H, 5,3; % N, 18,4;

zjištěno: % C, 70,9; % H, 5,3; % N, 18,4.

Příklad 114

1-(2-{3-[4-Dimethylamino)fenyl]propoxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

S použitím obecného způsobu z Příkladu 12 Části A, *N,N*-(bis-*tert*-butoxykarbonyl)-1-[2-(2-propynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (2,5 g, 5,36 mmol) reagoval s 4-jod-*N,N*-dimethylanilinem (1,46 g, 5,89 mmol) při 70 °C. Reakce se hodnotila jako dokončená po 30 minutách. Roztok se zředil ethylacetátem, promyl vodou (3 x), nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným (3 x), solankou (3 x), vysušil bezvodým síranem hořečnatým, přefiltroval a zkoncentroval za sníženého tlaku. Vzniklá pevná látka se přečistila chromatografií přes silikagel (98/2 dichlormethan/methanol) za získání 0,883 g *tert*-butyl-1-[2-({3-[4-(dimethylamino)fenyl]prop-2-ynyl}oxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-yl karbamátu ve formě hnědé pevné látky.

MS (CI) pro $C_{33}H_{39}N_5O_5$ m/z 586 (MH^+), 486, 386, 229

Část B

S použitím obecného způsobu z Příkladu 12 Části B se *tert*-butyl-1-[2-({3-[4-(dimethylamino)fenyl]prop-2-ynyl}oxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-yl karbamát (0,883 g, 1,507 mmol) hydrogenoval za poskytnutí 0,783 g *tert*-butyl-1-[2-{3-[4-(dimethylamino)fenyl]propoxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-yl karbamátu ve formě hnědé pevné látky.

MS (CI) pro $C_{33}H_{43}N_5O_5$ m/z 590 (MH^+), 490, 390, 229

Část C

S použitím obecného způsobu z Příkladu 12 Části C, *tert*-butyl-1-[2-{3-[4-(dimethylamino)fenyl]propoxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-yl karbamát (0,783 g, 1,327 mmol) reagoval s kyselinou trifluoroctovou (10 ml). Vzniklý materiál se dvakrát rozetřel s ethyletherem za poskytnutí 0,634 g (trifluoracetátu)_{1,5} 1-[2-{3-[4-(dimethylamino)fenyl]propoxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé pevné látky, t.t. 137 – 140 °C.

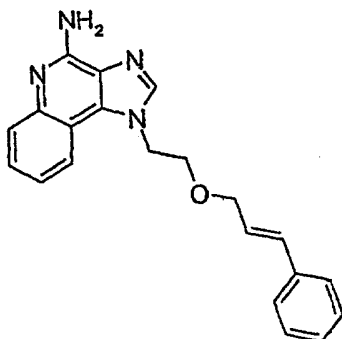
Analýza: vypočítáno pro $C_{23}H_{27}N_5O \cdot 1,5(C_2HF_3O_2)$: % C, 54,83; % H, 5,22; % N, 12,30; zjištěno: % C, 54,67; % H, 4,91; % N, 12,27.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,04 – 9,11 (bs, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 8,36 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,74 (t, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,56 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 6,60 (m, 2 H), 4,90 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 3,83 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 3,27 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 2,28 (s, 6 H), 2,25 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 1,54 (p, $J = 6,4; 6,8$ Hz, 3 H)

MS (CI) pro $C_{23}H_{27}N_5O$ m/z 390 (MH^+), 229.

Příklad 115

1-(2-{[(2*E*)-3-Fenylprop-2-enyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

Vysušená baňka s kulatým dnem se naplnila míchací tyčinkou, hydridem sodným (60% v minerálním oleji, 0,19 g, 4,65 mmol) a hexanem (2 ml) pod dusíkem. Stříkačkou se do baňky přidal roztok bezvodého dimethylformamidu (10 ml) a 2-(1*H*-imidazo[4,5-

-c]chinolin-1-yl)ethanolu (0,902 g, 4,23 mmol) a zahřívala se na 60 °C po dobu 20 minut. Do roztoku se stříkačkou přidal cinamylchlorid (0,65 ml, 4,65 mmol). Reakce se uznala jako dokončená po 50 minutách s asi 80% konverzí na požadovaný produkt. Za sníženého tlaku se odstranily těkavé látky a vzniklý olej se fázově rozdělil mezi dichlormethan a vodu. Vodná vrstva se extrahovala dichlormethanem, organické frakce se spojily, vysušily bezvodým síranem sodným, přefiltrovaly a zkoncentrovaly za sníženého tlaku. Vzniklá sklovitá pevná látka se přečistila chromatografií na silikagelu (95/5 dichlormethan/methanol) a sušila ve vakuové sušárně při 60 °C po dobu 15 hodin za poskytnutí 0,652 g 1-(2-{[(2E)-3-fenylprop-2-enyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-c]chinolinu ve formě sklovité pevné látky.

MS (CI) pro $C_{21}H_{19}N_3O$ m/z 330 (MH^+), 214.

Část B

Za použití obecného způsobu podle Příkladu 1 Části B se 1-(2-{[(2E)-3-fenylprop-2-enyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-c]chinolin (0,652 g, 1,98 mmol) oxidoval za poskytnutí 0,67 g 1-(2-{[(2E)-3-fenylprop-2-enyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-c]chinolin-5*N*-oxidu. Vzniklá hnědá pevná látka se použila bez dalšího čištění.

Část C

Baňka s kulatým dnem se naplnila míchací tyčinkou, 1-(2-{[(2E)-3-fenylprop-2-enyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-c]chinolin-5*N*-oxidem (0,67 g, 1,98 mmol), dichlormethanem (15 ml) a vodným hydroxidem amonným (27%, 7 ml) při teplotě místnosti. Přidal se v několika dávkách *p*-toluensulfonylchlorid (0,415 g, 2,18 mmol) ve formě pevné látky a vzniklý roztok se zamíchal. Po 20 minutách se reakční směs uznala za dokončenou, roztok se fázově rozdělil mezi vodnou a organickou část a extrahoval dichlormethanem (3x). Organické vrstvy se spojily, extrahovaly 5% vodným hydrogenuhlíčanem sodným (3x), promyly solankou, vysušily bezvodým síranem sodným, přefiltrovaly a zkoncentrovaly za sníženého tlaku. Vzniklá bílá pevná látka se přečistila pěti postupnými rekrystalizacemi z methanolu/vody za získání 0,086 g 1-(2-{[(2E)-3-fenylprop-2-enyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminu ve formě bílé chmýřovité pevné látky, t.t. 183,7 – 184,3 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{21}H_{20}N_4O$: % C, 73,23; % H, 5,85; % N, 16,27;

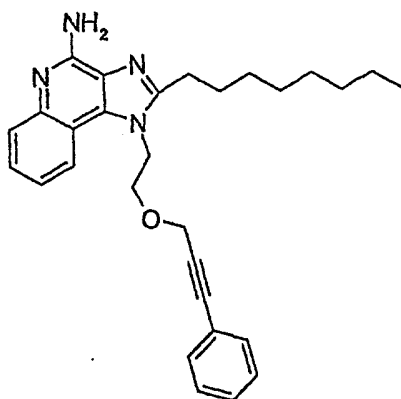
zjištěno: % C, 73,11; % H, 5,81; % N, 16,10.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,43 (t, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,19 – 7,31 (m, 6 H), 6,61 (s, 2 H), 6,33 (d, $J = 15,6$ Hz, 1 H), 6,17 (dt, $J = 16,0$; 5,2 Hz, 1 H), 4,84 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 4,07 (d, $J = 3,9$ Hz, 2 H), 3,91 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H)

MS (CI) pro $C_{21}H_{20}N_4O$ m/z 345 (MH^+), 270, 229.

Příklad 116

2-Oktyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

Za použití obecného způsobu podle Příkladu 1 Části A, 2-(2-oktyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethanol (4,8 g, 14,75 mmol) reagoval s propargylbromidem (80% v toluenu, 4,93 ml, 44,25 mmol) za získání 4,84 g 2-oktyl-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě hnědé pevné látky.

Část B

Za použití obecného způsobu podle Příkladu 12 Části A, 2-oktyl-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (4,84 g, 13,32 mmol) reagoval s jodbenzenem (1,7 ml, 14,65 mmol) při 40 °C. Po 45 minutách se reakce uznala za dokončenou.

Za sníženého tlaku se odstranily těkavé látky a vzniklý olej se přečistil chromatografií

na silikagelu (98/2 dichlormethan/methanol) za poskytnutí 4,2 g 2-oktyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě bledě žluté pevné látky.

MS (CI) pro $C_{29}H_{33}N_3O$ m/z 440 (MH^+), 291.

Část C

Za použití obecného způsobu podle Příkladu 1 Části B se 2-oktyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (2,2 g, 5,004 mmol) oxidoval za poskytnutí 2,28 g 2-oktyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě oleje.

Část D

Za použití obecného způsobu podle Příkladu 115 Části C se 2-oktyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (2,2 g, 4,83 mmol) aminoval. Vzniklá hnědá pevná látka se přečistila rozetřením s ethyletherem a rekrystalizací z 2-propanolu za získání 1,23 g 2-oktyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé krystalické pevné látky, t.t. 138 – 138,7 °C.

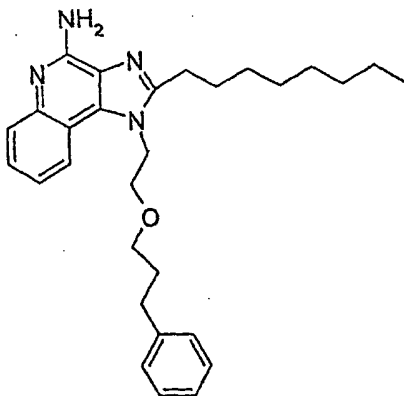
Analýza: vypočítáno pro $C_{29}H_{34}N_4O$: % C, 76,62; % H, 7,54; % N, 12,32;

zjištěno: % C, 76,6; % H, 7,49; % N, 12,19.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 7,27 – 7,36 (m, 3 H), 7,18 – 7,24 (m, 3 H), 6,45 (s, 2 H), 4,78 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 4,00 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 2,94 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 1,83 (p, $J = 7,3$; 7,3 Hz, 2 H), 1,22 – 1,43 (m, 10 H), 0,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H)

MS (CI) pro $C_{29}H_{34}N_4O$ m/z 455 (MH^+), 283.

Příklad 117

2-oktyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin

Část A

S použitím obecného způsobu z Příkladu 12 Části B se 2-oktyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (2,0 g, 4,55 mmol) hydrogenoval za poskytnutí 1,78 g 2-oktyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 1 H), 8,41 (d, *J* = 9,78 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 7,63 – 7,71 (m, 2 H), 7,06 – 7,09 (m, 3 H), 6,81 – 6,84 (m, 2 H), 4,85 (t, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 3,84 (t, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 3,25 (t, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 3,04 (t, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 2,31 (t, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 1,91 (p, *J* = 7,3; 7,3 Hz, 2 H), 1,59 (p, *J* = 8,8; 5,8 Hz, 2 H), 1,25 – 1,49 (m, 10 H), 0,85 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H)

Část B

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části B, se 2-oktyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (1,78 g, 4,03 mmol) oxidoval za získání 1,8 g 2-oktyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě oleje.

Část C

S použitím obecného způsobu z Příkladu 115 Části C, se 2-oktyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (1,85 g, 4,03 mmol) aminaol. Vzniklá hnědá pevná látka se přečistila rozetřením s ethyletherem a rekrystalizací z acetonitrilu za poskytnutí 0,31 g 2-oktyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-

-c]chinolin-4-aminu ve formě bílé krystalické pevné látky, t.t. 103,8 – 104,5 °C.

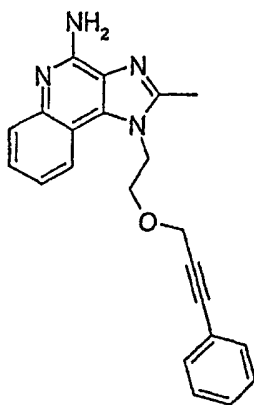
Analýza: vypočítáno pro $C_{29}H_{38}N_4O$: % C, 75,94; % H, 8,35; % N, 12,22;
zjištěno: % C, 75,71; % H, 8,46; % N, 12,22.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,05 – 7,15 (m, 3 H), 6,90 (dd, J = 5,4; 1,9 Hz, 2 H), 6,45 (s, 2 H), 4,73 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,80 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,24 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,97 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,39 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 1,85 (p, J = 7,3; 7,8 Hz, 2 H), 1,62 (p, J = 6,8; 6,3 Hz, 2 H), 1,24 – 1,44 (m, 10 H), 0,84 (t, J = 6,8 Hz, 3 H)

MS (CI) pro $C_{29}H_{38}N_4O$ m/z 459 (MH^+), 373, 285.

Příklad 118

2-Methyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části A, 2-(2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethanol (4,0 g, 17,6 mmol) reagoval s propargylbromidem (80% v toluenu, 5,9 ml, 52,8 mmol) za poskytnutí 3,6 g 2-methyl-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě tmavě hnědého oleje.

MS (CI) pro $C_{16}H_{15}N_3O$ m/z 266 (MH^+), 184

Část B

S použitím obecného způsobu z Příkladu 12 Části A 2-methyl-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (3,6 g, 13,57 mmol) reagoval s jodbenzenem (1,7 ml, 14,92 mmol) při teplotě místnosti. Po 20 hodinách byla reakce posouzena jako dokončená. Roztok se zalkalizoval 5% vodným hydrogenuhličitanem sodným a extrahoval dichlormethanem (3x). Organické podíly se spojily, promyly vodou (3x), promyly solankou, vysušily bezvodým síranem sodným, přefiltrovaly a pak zkoncentrovaly za sníženého tlaku. Čistění se dokončilo chromatografií na silikagelu (95/5 dichlormethan/methanol) a rekrystalizací z acetonitrilu za získání 1,94 g 2-methyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě světle žluté pevné látky.

MS (CI) pro $C_{22}H_{19}N_3O$ m/z 342 (MH^+), 228

Část C

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části B se 2-methyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (1,0 g, 2,93 mmol) oxidoval za poskytnutí 1,3 g 2-methyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě žlutohnědé pevné látky.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (s, 1 H), 8,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,79 (m, 2 H), 7,26 – 7,35 (m, 3 H), 7,09 – 7,018 (m, 2 H), 4,86 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 4,04 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 2,66 (s, 3 H)

Část D

S použitím obecného způsobu z Příkladu 115 Části C se 2-methyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (1,05 g, 2,93 mmol) aminoval. Vzniklá žlutohnědá pevná látka se přečistila rozetřením s ethyletherem, rekrystalizací z toluenu, chromatografií na silikagelu (98/2 dichlormethan/methanol) za získání 0,261 g 2-methyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílého prášku, t.t. 142,7 – 143,3 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{22}H_{20}N_4O$: % C, 74,14; % H, 5,66; % N, 15,72;

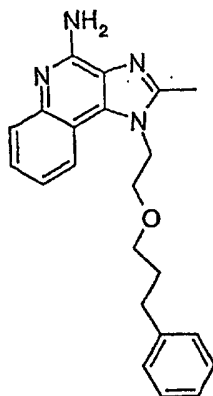
zjištěno: % C, 73,97; % H, 5,77; % N, 15,77.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,41 (t, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,28 – 7,35 (m, 3 H), 7,12 – 7,24 (m, 3 H), 6,52 (s, 2 H), 4,77 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 4,02 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 2,62 (s, 3 H)

MS (CI) pro $C_{22}H_{20}N_4O$ m/z 357 (MH^+), 243, 199.

Příklad 119

2-Methyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

S použitím obecného způsobu z Příkladu 12 Části B se 2-methyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (0,9 g, 2,636 mmol) hydrogenoval za poskytnutí 0,845 g 2-methyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě bílé pevné látky.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (s, 1 H), 8,44 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,65 – 7,70 (m, 2 H), 7,04 – 7,08 (m, 3 H), 6,79 – 6,83 (m, 2 H), 4,85 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 3,85 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 3,23 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,3 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 1,58 (p, $J = 6,36; 6,36$ Hz, 2 H)

Část B

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části B se 2-methyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (0,845 g, 2,45 mmol) oxidoval za poskytnutí 0,88 g 2-methyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě sklovité pevné látky. Materiál se použil bez dalšího čištění.

Část C

S použitím obecného způsobu z Příkladu 115 Části C se 2-methyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (0,88 g, 2,45 mmol) aminoval. Vzniklá hnědá pevná látka se přechistila rozetřením s ethyletherem a rekrystalizovala z toluenu za získání 0,596 g 2-methyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílého prášku, t.t. 129,7 – 130,7 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{22}H_{24}N_4O$: % C, 73,31; % H, 6,71; % N, 15,54;

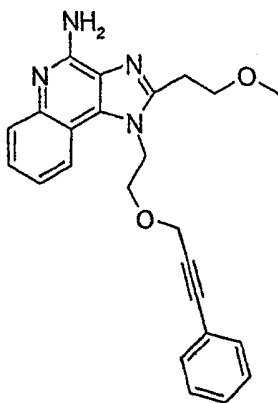
zjištěno: % C, 73,21; % H, 6,66; % N, 15,58

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,41 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,22 (t, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,05 – 7,14 (m, 3 H), 6,88 (dd, $J = 6,8$; 2,4 Hz, 2 H), 6,52 (s, 2 H), 4,73 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 3,80 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 3,24 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,38 (t, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 1,62 (p, $J = 6,8$; 6,4 Hz, 2 H)

MS (CI) pro $C_{22}H_{24}N_4O$ m/z 361 (MH^+), 347, 199.

Příklad 120

2-(Methoxyethyl)-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-
-c]chinolin-4-amin



Část A

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části, 2-[2-(methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]ethanol (2,53 g, 9,33 mmol) reagoval s propargylbromidem (80% v toluenu, 3,11 ml, 27,9 mmol) za získání 2,72 g 2-(methoxyethyl)-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-c]chinolinu ve formě oleje.

MS (CI) pro $C_{18}H_{19}N_3O_2$ m/z 310 (MH^+), 278, 196.

Část B

S použitím obecného způsobu z Příkladu 12 Části A, 2-(methoxyethyl)-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-c]chinolin (2,72 g, 1,79 mmol) reagoval s jodbenzenem (1,1 ml, 9,67 mmol) při teplotě místnosti. Po 45 minutách se reakce uznala za dokončenou. Těkavé látky se odstranily za sníženého tlaku a vzniklý olej se fázově rozdělil mezi dichlormethan a 5% vodný hydrogenuhličitan sodný. Vodná vrstva se extrahovala dichlormethanem. Organické frakce se spojily, promyly solankou, vysušily bezvodým síranem sodným a pak zkoncentrovaly za sníženého tlaku za zanechání hnědé pevné látky. Pevná látka se přečistila chromatografií na silikagelu (95/5 dichlormethan/methanol) a rozetřením s hexanem za získání 2,39 g 2-(methoxyethyl)-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-c]chinolinu ve formě žluté pevné látky.

MS (CI) pro $C_{24}H_{23}N_3O_2$ m/z 386 (MH^+), 354, 270.

Část C

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části B se 2-(methoxyethyl)-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (1,19 g, 3,097 mmol) oxidoval za poskytnutí 1,24 g 2-(methoxyethyl)-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě sklovité pevné látky.

Část D

S použitím obecného způsobu z Příkladu 115 Části C se 2-(methoxyethyl)-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (1,243 g, 3,097 mol) aminoval. Vzniklý hnědý olej se přečistil chromatografií na silikagelu (98/2 dichlormethan/methanol), rekrystalizací z ethylacetátu a acetonitrilu za získání 0,379 g 2-(methoxyethyl)-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé pevné látky, t.t. 134,5 – 135,5 °C.

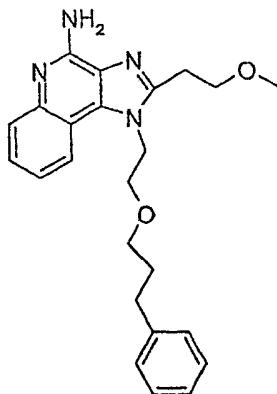
Analýza: vypočítáno pro $C_{24}H_{24}N_4O_2$: % C, 71,98; % H, 6,04; % N, 13,99;
zjištěno: % C, 72,21; % H, 5,98; % N, 14,29

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,28 – 7,36 (m, 3 H), 7,18 – 7,24 (m, 3 H), 6,50 (s, 2 H), 4,82 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 4,01 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,84 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,23 (t, J = 6,8 Hz, 2 H)

MS (CI) pro $C_{24}H_{24}N_4O_2$ m/z 401 ($M\text{H}^+$), 255, 183.

Příklad 121

2-(2-Methoxyethyl)-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

S použitím obecného způsobu z Příkladu 12 Části B se 2-(2-methoxyethyl)-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (1,2 g, 3,11 mmol) hydrogenoval za poskytnutí 1,01 g 2-(2-methoxyethyl)-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě oleje.

MS (CI) pro $C_{24}H_{27}N_3O_2$ m/z 390 (MH^+), 235

Část B

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části B se 2-(2-methoxyethyl)-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (1,01 g, 2,60 mmol) oxidoval za získání 1,05 g 2-(2-methoxyethyl)-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě hnědého oleje.

Část C

S použitím obecného způsobu z Příkladu 115 Části C se 2-(2-methoxyethyl)-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (1,05 g, 2,601 mmol) amina. Vzniklá hnědá pevná látka se přečistila chromatografií na silikagelu (98/2 dichlormethan/methanol), rekrystalizací z ethylacetátu/hexanu za získání 0,111 g 2-(2-methoxyethyl)-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé pevné látky, t.t. 103,8 – 104,5 °C.

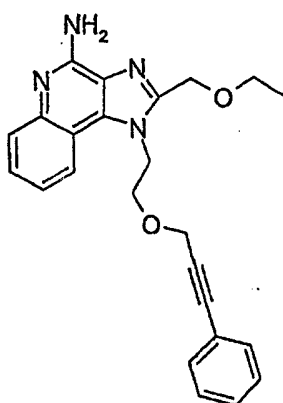
Analýza: vypočítáno pro $C_{24}H_{28}N_4O_2 \cdot 0,2(H_2O)$: % C, 70,63; % H, 7,01; % N, 13,73;
zjištěno: % C, 70,38; % H, 6,80; % N, 13,57

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1 H),
7,42 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,08 – 7,15 (m, 3 H), 6,89 (d, J = 5,4 Hz,
2 H), 6,49 (s, 2 H), 4,78 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,86 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,80 (t, J = 5,4 Hz,
2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,22 – 3,28 (m, 4 H), 2,39 (t, J = 8,3 Hz, 2 H), 1,62 (p, J = 8,3; 6,4 Hz,
2 H)

MS (CI) pro $C_{24}H_{28}N_4O_2$ m/z 405 (MH^+), 373, 235

Příklad 122

2-(Ethoxymethyl)-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-
-c]chinolin-4-amin



Část A

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části A, 2-[2-ethoxymethyl]-1*H*-
-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]ethanol (1,39 g, 5,123 mmol) reagoval s propargylbromidem
(80% v toluenu, 1,7 ml, 15,37 mmol) za poskytnutí 1,6 g 2-(ethoxymethyl)-1-[2-(prop-2-
-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-c]chinolinu ve formě oleje.

MS (CI) pro $C_{18}H_{19}N_3O_2$ m/z 310 (MH^+), 371, 270

Část B

S použitím obecného způsobu z Příkladu 12 Části A, 2-(ethoxymethyl)-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (1,5 g, 4,13 mmol) reagoval s jodbenzenem (0,51 ml, 4,54 mmol) při 40 °C. Po 50 minutách se reakce ohodnotila jako dokončená.

Těkavé látky se odstranily za sníženého tlaku a vzniklý olej se fázově rozdělil mezi dichlormethan a 5% vodný hydrogenuhlíčan sodný. Vodná vrstva se extrahovala dichlormethanem. Organické frakce se spojily, promyly solankou, vysušily bezvodým síranem sodným a pak zkoncentrovaly za sníženého tlaku za ponechání hnědého oleje. Olej se přečistil chromatografií na silikagelu (98/2 dichlormethan/methanol) za získání 1,25 g 2-(ethoxymethyl)-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě hnědé sklovité pevné látky.

MS (CI) pro $C_{24}H_{23}N_3O_2$ m/z 386 (MH^+), 342, 272

Část C

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části B se 2-(ethoxymethyl)-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (0,655 g, 1,70 mmol) oxidoval za poskytnutí 0,68 g 2-(ethoxymethyl)-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě oleje.

Část D

S použitím obecného způsobu z Příkladu 115 Části C se 2-(ethoxymethyl)-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (0,682 g, 1,700 mmol) aminoval. Vzniklá hnědá pevná látka se přečistila chromatografií na silikagelu (98/2 dichlormethan/methanol) za poskytnutí 0,297 g 2-(ethoxymethyl)-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé zrnité pevné látky, t.t. 110,8 – 111,7 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{24}H_{24}N_4O_2 \cdot 0,1(H_2O)$: % C, 71,66; % H, 6,06; % N, 13,93;

zjištěno: % C, 71,56; % H, 5,96; % N, 13,74

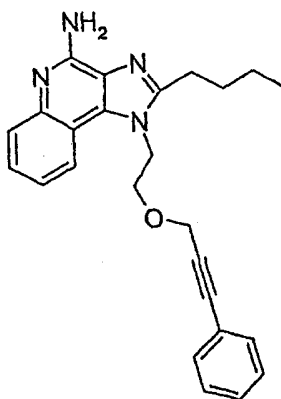
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1 H),

7,44 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 7,28 – 7,36 (m, 3 H), 7,19 – 7,26 (m, 3 H), 6,67 (s, 2 H), 4,88 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 4,81 (s, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 4,03 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 3,55 (q, $J = 6,8$; 7,3 Hz, 2 H), 1,15 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H)

MS (CI) pro $C_{24}H_{24}N_4O_2$ m/z 401 (MH^+), 371, 285

Příklad 123

2-Butyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části A, 2-(2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethanol (5,0 g, 18,56 mmol) reagoval s propargylbromidem (80% v toluenu, 6,3 ml, 55,62 mmol) za získání 4,02 g 2-butyl-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě žlutohnědé pevné látky.

MS (CI) pro $C_{19}H_{21}N_3O$ m/z 308 (MH^+), 268, 220

Část B

S použitím obecného způsobu z Příkladu 12 Části A, 2-butyl-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (4,0 g, 13,08 mmol) reagoval s jodbenzenem (1,6 ml, 14,38 mmol) při 90 °C. Po 15 minutách se reakce ohodnotila jako dokončená. Těkavé látky se odstranily za sníženého tlaku a vzniklý olej se přečistil chromatografií na silikagelu (98/2 dichlormethan/methanol) a rekrystalizací ze směsi ethylacetátu/hexanu za poskytnutí 3,1 g 2-butyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě žlutohnědé pevné látky.

Část C

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části B se 2-butyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (1,0 g, 2,61 mmol) oxidoval za získání 1,0 g 2-butyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě oleje.

Část D

S použitím obecného způsobu z Příkladu 115 Části C se 2-butyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (1,04 g, 2,60 mmol) aminoval. Vzniklá hnědá pevná látka se přečistila rozetřením s ethyletherem, dvakrát chromatografií na silikagelu (8/2 dichlormethan/ethylacetát, 98/2 dichlormethan/methanol) za poskytnutí 0,450 g 2-butyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílého prášku, t.t. 133 – 140 °C.

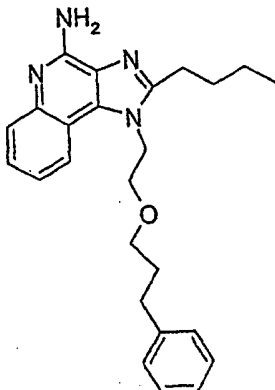
Analýza: vypočítáno pro $C_{25}H_{26}N_4O \cdot 0,2(H_2O)$: % C, 74,67; % H, 6,62; % N, 13,93;
zjištěno: % C, 74,65; % H, 6,60; % N, 14,00

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,41 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,29 – 7,36 (m, 3 H), 7,17 – 7,24 (m, 3 H), 6,45 (s, 2 H), 4,78 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 4,01 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 2,95 (t, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 1,81 (p, $J = 7,3; 8,3$ Hz, 2 H), 1,44 (sextet, $J = 7,3; 7,3; 7,8$ Hz, 2 H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H)

MS (CI) pro $C_{25}H_{26}N_4O$ m/z 399 (MH^+), 283, 267

Příklad 124

2-Butyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

S použitím obecného způsobu z Příkladu 12 Části B se 2-butyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (2,4 g, 6,26 mmol) hydrogenoval za získání 1,67 g 2-butyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě bílé pevné látky.

MS (CI) pro $C_{25}H_{29}N_3O$ m/z 388 (MH^+), 279

Část B

S použitím obecného způsobu z Příkladu 12 Části B se 2-butyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (1,68 g, 4,34 mmol) oxidoval za poskytnutí 1,75 g 2-butyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě sklovité pevné látky.

MS (CI) pro $C_{25}H_{29}N_3O_2$ m/z 404 (MH^+), 388

Část C

S použitím obecného způsobu z Příkladu 115 Části C se 2-butyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (1,75 g, 4,34 mmol) aminoval. Vzniklá žlutohnědá pevná látka se přečistila rekrystalizací z acetonitrilu za získání 0,572 g 2-butyl-1-[2-(3-fenylpropoxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě žlutohnědé krystalické pevné látky, t.t. 80,8 – 81,3 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{25}H_{30}N_4O \cdot 0,3(H_2O)$: % C, 73,61; % H, 7,56; % N, 13,73;

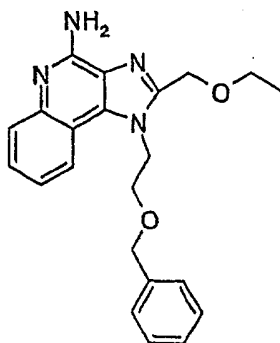
zjištěno: % C, 73,3; % H, 7,65; % N, 13,67

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,05 – 7,14 (m, 3 H), 6,89 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 6,45 (s, 2 H), 4,74 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,80 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,24 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,98 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,39 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 1,84 (p, J = 7,3; 8,3 Hz, 2 H), 1,62 (p, J = 7,8; 5,9 Hz, 2 H), 1,48 (sextet, J = 7,3; 7,3; 7,8 Hz, 2 H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)

MS (CI) pro $C_{25}H_{30}N_4O$ m/z 403 (MH^+), 213

Příklad 125

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



Část A

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části B se 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-(ethoxymethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (0,324 g, 0,897 mmol) oxidoval za poskytnutí 0,338 g 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-(ethoxymethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě hnědého oleje.

Část B

S použitím obecného způsobu z Příkladu 115 Části C se 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-(ethoxymethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (0,339 g, 0,897 mmol) amina. Vzniklá žlutohnědá pevná látka se přečistila rekrystalizací z acetonitrilu za získání 0,187 g 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-(ethoxymethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílého prášku, t.t. 144,5 – 146,0 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{22}H_{24}N_4O_2$: % C, 70,19; % H, 6,43; % N, 14,88;

zjištěno: % C, 69,96; % H, 6,29; % N, 15,09

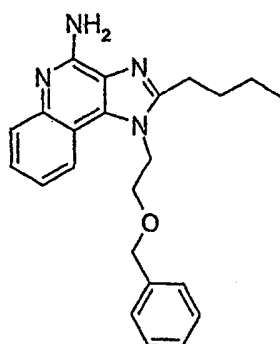
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,19 – 7,24 (m, 4 H), 7,11 – 7,14 (m, 2 H), 6,6 (s, 2 H), 4,87 (t,

$J = 5,4 \text{ Hz, 2 H}$), 4,79 (s, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 3,90 (t, $J = 5,4 \text{ Hz, 2 H}$), 3,52 (q, $J = 6,8$; 6,8 Hz, 2 H), 1,13 (t, $J = 6,8 \text{ Hz, 3 H}$)

MS (CI) pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ m/z 377 (MH^+), 331, 241

Příklad 126

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



Část A

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části B se 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (2,3 g, 6,39 mmol) oxidoval za získání 2,4 g 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě hnědého oleje.

MS (CI) pro $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ m/z 376 (MH^+), 360, 270

Část B

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části C, 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (2,4 g, 6,39 mmol) reagoval s trichloracetylisokyanátem (1,45 g, 7,678 mmol) za poskytnutí 3,3 g *N*-{1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-yl}-2,2,2-trichloracetamidu ve formě hnědého oleje.

Část C

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části D se *N*-{1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-

-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-yl}-2,2,2-trichloracetamid (3,3 g, 6,39 mmol) hydrolyzoval s methoxidem sodným (5 ml, 25% v methanolu). Vzniklá žlutohnědá pevná látka se přečistila chromatografií na silikagelu (98/2 dichlormethan/methanol), rekrystalizovala z methanolu a sušila ve vakuu při 60 °C po dobu 18 hodin za získání 0,174 g 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-butyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé pevné látky, t.t. 133 – 135 °C.

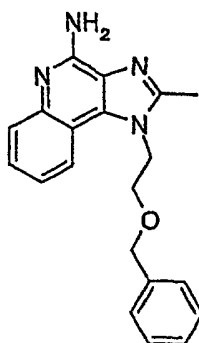
Analýza: vypočítáno pro $C_{23}H_{26}N_4O$: % C, 73,77; % H, 7,00; % N, 14,96;
zjištěno: % C, 73,51; % H, 7,06; % N, 14,92

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 7,17 – 7,24 (m, 4 H), 7,10 – 7,12 (m, 2 H), 6,45 (s, 2 H), 4,76 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 3,89 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 2,94 (t, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 1,77 (p, $J = 7,8$; 7,8 Hz, 2 H), 1,40 (sextet, $J = 7,8$; 7,3; 6,8 Hz, 2 H), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H)

MS (CI) pro $C_{23}H_{26}N_4O$ m/z 375 (MH^+), 242, 183

Příklad 127

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



Část A

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části B se 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (6 g, 18,9 mmol) oxidoval za poskytnutí 6,3 g 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě hnědé pevné látky.

Část B

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části C 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (6,3 g, 18,9 mmol) reagoval s trichloracetylisokyanátem (4,95 g, 26,27 mmol) za získání 10,4 g N-{1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-yl}-2,2,2-trichloracetamidu ve formě hnědé pevné látky.

Část C

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části D se N-{1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-yl}-2,2,2-trichloracetamid (10,46 g, 21,89 mmol) hydrolyzoval s methoxidem sodným (20 ml, 25% v methanolu). Vzniklá hnědá pevná látka se přečistila chromatografií na silikagelu (98/2 dichlormethan/methanol) a sušila ve vakuu při 60 °C po dobu 18 hodin za získání 1,036 g 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé pevné látky, t.t. 159 – 160 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{20}H_{20}N_4O$: % C, 72,27; % H, 6,06; % N, 16,85;

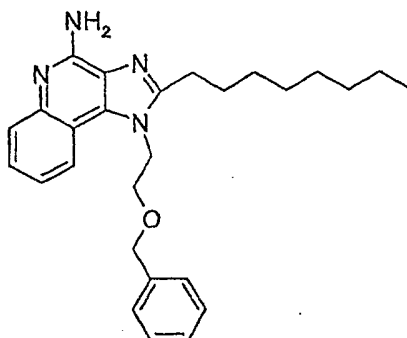
zjištěno: % C, 72,17; % H, 5,96; % N, 16,81

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,15 – 7,27 (m, 4 H), 7,08 – 7,13 (m, 2 H), 6,49 (s, 2 H), 4,75 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 3,90 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 2,61 (s, 3 H)

MS (CI) pro $C_{20}H_{20}N_4O$ m/z 333 (MH^+), 243, 199

Příklad 128

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



Část A

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části B se 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-oktyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (2,4 g, 5,8 mmol) oxidoval za poskytnutí 2,5 g 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-oktyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě hnědého oleje.

Část B

S použitím obecného způsobu z Příkladu 115 Části C se 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-oktyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (2,50 g, 5,80 mmol) aminoval. Vzniklý olej se přečistil chromatografií na silikagelu (98/2 dichlormethan/methanol) a rekrystalizoval z acetonitrilu za získání 0,75 g 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-oktyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílého prášku, t.t. 110 – 111 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{27}H_{34}N_4O$: % C, 75,31; % H, 7,96; % N, 13,01;

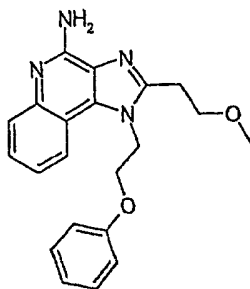
zjištěno: % C, 75,20; % H, 7,88; % N, 13,00

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,17 – 7,26 (m, 4 H), 7,10 – 7,13 (m, 2 H), 6,45 (s, 2 H), 4,76 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 3,88 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 2,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 1,79 (p, $J = 7,3$; 7,3 Hz, 2 H), 1,20 – 1,38 (m, 10 H), 0,85 (t, $J = 6,3$ Hz, 3 H)

MS (CI) pro $C_{27}H_{34}N_4O$ m/z 431 (MH^+), 291, 214

Příklad 129

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



Část A

Pod dusíkovou atmosférou se přidal po kapkách 2-fenoxyethylamin (17,6 ml, 0,13 mol) do chlazeného (ledová lázeň) roztoku 4-chlor-3-nitrochinolinu (21,5 g, 0,1 mol), triethylaminu (21,5 ml, 0,16 mol) v dichlormethanu (500 ml). Reakce se udržovala při teplotě místnosti přes noc. Přidala se voda a fáze se oddělily. Organická fáze se vysušila (MgSO_4), přefiltrovala a převážná část rozpouštědla se odstranila ve vakuu. Přidal se hexan a roztok se ochladil v chladničce. Vzniklá sraženina se odebrala vakuovou filtrací za získání 19,1 g 3-nitro-N-(2-fenoxyethyl)chinolin-4-aminu ve formě žluté pevné látky.

Část B

3-Nitro-N-(2-fenoxyethyl)chinolin-4-amin (6,0 g, 19 mmol), 5% platina na uhlíku (1,5 g) a ethylacetát (300 ml) se umístily do hydrogenační baňky. Směs se protřepávala přes noc pod tlakem vodíku 40 psi ($2,8 \text{ kg/cm}^2$). Reakční směs se přefiltrovala a katalyzátor se promyl ethylacetátem. Filtrát se vysušil (MgSO_4), přefiltroval a zkoncentroval ve vakuu téměř do sucha. Přidal se hexan a vzniklá sraženina se sesbírала vakuovou filtrací za získání 4,9 g N^4 -(2-fenoxyethyl)chinolin-3,4-diaminu ve formě bledě žluté pevné látky.

Část C

3-Methoxypropanoylchlorid (0,86 ml, 7,9 mmol) se po kapkách přidával po dobu 30 minut do chlazeného (ledová lázeň) roztoku N^4 -(2-fenoxyethyl)chinolin-3,4-diaminu (2,0 g, 7,2 mmol) v dichlormethanu (100 ml). Po několika hodinách se vytvořila sraženina. Objem rozpouštědla se snížil ve vakuu téměř do sucha a přidal se hexan (100 ml). Vakuová filtrace poskytla 2,9 g 3-methoxy-N-{4-[(2-fenoxyethyl)amino]chinolin-3-yl}propanamidu ve formě hydrochloridové soli.

Část D

Produkt z Části C (2,9 g) a 7,5% roztok amoniaku v methanolu (200 ml) se umístily do tlakové nádoby. Nádoba se utěsnila a pak zahřívala na 160°C po dobu 6 hodin. Pak se směs ochladila na teplotu místnosti a zkoncentrovala se ve vakuu. Zbytek se fázově rozdělil mezi dichlormethan (150 ml) a vodu (150 ml). Frakce se oddělily a vodná frakce

se extrahovala dichlormethanem (100 ml). Organické frakce se spojily, vysušily (MgSO_4) a přefiltrovaly. Ve vakuu se odstranilo téměř všechno rozpouštědlo a přidal se hexan za získání bílé sraženiny. Vakuová filtrace poskytla 1,8 g 2-(2-methoxyethyl)-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě bílé pevné látky.

Část E

Kyselina 3-chlorperoxybenzoová (1,5 g, 8,7 mmol, 60% hmotnostně) se přidávala ve třech podílech po dobu 20 minut do 2-(2-methoxyethyl)-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu (1,8 g, 5,2 mmol) v chloroformu (100 ml). Reakční směs se udržovala při teplotě místnosti přes noc a pak promyla nasyceným hydrogenuhličitánem sodným následovaným vodou. Organická frakce se vysušila (MgSO_4) a zkoncentrovala ve vakuu téměř do sucha. Přidal se hexan a vzniklá sraženina se získala vakuovou filtrací za poskytnutí 1,6 g 2-(2-methoxyethyl)-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu ve formě světle žlutého prášku.

Část F

Po dusíkovou atmosférou se trichloracetylisokyanát (0,8 ml, 6,6 mmol) po kapkách přidal do roztoku 2-(2-methoxyethyl)-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxidu (1,6 g, 4,4 mmol) v dichlormethanu (100 ml) a reakce se udržovala při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Přidal se hydroxid amonný (5 kapek, 7% hmotnostně v methanolu) a reakce se udržovala při teplotě místnosti dalšího 2,5 dne. Přidal se hydroxid sodný (10%) a oddělily se dvě fáze. Organická fáze se zkoncentrovala a přečistila sloupcovou chromatografií (silikagel, 9:1 dichlormethan/methanol). Frakce obsahující produkt se spojily, zkoncentrovaly ve vakuu, rozpustily v horkém toluenu a zpracovaly s aktivním uhlím. Směs se přefiltrovala pro odstranění uhlí a filtrát se ochladil. Vzniklá sraženina se získala filtrací a vysušila ve vakuové sušárně (80 °C) za získání 0,68 g 2-(2-methoxyethyl)-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě žlutohnědého prášku, t.t. 171,0 – 174,0 °C.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,29 – 7,20 (m, 3 H), 6,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,58 (s, 2 H), 5,01 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 4,43 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 3,87 (t, $J = 6,9$ Hz,

2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,30 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H)

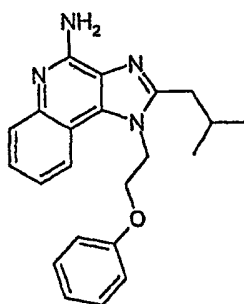
MS (CI) m/e 363,1820 (363,1821 vypočítáno pro $C_{21}H_{23}N_4O_2$, $(M+H)$);

Analýza: vypočítáno pro $C_{21}H_{22}N_4O_2$: C, 69,59; H, 6,12; N, 15,46;

zjištěno: C, 69,32; H, 6,17; N, 15,48

Příklad 130

2-Isobutyl-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



N^4 -(2-Fenoxyethyl)chinolin-3,4-diamin (1,5 g, 5,4 mmol) a isovalerylchlorid (0,8 ml, 6,4 mmol) se smíchaly a zpracovaly podle obecných postupů z Části C až E z Příkladu 129. Vzniklý produkt, 2-isobutyl-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (1,6 g, 4,5 mmol), se rozpustil v dichlormethanu (200 ml) a přidal se hydroxid amonný (50 ml). Reakce se ochladila (ledová lázeň) a po dobu 20 minut se pomalu přidával *p*-toluensulfonylchlorid (0,85 g, 4,5 mmol). Chladicí lázeň se odstranila a reakce se udržovala při teplotě místnosti přes noc. Fáze se oddělily a organická fáze se postupně promyla 1% vodným uhličitánem (3x), vodou, solankou; vysušila (Na_2SO_4) a zkoncentrovala téměř dosucha ve vakuu. Přidal se hexan za poskytnutí sraženiny. Pevná látka se odebrala a přečistila rekrystalizací z acetonitrilu za získání 0,96 g 2-isobutyl-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě žlutohnědého prášku, t.t. 176,6 – 177,8 °C.

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H),

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,28 – 7,20 (m, 3 H), 6,89 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,49 (s, 2 H), 4,98 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 4,42 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,89 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,40 – 2,22 (m, 1 H), 1,02 (d, J = 6,6 Hz, 6 H);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) 158,6; 153,9; 152,4; 145,5; 132,9; 130,1; 127,1; 126,9; 121,5; 120,8; 115,3; 114,7; 66,6; 44,4; 35,3; 27,1; 22,4;

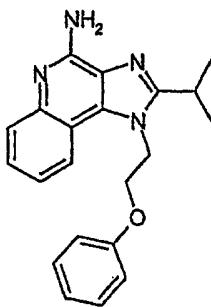
MS (CI) m/e 361,2017 (361,2028 vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}$, $M+H$);

Analýza: vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$: C, 73,31; H, 6,71; N, 15,54;

zjištěno: C, 73,33; H, 6,56; N, 15,79.

Příklad 131

2-Isopropyl-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



N^4 -(2-Fenoxyethyl)chinolin-3,4-diamin (2,0 g, 7,2 mmol) a isobutyrylchlorid (0,9 ml, 8,6 mmol) se smíchaly a zpracovaly podle obecného postupu popsaného v Příkladu 130. Rekrystalizace z acetonitrilu poskytla 0,82 g 2-isopropyl-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě žlutohnědé pevné látky, t.t. 229 – 231 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,65 – 7,62 (dd, J = 8,3; 1,1 Hz, 1 H), 7,46 – 7,40 (dt, J = 8,2; 1,1 Hz, 1 H), 7,29 – 7,20 (m, 3 H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,46 (s, 2 H), 5,01 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 4,42 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,54 (septet, J = 6,8 Hz, 1 H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6 H);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) 159,3; 158,5; 152,3; 145,4; 132,6; 130,1; 126,84; 126,78; 121,5; 120,7; 115,3; 114,6; 66,5; 44,1; 25,2; 21,8;

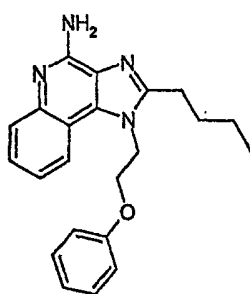
MS (CI) m/e 347,1872 (347,1872 vypočítáno pro $C_{21}H_{23}N_4O$, $M+H$);

Analýza: vypočítáno pro $C_{21}H_{22}N_4O$: C, 72,81; H, 6,40; N, 16,17;

zjištěno: C, 72,48; H, 6,59; N, 16,50.

Příklad 132

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



Smíchaly se N^4 -(2-fenoxyethyl)chinolin-3,4-diamin (2,0 g, 7,2 mmol), xyleny (150 ml) a trimethylorthoalerát (2,5 ml, 14,3 mmol) pod dusíkovou atmosférou a zahřívaly při teplotě zpětného toku 4 dny. Vnější teplo se zvýšilo a přibližně 35 ml xylenu se odstranilo destilací. Reakce se pomalu ochladila na teplotu místnosti a vytvořila se sraženina. Pevná látka se získala vakuovou filtrací za poskytnutí 2,4 g 2-butyl-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě světle žlutohnědé krystalické pevné látky.

2-Butyl-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin se zpracoval podle obecných postupů popsanych v Částech E a F Příkladu 129. Konečná rekrystalizace z acetonitrilu poskytla 0,93 g 2-butyl-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílých jehliček, t.t. 168,3 – 169,5 °C.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,28 – 7,20 (m, 3 H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,47 (s, 2 H), 4,97 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 4,43 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,00 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 1,86 (m, 2 H), 1,47 (m, 2 H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) 158,5; 154,6; 152,3; 145,6; 132,9; 130,1; 126,8; 121,5; 120,7; 115,2; 114,6; 66,7; 44,4; 29,3; 26,2; 21,9; 13,6;

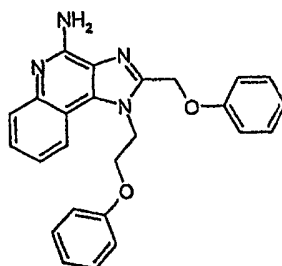
MS (CI) m/e 361,2032 (361,2028 vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}$, $\text{M}+\text{H}$);

Analýza: vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$: C, 73,31; H, 6,71; N, 15,54;

zjištěno: C, 73,15; H, 6,69; N, 15,57.

Příklad 133

1-(2-Fenoxyethyl)-2-(fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Podle obecného postupu popsaného v Části C Příkladu 129, fenoxyacetylchlorid (1,2 ml, 8,6 mmol) reagoval s N^4 -(2-fenoxyethyl)chinolin-3,4-diaminem (2,0 g, 7,2 mmol). Produkt této reakce se zpracoval podle obecných postupů popsaných v Částech D – F z Příkladu 129. Rekrytalizace z acetonitrilu poskytla 0,65 g konečného produktu, 1-(2-fenoxyethyl)-2-(fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu, ve formě žlutohnědého prášku, t.t. 168,5 – 170,0 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J = 8,3$; 1,0 Hz, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,38 – 7,14 (m, 7 H), 7,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 6,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 6,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 6,69 (s, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 5,29 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 4,48 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H);

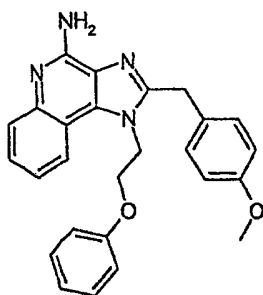
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) 158,5; 152,7; 149,2; 146,1; 134,1; 130,2; 130,1; 127,6; 127,0; 126,9; 122,0; 121,6; 121,5; 121,4; 115,3; 115,1; 114,7; 66,6; 62,7; 45,0;

MS (CI) m/e 411,1813 (411,1821 vypočítáno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$, $\text{M}+\text{H}$);

Analýza: vypočítáno pro $C_{25}H_{22}N_4O_2$: C, 73,15; H, 5,40; N, 13,65;
zjištěno: C, 73,36; H, 5,30; N, 13,66.

Příklad 134

2-(4-Methoxybenzyl)-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



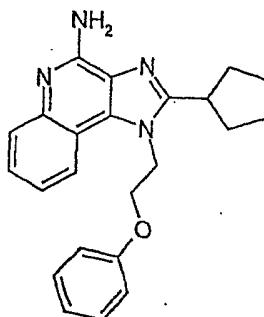
Podle obecného postupu popsaného v Části C Příkladu 129, 4-methoxyfenylacetylchlorid (1,2 ml, 7,9 mmol) reagoval s N^4 -(2-fenoxyethyl)chinolin-3,4-diaminem (2,0 g, 7,2 mmol). Produkt této reakce se zpracoval podle obecných postupů popsaných v Částech D – F z Příkladu 129. Rekrystalizace z acetonitrilu poskytla 1,1 g konečného produktu, 2-(4-methoxybenzyl)-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu, ve formě žlutohnědé pevné látky, t.t. 201,0 – 203,6 °C.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,26 – 7,18 (m, 5 H), 6,93 – 6,87 (m, 3 H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,58 (s, 2 H), 4,89 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 4,24 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3H);

MS (CI) m/e 425,1948 (425,1978 vypočítáno pro $C_{26}H_{25}N_4O_2$, $M+H$);

Analýza: vypočítáno pro $C_{26}H_{24}N_4O_2$: C, 73,57; H, 5,70; N, 13,20;
zjištěno: C, 73,25; H, 5,93; N, 13,06.

Příklad 135

2-Cyklopentyl-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin

N⁴-(2-Fenoxyethyl)chinolin-3,4-diamin (2,0 g, 7,2 mmol) a cyklopentankarbonylchlorid (1,1 ml, 8,6 mmol) se smíchaly a zpracovaly podle obecného postupu popsaného v Příkladu 130. Rekrystalizace z acetonitrilu poskytla 1,4 g 2-cyklopentyl-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě žlutohnědé pevné látky, t.t. 216,0 – 217,9 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,28 – 7,20 (m, 3 H), 6,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,46 (s, 2 H), 5,02 (t, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 4,42 (t, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 6,60 (pentet, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 2,18 – 1,67 (m, 8 H);

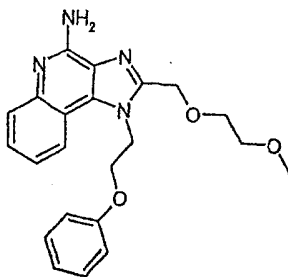
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) 158,5; 158,3; 152,9; 144,6; 133,0; 130,1; 126,8; 121,5; 120,8; 115,3; 114,7; 66,5; 44,2; 36,1; 32,3; 25,3;

MS (CI) *m/e* 373,2030 (373,2028 vypočítáno pro C₂₃H₂₅N₄O, M+H);

Analýza: vypočítáno pro C₂₃H₂₄N₄O₂: C, 74,17; H, 6,49; N, 15,04;
zjištěno: C, 74,18; H, 6,59; N, 15,08.

Příklad 136

2-[(2-Methoxyethoxy)methyl]-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



N⁴-(2-Fenoxyethyl)chinolin-3,4-diamin (2,0 g, 7,2 mmol) a 2-(2-methoxyethoxy)acetylchlorid (1,3 g, 8,6 mmol) se smíchaly a zpracovaly podle obecného postupu popsaného v Příkladu 130. Rekrystalizace z methanolu poskytla 1,6 g 2-[(2-methoxyethoxy)methyl]-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílých jehliček, t.t. 170,0 – 171,5 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (dd, *J* = 8,3; 1,0 Hz, 1 H), 7,82 (dd, *J* = 8,4; 1,0 Hz, 1 H), 7,55 – 7,50 (m, 1 H), 7,35 – 7,29 (m, 1 H), 7,26 – 7,18 (m, 2 H), 6,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 6,79 (dd, *J* = 8,7; 0,9 Hz, 2 H), 5,57 (s, 2 H), 5,07 (t, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 4,47 (t, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 3,71 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 158,9; 152,3; 150,3; 146,2; 135,2; 130,3; 128,3; 128,2; 127,6; 123,1; 122,2; 120,6; 116,1; 115,1; 72,1; 70,2; 66,6; 66,3; 59,3; 45,6;

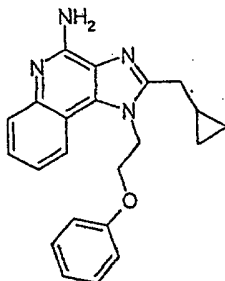
MS (CI) *m/e* 393,1912 (393,1927 vypočítáno pro C₂₂H₂₅N₄O₃, M+H);

Analýza: vypočítáno pro C₂₂H₂₄N₄O₃: C, 67,33; H, 6,16; N, 14,27;

zjištěno: C, 67,62; H, 6,24; N, 14,37.

Příklad 137

2-(Cyklopropylmethyl)-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



N^4 -(2-Fenoxyethyl)chinolin-3,4-diamin (1,7 g, 6,1 mmol) a cyklopropylacetylchlorid (0,86 ml, 7,3 mmol) se smíchaly a zpracovaly podle obecného postupu popsaného v Příkladu 130. Rekrystalizace z methanolu poskytla 0,86 g 2-(cyklopropylmethyl)-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé pevné látky, t.t. 191,7 – 192,6 °C.

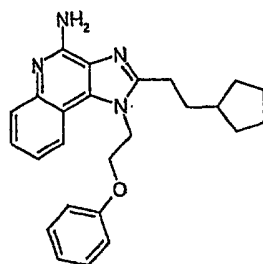
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J = 8,3$; 1,1 Hz, 1 H), 7,46 – 7,41 (m, 1 H), 7,28 – 7,19 (m, 3 H), 6,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 6,49 (s, 2 H), 4,98 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 4,42 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 2,99 (d, $J = 6,7$ Hz, 2 H), 1,40 – 1,26 (m, 1 H), 0,55 (m, 2 H), 0,32 (m, 2 H);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) 158,6; 154,1; 152,4; 145,5; 133,1; 130,1; 127,0; 126,9; 121,5; 120,8; 115,2; 114,7; 72,1; 66,6; 44,5; 31,1; 9,0; 4,6;

Analýza: vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,1(\text{H}_2\text{O})$: C, 73,35; H, 6,21; N, 15,55;
zjištěno: C, 73,23; H, 6,31; N, 15,57.

Příklad 138

2-(2-Cyklopentylethyl)-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Podle obecného postupu popsaného v Části C Příkladu 129, 3-cyklopentylpropionylchlorid (1,3 ml, 8,6 mmol) reagoval s N^4 -(2-fenoxyethyl)chinolin-3,4-diaminem (2,0 g, 7,2 mmol). Produkt této reakce se zpracoval podle obecných postupů popsaných v Částech D – F z Příkladu 129. Rekrystalizace z acetonitrilu poskytla 0,44 g konečného produktu, 2-(2-cyklopentylethyl)-1-(2-fenoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu, ve formě bílého prášku, t.t. 165,0 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J = 8,3$; 0,80 Hz,

¹H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,29 – 7,20 (m, 3 H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 6,60 (s, 2 H), 4,97 (t, J = 4,6 Hz, 2 H), 4,44 (t, J = 4,6 Hz, 2 H), 3,00 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,91 – 1,77 (m, 5 H), 1,64 – 1,48 (m, 4 H), 1,20 – 1,14 (m, 2 H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 158,2; 155,0; 151,5; 144,7; 133,6; 129,9; 127,5; 127,4; 127,0; 122,6; 121,9; 119,5; 115,5; 114,5; 66,0; 45,7; 39,8; 33,9; 32,3; 26,4; 24,9;

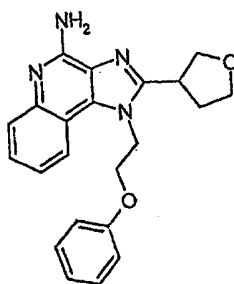
MS (CI) m/e 401,2336 (401,2341 vypočítáno pro C₂₅H₂₉N₄O, M+H);

Analýza: vypočítáno pro C₂₅H₂₈N₄O: C, 74,97; H, 7,05; N, 13,99;

zjištěno: C, 74,67; H, 7,11; N, 13,97.

Příklad 139

1-(2-Fenoxyethyl)-2-tetrahydrofuran-3-yl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



N⁴-(2-Fenoxyethyl)chinolin-3,4-diamin (1,6 g, 5,7 mmol) a tetrahydrofuran-3-karbonylchlorid (0,98 ml, 7,3 mmol) se smíchaly a zpracovaly podle obecného postupu popsaného v Příkladu 130. Rekrystalizace z acetonitrilu poskytla 0,3 g 1-(2-fenoxyethyl)-2-tetrahydrofuran-3-yl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě žlutohnědé pevné látky, t.t. 235,9 – 236,3 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,3; 1,0 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 7,6; 1,0 Hz, 1 H), 7,29 – 7,20 (m, 3 H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 6,49 (s, 2 H), 5,05 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 4,42 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 4,24 (m, 1 H), 4,04 – 3,98 (m, 3 H), 3,92 – 3,87 (m, 1 H), 2,50 – 2,30 (m, 2 H);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) 158,6; 155,2; 152,4; 145,5; 133,2; 130,1; 127,0; 126,9; 121,6; 120,3; 115,2; 114,7; 72,1; 68,0; 66,5; 44,4; 36,0; 32,4;

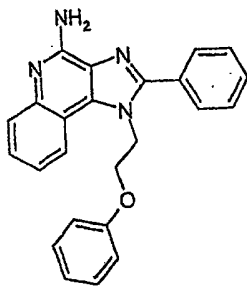
MS (CI) m/e 375,1808 (375,1821 vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$, $\text{M}+\text{H}$);

Analýza: vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,25(\text{H}_2\text{O})$: C, 69,73; H, 5,98; N, 14,78;

zjištěno: C, 69,90; H, 5,91; N, 14,90.

Příklad 140

1-(2-Fenoxyethyl)-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Podle obecného postupu popsaného v Části C Příkladu 129, benzoylchlorid (1,0 ml, 8,5 mmol) reagoval s N^4 -(2-fenoxyethyl)chinolin-3,4-diaminem (2,0 g, 7,2 mmol). Produkt této reakce se zpracoval podle obecných postupů popsaných v Částech D – F z Příkladu 129. Rekrystalizace z methanolu poskytla 0,74 g konečného produktu, 1-(2-fenoxyethyl)-2-fenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu, ve formě žlutohnědé pevné látky, t.t. 182,5 – 184,6 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,83 - 7,79 (m, 2 H), 7,68 – 7,58 (m, 4 H), 7,48 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,29 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 6,85 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 6,68 (m, 4 H), 5,02 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 4,33 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H);

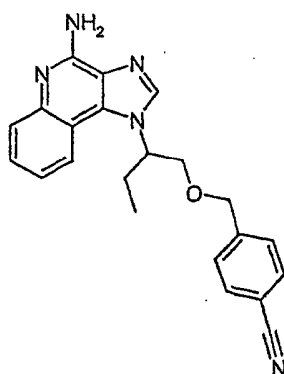
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) 158,2; 153,6; 152,9; 146,0; 133,6; 131,1; 130,8; 130,3; 130,1; 129,3; 127,9; 127,5; 127,1; 121,9; 121,6; 121,2; 115,4; 114,7; 66,1; 45,6;

MS (CI) m/e 381,1703 (381,1715 vypočítáno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}$, $\text{M}+\text{H}$);

Analýza: vypočítáno pro $C_{24}H_{20}N_4O \cdot 0,25(H_2O)$: C, 74,88; H, 5,37; N, 14,55;
zjištěno: C, 74,42; H, 5,10; N, 14,48.

Příklad 141

4-{[2-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butoxy]methyl}benzonitril



Část A

2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)-1-butanol (3,0 g, 12,4 mmol) se přidal do míchaného roztoku α -brom-*p*-tolunitrilu (3,0 g, 15,3 mmol), hydroxidu sodného (40 ml, 50%), dichlormethanu (40 ml) a benzyltrimethylamoniumchloridu (0,02 g, 0,11 mmol). Reakce se udržovala po dobu 72 hodin a pak se zředila dichlormethanem (100 ml) a vodou (100 ml). Fáze se oddělily a vodná fáze se extrahovala dalším dichlormethanem (100 ml). Organické frakce se spojily, promyly vodou, vysušily ($MgSO_4$), přefiltrovaly a zkoncentrovaly ve vakuu. Zbytek se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, 9/1 dichlormethan/methanol, R_f 0,48) za získání 2,66 g 4-{[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butoxy]methyl}benzonitrilu.

Část B

3-Chlorperoxybenzoová kyselina (2,2 g, 7,5 mmol, 60% hmotnostně) se pomalu přidala do roztoku 4-{[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butoxy]methyl}benzonitrilu (2,6 g, 7,3 mmol) v chloroformu (70 ml). Reakce se udržovala po dobu 2 hodin a pak se postupně promyla nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (200 ml), vodou (2 x 100 ml); vysušila ($MgSO_4$), přefiltrovala a zkoncentrovala za poskytnutí 2,7 g 5*N*-oxidu produktu.

Část C

p-Toluensulfonylchlorid (1,43 g, 7,5 mmol) se pomalu přidával po dobu 20 minut do chlazené (0 °C) směsi produktu z Části B (2,7 g, 7,3 mmol), koncentrovaného hydroxidu amonného (10 ml) a dichlormethanu (20 ml). Kontrola pomocí chromatografie na tenké vrstvě (9:1 dichlormethan/methanol) ukázala, že reakce se dokončila během několika minut. Reakce se zahřála na teplotu místnosti a oddělily se fáze. Organická fáze se postupně promyla uhličitánem sodným (3x), vodou a solankou; vysušila (Na₂SO₄) a zkoncentrovala ve vakuu. Přechistění vzniklého hnědého oleje sloupcovou chromatografií (silikagel, 92/8 dichlormethan/methanol), následované několikanásobnou krystalizací z ethylacetátu/hexanu poskytly 0,45 g 4-{[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butoxy)methyl}benzonitrilu ve formě žlutohnědého prášku, t.t. 160,0 – 161,0 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,67 (m, 3 H), 7,44 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,31 – 7,21 (m, 3 H), 6,72 (s, 2 H), 5,26 (br s, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 4,02 – 3,91 (m, 2 H), 2,07 (m, 2 H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) 152,2; 145,2; 143,8; 140,1; 132,4; 132,0; 127,5; 126,6; 126,4; 121,0; 120,5; 118,7; 115,0; 110,0;

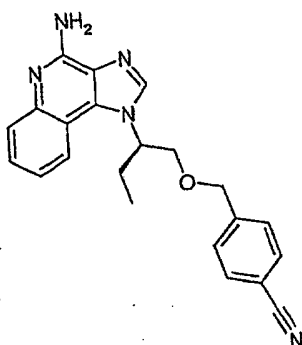
MS (EI) *m/e* 371,1754 (371,1746 vypočítáno pro C₂₂H₂₁N₅O);

Analýza: vypočítáno pro C₂₂H₂₁N₅O: C, 71,14; H, 5,70; N, 18,85;

zjištěno: C, 70,78; H, 5,65; N, 18,51.

Příklad 142

4-({[(2*R*)-2-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butoxy)methyl}benzonitril



(2R)-2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butan-1-ol (1,36 g, 5,3 mmol) reagoval podle obecného postupu popsaného v Částech A a B Příkladu 141 za poskytnutí 1,60 g 5N-oxidu produktu.

Trichloracetylisokyanát (0,77 ml, 6,5 mmol) se po kapkách přidal do roztoku 5N-oxidu (1,60 g) a dichlormethanu (25 ml). Reakce se udržovala přes noc a pak zkoncentrovala ve vakuu. Vzniklý červený olej se rozpustil v methanolu (25 ml) a po kapkách se přidal methoxid sodný (4,0 ml, 21% v methanolu). Reakce se udržovala 2,5 dne. Rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu a hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, 92/8 dichlormethan/methanol), následovala rekrystalizace z methylacetátu za získání 4-({[(2R)-2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]oxy}methyl)benzonitrilu ve formě bílé pevné látky. Přebytek enantiomeru (ee) v konečném produktu se určil jako větší než 99%, což bylo určeno kapalinovou chromatografií (kolona: CHIRACEL® OD-RH; eluent: 90/10/0,2 pentan/methanol/triethylamin; průtoková rychlost 2 ml/min, R_t 7,8 minut).

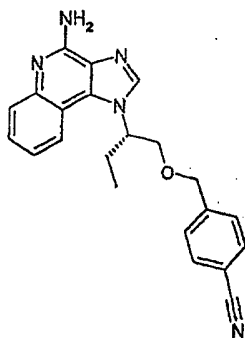
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (s, 1 H), 8,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,63 (dd, $J = 8,3$; 1,1 Hz, 1 H), 7,45 – 7,42 (m, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 6,58 (s, 2 H), 5,27 (br s, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,03 (dd, $J = 10,3$; 6,8 Hz, 1 H), 3,93 (dd, $J = 10,3$; 3,9 Hz, 1 H), 2,09 (m, 2 H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H);

Analýza: vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$: C, 71,14; H, 5,70; N, 18,85;

zjištěno: C, 71,00; H, 5,66; N, 18,64.

Příklad 143

4-({[(2S)-2-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]oxy}methyl)benzonitril



(2S)-2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butan-1-ol (1,3 g) reagoval podle obecného postupu popsaného v Příkladu 142. Rekrystalizace konečného produktu z ethylacetátu/hexanů poskytla 0,2 g 4-({[(2S)-2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)butyl]oxy}methyl)benzonitrilu ve formě bílé pevné látky. Přebytek enantiomeru (ee) v konečném produktu se určil jako větší než 99%, což bylo určeno kapalinovou chromatografií (kolona: CHIRACEL® OD-RH; eluent: 90/10/0,2 pentan/methanol/triethylamin; průtoková rychlost 2 ml/min, R_t 8,7 minut).

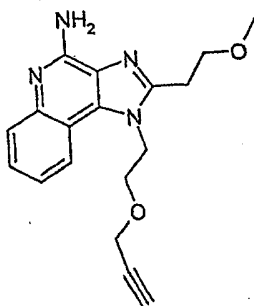
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (s, 1 H), 8,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,63 (dd, $J = 8,3$; 1,1 Hz, 1 H), 7,46 – 7,41 (m, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 6,62 (s, 2 H), 5,27 (br s, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,04 (dd, $J = 10,3$; 6,7 Hz, 1 H), 3,93 (dd, $J = 10,3$; 3,9 Hz, 1 H), 2,10 (m, 2 H), 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H);

Analýza: vypočítáno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$: C, 71,14; H, 5,70; N, 18,85;

zjištěno: C, 71,10; H, 5,98; N, 18,96.

Příklad 144

2-(2-Methoxyethyl)-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

Propargylbromid (10,0 ml, 89,8 mmol, 80% v toluenu) a benzyltrimethylamoniumchlorid (0,60 g, 3,2 mmol) se rozpustily v dichlormethanu (130 ml). Roztok se zpracoval s hydroxidem sodným (130 ml, 50% hmotn./hmotn. ve vodě). Přidal se 2-[2-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl]ethanol (20,0 g, 73,7 mmol) a směs se důkladně míchala po dobu 18 hodin. Chromatografie na tenké vrstvě (9/1 chloroform/methanol) ukázala, že konverze se dokončila. Směs se zředila vodou (200 ml) a fáze se oddělily. Vodná frakce se extrahovala dalším dichlormethanem (3x 150 ml). Spojené organické frakce se promyly solankou (100 ml), vysušily (Na₂SO₄), přefiltrovaly a zkoncentrovaly za získání 22,7 g 2-(2-methoxyethyl)-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě oranžové pevné látky.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 1 H), 8,40 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 7,73 – 7,64 (m, 2 H), 4,89 (t, *J* = 5,3 Hz, 2 H), 4,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 2 H), 3,95 (t, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 3,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 3,36 (t, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,27 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H);

Část B

2-(2-Methoxyethyl)-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (22,7 g, 73,4 mmol) se rozpustil v chloroformu (300 ml) a ochladil v ledové vodné lázni. 3-Chlorperoxybenzoová kyselina (17,0 g, 127,9 mmol, max. 77%) se přidávala po malých částech po dobu 30 minut. Analýza pomocí chromatografie na tenké vrstvě (9/1 chloroform/methanol) po 30 minutách ukázala, že byl stále přítomen výchozí materiál. Přidala se další kyselina 3-chlorperoxybenzoová (7,0 g, 52,7 mmol, max. 77%). Po 2 hodinách se reakce zahřála na teplotu místnosti a zastavila přidáním nasyceného hydrogenuhličitanu sodného (100 ml). Vodná a organické frakce se oddělily a vodná frakce se extrahovala dalším chloroformem (2x 50 ml). Spojené organické frakce se promyly vodou (100 ml), solankou (100 ml), vysušily (Na₂SO₄), přefiltrovaly a zkoncentrovaly ve vakuu za získání tmavě oranžové pevné látky. ¹H NMR ukázala méně než 5 % kyseliny 3-chlorbenzoové v hrubém produktu. Materiál se použil bez dalšího přečištění.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1 H), 8,33 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,99 (d,

$J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,38 – 7,30 (m, 2 H), 4,40 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,63 (d, $J = 2,1$ Hz, 2 H), 3,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 3,40 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 2,88 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 2,84 (s, 3 H), 2,78 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H);

Část C

Pod dusíkovou atmosférou se 2-(2-methoxyethyl)-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-5*N*-oxid (1,57 g, 4,83 mmol) rozpustil v dichlormethanu (25 ml). Po kapkách se pomocí stříkačky přidal trichloracetylisokyanát (0,80 ml, 6,71 mmol). Reakce se míchala 1 hodinu a pak se ve vakuu odstranily těkavé látky. Vzniklý zbytek se zpracoval methanolem (15 ml) za vytvoření oranžové suspenze. Pomocí stříkačky se pomalu přidal roztok methoxidu sodného (25% v methanolu). Reakční směs se změnila na tmavě oranžový roztok. Po 1,5 hodině se reakce zastavila pomalým přidáním roztoku nasyceného chloridu amonného (10 ml). Ve vakuu se odstranil methanol. Vodný zbytek se extrahoval dichlormethanem (3x 10 ml) a organické frakce se spojily a promyly vodou (10 ml) a solankou (10 ml). Roztok se vysušil (Na_2SO_4), přefiltroval a zkoncentroval ve vakuu za získání hrubého produktu ve formě oranžové pevné látky. Rekrystalizace z propylacetátu poskytla 0,78 g 2-(2-methoxyethyl)-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě naředěných krystalů.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,05 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 6,44 (bs, 2 H), 4,78 (t, $J = 5,2$ Hz, 2 H), 4,11 (d, $J = 2,5$ Hz, 2 H), 3,91 (t, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 3,83 (t, $J = 6,7$ Hz, 2 H), 3,37 (t, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,20 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H);

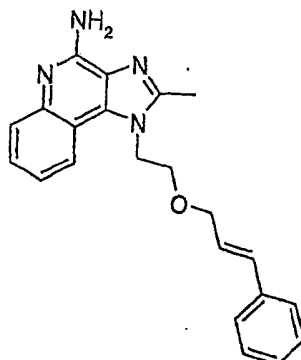
MS (CI) m/e 325 ($\text{M}+\text{H}$);

Analýza: vypočítáno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 66,65; H, 6,21; N, 17,27;

zjištěno: C, 66,34; H, 6,05; N, 16,96.

Příklad 145

2-Methyl-1-(2-([(2E)-3-fenylprop-2-enyl]oxy)ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

S pomocí obecného způsobu z Příkladu 1 Části B se 2-(2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethylacetát (12,0 g, 44,56 mmol) oxidoval za poskytnutí 8,7 g 2-(2-methyl-5-oxid-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethylacetátu ve formě hnědé pevné látky. Materiál se použil bez dalšího čištění.

Část B

Vysušená baňka s kulatým dnem se pod dusíkem naplnila míchací tyčinkou, 2-(2-methyl-5-oxid-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethylacetátem (8,7 g, 30,49 mmol), bezvodým dimethylformamidem (80 ml) a bezvodým toluenem (100 ml). Do této hnědé směsi se pomocí stříkačky při teplotě místnosti přidal oxychlorid fosforečný (3,1 ml). Reakční směs se během několika minut vyjasnila a byl pozorován mírný vývoj tepla. Po 30 minutách se usoudilo, že je reakce ukončena. Za sníženého tlaku se odstranily těkavé látky. Vzniklá hnědá pevná látka se fázově rozdělila mezi dichlormethan a 4% vodný hydrogenuhličitan sodný při pH asi 8. Vodná vrstva se extrahovala dichlormethanem (5x). Organické frakce se spojily, vysušily bezvodým síranem sodným, zkoncentrovaly za sníženého tlaku a přes noc sušily při teplotě místnosti za sníženého tlaku za poskytnutí 9,2 g 2-(4-chlor-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethylacetátu ve formě hnědého oleje.

MS (CI) pro $C_{15}H_{14}ClN_3O_2$ m/z 304 (MH^+), 262, 218

Část C

Baňka s kulatým dnem se naplnila míchací tyčinkou, 2-(4-chlor-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethylacetátem (9,2 g, 30,5 mmol), methanolem (200 ml) a uhličitanem draselným (0,4 g, 3,0 mmol). Reakce se ohodnotila jako dokončená po 5 hodinách míchání při teplotě 26 °C. Roztok se fázově rozdělil mezi chloroform a solanku. Odstranila se organická vrstva a vodná frakce se extrahovala chloroformem (6x). Organické frakce se spojily, vysušily bezvodým síranem sodným a zkoncentrovaly za sníženého tlaku na přibližně 200 ml, kdy byla pozorována krystalizace. Roztok se zazátkoval a udržoval při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Vzniklé drobné bílé krystaly se sesbíraly filtrací za poskytnutí 4,49 g 2-(4-chlor-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethanolu.

MS (CI) pro $C_{13}H_{12}ClN_3O$ m/z 262 (MH^+), 218

Část D

Baňka s kulatým dnem se naplnila míchací tyčinkou, 2-(4-chlor-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethanolem (3,9 g, 14,9 mmol), dichlormethanem (125 ml), vodným hydroxidem sodným (50%, 125 ml), benzyltrimethylamoniumchloridem (0,55 g, 0,003 mmol) a důkladně se míchala při teplotě místnosti. Do této směsi se přidal cinamylbromid (8,8 g, 44,71 mmol) ve formě pevné látky. Po 45 minutách se roztok vyjasnil a reakce se ohodnotila jako dokončená. Roztok se nalil do ledové vody (200 ml), organická vrstva se oddělila a odsála. Vodný roztok se extrahoval dichlormethanem (4x). Organické vrstvy se spojily, promyly solankou, vysušily bezvodým síranem sodným a zkoncentrovaly za sníženého tlaku. Vzniklý oranžový olej se přečistil chromatografií na silikagelu (dichlormethan, následovaný 98/2 dichlormethanem/methanolem). Vzniklý olej se rozetřel s ethyletherem a vzniklá pevná látka se odebrala filtrací a vysušila za poskytnutí 4,22 g 4-chlor-2-methyl-1-(2-{[(2*E*)-3-fenylprop-2-enyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinu ve formě bílé pevné látky.

MS (CI) pro $C_{22}H_{20}ClN_3O$ m/z 378 (MH^+), 262, 228

Část E

4-Chlor-2-methyl-1-(2-{[(2E)-3-fenylprop-2-enyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin (2,12 g, 5,61 mmol) se smíchal s roztokem amoniaku/methanolu (7%, 70 ml) v tlakové láhvi a zahříval na 150 °C po dobu 16,5 hodiny a ochladil na teplotu místnosti. Analýza ukázala, že reakce nebyla dokončena. Roztok se zkoncentroval za sníženého tlaku na asi 10 ml, zředil amoniakem/methanolem (7%, 50 ml) a reagoval v tlakové láhvi při 150 °C po dobu 8,5 hodiny do dokončení reakce. Roztok se fázově rozdělil mezi dichlormethan a nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný a organická vrstva se odstranila. Vodná vrstva se nasýtila chloridem sodným a extrahovala dichlormethanem (3x). Organické frakce se spojily, vysušily bezvodým síranem sodným a zkoncentrovaly za sníženého tlaku. Vzniklá hnědá pevná látka se rekrystalizovala z methanolu za poskytnutí 0,963 g 2-methyl-1-(2-{[(2E)-3-fenylprop-2-enyl]oxy}ethyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě bílé pevné látky, t.t. 111,8 – 112,5 °C.

Analýza: vypočítáno pro $C_{22}H_{22}N_4O$: % C, 73,72; % H, 6,19; % N, 15,63;

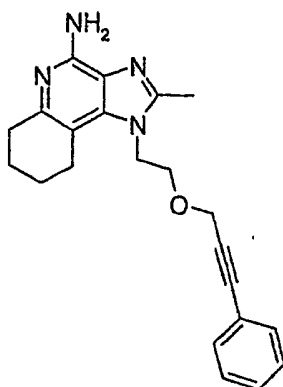
zjištěno: % C, 73,48; % H, 6,25; % N, 15,57

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,18 – 7,30 (m, 6 H), 6,51 (s, 2 H), 6,31 (d, $J = 16,2$ Hz, 1 H), 6,17 (dt, $J = 15,6; 5,3$ Hz, 1 H), 4,76 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 4,05 (d, $J = 3,9$ Hz, 2 H), 3,91 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 2,64 (s, 3 H)

MS (CI) pro $C_{22}H_{22}N_4O$ m/z 259 (MH^+), 243, 199

Příklad 146

2-Methyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin



Část A

S použitím obecného způsobu z Příkladu 115 Části C se 4-amino skupina zavedla do 2-(2-methyl-5-oxid-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethylacetátu (8,47 g, 29,71 mmol). Vzniklý hnědý olej se přečistil rozetřením s acetonitrilem a vysušil za poskytnutí 3,583 g 2-(4-amino-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethylacetátu ve formě žlutohnědé pevné látky.

MS (CI) pro $C_{15}H_{16}ClN_4O_2$ m/z 285 (MH^+), 270, 199

Část B

Parrova baňka se naplnila 2-(4-amino-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethylacetátem (3,61 g, 12,64 mmol), kyselinou trifluoroctovou (50 ml) a pročistila dusíkem. Do tohoto roztoku se přidal oxid platiny (0,5 g). Po 13 dnech hydrogenace při teplotě místnosti se reakce posoudila jako dokončená. Roztok se přefiltroval a za sníženého tlaku se odstranily těkavé látky. Vzniklý hnědý olej se fázově rozdělil mezi dichlormethan a nasycený hydrogenuhlíčan sodný při pH asi 8. Vrstvy se oddělily. Vodná vrstva se extrahovala dichlormethanem (4x). Organické frakce se spojily, vysušily bezvodým síranem sodným a zkoncentrovaly za sníženého tlaku. Vzniklá bílá pevná látka se přečistila rekrystalizací z ethylacetátu/methanolu (9/1) a vysušila za poskytnutí 0,98 g 2-(4-amino-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethanolu ve formě bílé pevné látky.

MS (CI) pro $C_{13}H_{18}N_4O$ m/z 247 (MH^+), 203

Část C

S použitím obecného způsobu z Příkladu 1 Části A, 2-(4-amino-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-1-yl)ethanol (0,763 g, 3,098 mmol) reagoval s propargylbromidem (80% v toluenu, 1,1 ml, 9,29 mmol) za poskytnutí 0,42 g 2-methyl-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminu ve formě hnědého oleje.

MS (CI) pro $C_{16}H_{20}N_4O$ m/z 285 (MH^+), 247, 183

Část D

S použitím obecného způsobu z Příkladu 12 Části A, 2-methyl-1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (0,396 g, 1,392 mmol) reagoval s jodbenzenem (0,17 ml, 1,532 mmol) při teplotě místnosti. Reakce byla po 18 hodinách nedokončená. Roztok se zahříval na 50 °C po dobu 3 hodin pro dokončení reakce. Za sníženého tlaku se odstranily těkavé látky. Vzniklý olej se fázově rozdělil mezi dichlormethan a 4% vodný uhlíčitan sodný a organická vrstva se odstranila. Vodná vrstva se extrahovala dichlormethanem (3x). Organické frakce se spojily, vysušily bezvodým síranem sodným a pod sníženým tlakem se odstranily těkavé látky. Vzniklý olej se přečistil chromatografií na silikagelu (95/5 dichlormethan/methanol). Vzniklá bílá pevná látka se rozpustila v dichlormethanu (2 ml) a reagovala s 1M HCl v etheru (2 ml). Za sníženého tlaku se odstranily těkavé látky a vzniklá pevná látka se rekrystalizovala z methanolu za poskytnutí 0,1089 g 2-methyl-1-{2-[(3-fenylprop-2-ynyl)oxy]ethyl}-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-amin (hydrochloridu)_{1,9} ve formě žlutohnědé pevné látky.

Analýza: vypočítáno pro C₂₂H₂₄N₄O*1,9(HCl)*0,7(H₂O): % C, 59,74; % H, 6,22; % N, 12,67; % Cl, 15,23

zjištěno: % C, 59,72; % H, 6,04; % N, 12,65; % Cl, 14,99

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (s, 2 H), 7,36 – 7,40 (m, 3 H), 7,28 – 7,30 (m, 2 H), 4,56 (t, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 3,88 (t, *J* = 5,3 Hz, 2 H), 2,92 (s, 2 H), 2,69 (s, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 1,73 (s, 4 H)

MS (CI) pro C₂₂H₂₄N₄O *m/z* 361 (MH⁺), 247, 199

Indukce cytokinů v lidských buňkách

Pro vyhodnocování indukce cytokinů se používá in vitro systém lidských krevních buněk. Účinek je založen na měření interferonů a tumor nekróza faktoru (α) (IFN a TNF, v tomto pořadí), vyloučených do kultivačního média, jak popisuje Testerman a kol.

v „Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609“, Journal of Leukocyte Biology, 58, 365 – 372 (září, 1995).

Preparát krevních buněk pro kultivování

Celá krev od zdravého lidského dárce se odebere nabodnutím žíly do EDTA vakuovaných zkumavek. Z celé krve se separují mononukleární buňky periferní krve (PBMC) pomocí hustotního gradientového odstředování s použitím Histopaque®-1077. PBMC se promyjí dvakrát Hankovým vyváženým solným roztokem a pak suspendují na $3 - 4 \times 10^6$ buněk/ml v RPMI souboru. Suspenze PBMC se přidá do 48jamkových sterilních tkáňových kultivačních destiček s plochým ústím (Costar, Cambridge, Massachusetts nebo Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, New Jersey) obsahujících stejný objem média RPMI souboru obsahujícího testovanou sloučeninu.

Preparát sloučeniny

Sloučeniny se rozpustí v dimethylsulfoxidu (DMSO). Koncentrace DMSO pro přidání do kultivačních jamek nesmí překročit konečnou 1% koncentraci.

Inkubace

Roztok testované sloučeniny se přidá při $60 \mu\text{M}$ do první jamky obsahující RPMI soubor a v jamkách se provede postupné třídičné zředění. Suspenze PBMC se pak přidá do jamek ve stejném objemu, čímž se koncentrace testované sloučeniny dostane do požadovaného rozmezí ($0,12$ až $30 \mu\text{M}$). Konečná koncentrace suspenze PBMC je $1,5 - 2 \times 10^6$ buněk/ml. Destičky se potáhnou sterilními umělohmotnými kryty, jemně se promíchají a pak inkubují 18 až 24 hodin při 37°C v atmosféře 5% oxidu uhličitého.

Separace

Po inkubaci se destičky odstředí 5-10 minut při 1000 rpm (asi $200 \times g$) při 4°C . Supernatant neobsahující kultivované buňky se odstraní sterilní polypropylenovou pipetou a přenesení do sterilních polypropylenových zkumavek. Vzorky se udržují při -30 až -70°C až do analýzy. Vzorky se analyzují na interferon (α) a na tumor nekroza faktor (α) ELISA testem.

Analýza interferonu (α) a tumor nekróza faktoru (α) ELISA testem

Koncentrace interferonu (α) se stanoví ELISA testem využívajícím Lidskou Multi-druhovou soupravu od PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ. Výsledky jsou uvedeny v pg/ml.

Koncentrace tumor nekróza faktoru (α) se stanoví pomocí ELISA soupravy k dostání od Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis, MN; nebo Pharmingen, San Diego, CA. Výsledky jsou uvedeny v pg/ml.

Tabulka dole uvádí nejnižší koncentraci zjištěnou při indukování interferonu a nejnižší koncentraci zjištěnou při indukci tumor nekróza faktoru u každé sloučeniny. Symbol “*” ukazuje, že žádná indukce nebyla spatřena u žádné z testovaných koncentrací; obecně nejvyšší testovaná koncentrace byla 10 nebo 30 μM .

Indukce cytokinů v lidských buňkách		
	Nejnižší účinná koncentrace (μM)	
Číslo příkladu	Interferon	Tumor nekróza faktor
1	0,12	1,11
2	1,11	*
3	0,12	3.33
4	0,12	*
5	0,12	1,11
6	0,12	*
7	1,11	0,37
8	1,11	10
9	*	*
10	1,11	10
11	1,11	*
12	10	*
13	10	10

Indukce cytokinů v lidských buňkách		
Číslo příkladu	Nejnižší účinná koncentrace (μM)	
	Interferon	Tumor nekróza faktor
14	10	10
15	0,12	*
16	0,01	0,37
17	0,12	0,37
18	0,12	1,11
19	0,37	*
20	*	*
21	0,12	*
22	0,12	0,37
23	1,11	*
24	0,12	*
25	0,12	*
26	0,12	*
27	0,12	*
28	10	*
29	*	*
30	3,33	*
31	*	*
32	10	*
33	*	*
34	*	*
35	*	*
36	*	*
37	*	*
38	10	*
39	1,11	*

Indukce cytokinů v lidských buňkách		
	Nejnižší účinná koncentrace (μM)	
Číslo příkladu	Interferon	Tumor nekróza faktor
41	1,11	3,33
42	0,37	*
43	0,37	*
45	0,37	*
46	0,01	3,33
47	0,12	*
48	0,12	*
49	0,04	*
50	3,33	*
51	0,37	*
52	1,11	*
53	1,11	*
54	0,12	*
55	*	*
56	1,11	10
57	*	30
58	3,33	*
59	1,11	*
60	1,11	*
61	3,33	*
62	*	3,33
63	*	*
64	3,33	*
65	1,11	*
66	*	*
67	*	30

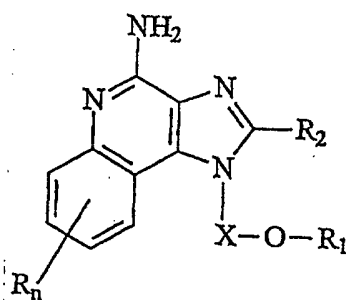
Indukce cytokinů v lidských buňkách		
Číslo příkladu	Nejnižší účinná koncentrace (μM)	
	Interferon	Tumor nekróza faktor
68	3,33	*
69	1,11	*
70	0,37	*
71	3,33	*
72	1,11	*
73	1,11	*
74	0,37	*
75	*	*
76	1,11	*
77	0,12	*
78	*	*
79	*	*
80	*	*
81	1,11	*
82	*	*
83	0,37	*
84	0,37	*
85	0,37	*
86	0,37	*
87	1,11	*
88	0,37	30
89	0,37	10
90	0,12	10
91	0,37	10
92	3,33	3,33
93	0,12	10
94	0,01	3,33

Indukce cytokinů v lidských buňkách		
Číslo příkladu	Nejnižší účinná koncentrace (μM)	
	Interferon	Tumor nekróza faktor
95	1,11	*
96	0,12	10
97	1,11	*
98	0,37	*
99	0,37	*
100	*	*
101	0,04	10
102	0,37	*
103	*	10
104	0,12	10
105	0,37	1,11
106	0,37	*
108	0,00017	0,04
109	0,01	0,37
110	3,33	*
111	3,33	*
112	*	*
113	1,11	*
114	0,12	0,37
115	0,12	1,11
116	*	*
117	*	*
118	0,01	0,04
119	0,01	0,12
120	0,01	0,01
121	0,01	0,04
122	0,01	0,12

Indukce cytokinů v lidských buňkách		
Číslo příkladu	Nejnižší účinná koncentrace (μM)	
	Interferon	Tumor nekróza faktor
123	0,12	10
124	1,11	10
125	0,01	0,37
126	0,04	0,04
127	0,01	0,12
128	*	*
129	0,01	0,04
130	3,33	3,33
131	*	10
132	0,01	3,33
133	3,33	*
134	*	*
135	*	*
138	1,11	*
139	*	*
140	*	*
141	0,12	0,12
142	0,04	0,04
143	1,11	3,33
144	0,01	0,04

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I:



(I)

kde: X je $-CHR_3-$, $-CHR_3$ -alkyl- nebo $-CHR_3$ -alkenyl-;

R_1 je vybráno ze skupiny obsahující:

- alkenyl,
- aryl, a
- R_4 -aryl;

R_2 je vybráno ze skupiny obsahující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-alkenyl,
- alkyl-Y-aryl; a
- alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny obsahující:

- OH,
- halogen,
- N(R₃)₂,
- CO-N(R₃)₂,
- CO-C₁₋₁₀alkyl,
- CO-O-C₁₋₁₀alkyl,
- N₃,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- CO-aryl, a
- CO-heteroaryl;

R₄ je alkyl nebo alkenyl, které mohou být přerušeny jednou nebo více -O- skupinami;

každé **R₃** je nezávisle H nebo C₁₋₁₀alkyl;

každé **Y** je nezávisle -O- nebo -S(O)₀₋₂-;

n je 0 až 4; a

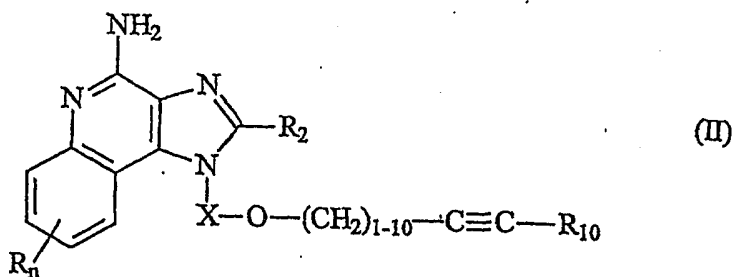
každé přítomné **R** je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující C₁₋₁₀alkyl,

C₁₋₁₀alkoxy, hydroxy, halogen a trifluormethyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina nebo sůl podle nároku 1, kde R₁ je -alkyl-aryl.
3. Sloučenina nebo sůl podle nároku 1, kde R₁ je -(CH₂)₀₋₃-fenyl
4. Sloučenina nebo sůl podle nároku 1, kde R₁ je fenyl substituovaný skupinou
-(CH₂)₀₋₃.
5. Sloučenina nebo sůl podle nároku 1, kde X je -CH(alkyl)(alkyl)-, kde alkylové skupiny mohou být stejné nebo různé.

6. Sloučenina nebo sůl podle nároku 1, kde X je $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$.
7. Sloučenina nebo sůl podle nároku 1, kde X je $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)-$.
8. Sloučenina nebo sůl podle nároku 1, kde R_2 je H.
9. Sloučenina nebo sůl podle nároku 1, kde R_2 je alkyl.
10. Sloučenina nebo sůl podle nároku 1, kde R_2 je $-\text{alkyl-O-alkyl}$.
11. Sloučenina obecného vzorce II:



kde X je $-\text{CHR}_3-$, $-\text{CHR}_3\text{-alkyl-}$ nebo $-\text{CHR}_3\text{-alkenyl-}$;

R_{10} je vybráno ze skupiny zahrnující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl, a
- aryl;

R_2 je vybráno ze skupiny zahrnující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-alkenyl,

- alkyl-Y-aryl; a
 - alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
 vybranými ze skupiny obsahující:

- 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,
- heterocyklyl,
- CO-aryl, a
- CO-heteroaryl;

n je 0 až 4;

každé **Y** je nezávisle -O- nebo $-S(O)_{0-2}-$;

každé **R₃** je nezávisle H nebo $C_{1-10}alkyl$; a

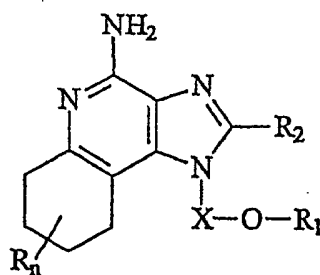
každé přítomné **R** je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující $C_{1-10}alkyl$,

$C_{1-10}alkoxy$, hydroxy, halogen a trifluormethyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

12. Sloučenina podle nároku 11, kde R_{10} je aryl.
13. Sloučenina nebo sůl podle nároku 11, kde R_{10} je $-(CH_2)_{0-3}$ -fenyl.
14. Sloučenina nebo sůl podle nároku 11, kde R_{10} je fenyl substituovaný $-(CH_2)_{0-3}$ – skupinou.
15. Sloučenina nebo sůl podle nároku 11, kde **X** je $-CH(alkyl)(alkyl)-$, kde alkylové skupiny mohou být stejné nebo různé.

16. Sloučenina nebo sůl podle nároku 11, kde X je $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.
17. Sloučenina nebo sůl podle nároku 11, kde X je $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)-$.
18. Sloučenina nebo sůl podle nároku 11, kde R_2 je H.
19. Sloučenina nebo sůl podle nároku 11, kde R_2 je alkyl.
20. Sloučenina nebo sůl podle nároku 11, kde R_2 je alkyl-O-alkyl.
21. Sloučenina obecného vzorce III:



(III)

kde: X je $-\text{CHR}_3-$, $-\text{CHR}_3\text{-alkyl-}$ nebo $-\text{CHR}_3\text{-alkenyl-}$;

R_1 je vybráno ze skupiny obsahující:

- aryl,
- alkenyl, a
- $\text{R}_4\text{-aryl}$;

R_2 je vybráno ze skupiny obsahující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-aryl,

- alkyl-Y-alkenyl; a
- alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny obsahující:

- 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,
- heterocyklyl,
- CO-aryl, a
- CO-heteroaryl;

R_4 je alkyl nebo alkenyl, které mohou být přerušeny jednou nebo více -O- skupinami;

každé R_3 je nezávisle H nebo C_{1-10} alkyl;

každé Y je nezávisle -O- nebo $-S(O)_{0-2}-$;

n je 0 až 4; a

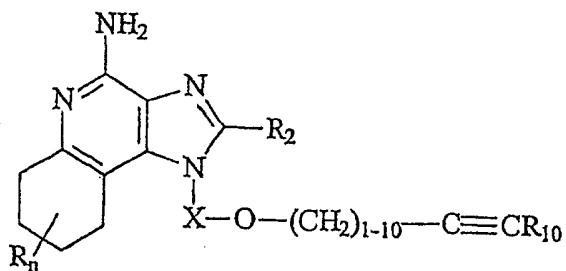
každé přítomné R je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující C_{1-10} alkyl,

C_{1-10} alkoxy, hydroxy, halogen a trifluormethyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

22. Sloučenina nebo sůl podle nároku 21, kde R_1 je fenyl substituovaný $-(CH_2)_{0-3}-$ skupinou.
23. Sloučenina nebo sůl podle nároku 21, kde R_2 je H nebo alkyl.
24. Sloučenina nebo sůl podle nároku 21, kde R_2 je -alkyl-O-alkyl.

25. Sloučenina obecného vzorce IV:



(IV)

kde: X je -CHR₃-, -CHR₃-alkyl- nebo -CHR₃-alkenyl-;

R₁₀ je vybráno ze skupiny zahrnující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl, a
- aryl;

R₂ je vybráno ze skupiny obsahující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-aryl,
- alkyl-Y-alkenyl; a
- alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny obsahující:

- OH,
- halogen,
- N(R₃)₂,
- CO-N(R₃)₂,
- CO-C₁₋₁₀alkyl,
- CO-O-C₁₋₁₀alkyl,

- N₃,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- CO-aryl, a
- CO-heteroaryl;

každé **R**₃ je nezávisle H nebo C₁₋₁₀alkyl;

každé **Y** je nezávisle -O- nebo -S(O)₀₋₂-;

n je 0 až 4; a

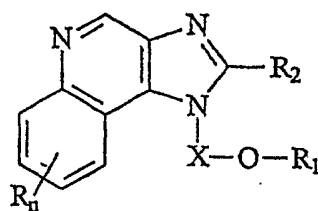
každé přítomné **R** je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující C₁₋₁₀alkyl,

C₁₋₁₀alkoxy, hydroxy, halogen a trifluormethyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

26. Farmaceutický přípravek obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny nebo soli podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.
27. Farmaceutický přípravek obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny nebo soli podle nároku 11 a farmaceuticky přijatelný nosič.
28. Farmaceutický přípravek obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny nebo soli podle nároku 21 a farmaceuticky přijatelný nosič.
29. Způsob indukování biosyntézy cytokinů u živočicha zahrnující podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny nebo soli podle nároku 1 tomuto živočichovi.
30. Způsob podle nároku 29, kde cytokinem je IFN- α .
31. Způsob indukování biosyntézy cytokinů u živočicha zahrnující podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny nebo soli podle nároku 11 tomuto živočichovi.

32. Způsob podle nároku 31, kde cytokinem je IFN- α .
33. Způsob léčení virové choroby u živočicha zahrnující podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny nebo soli podle nároku 1 tomuto živočichovi.
34. Způsob léčení nádorové choroby u živočicha zahrnující podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny nebo soli podle nároku 1 tomuto živočichovi.
35. Způsob léčení virové choroby u živočicha zahrnující podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny nebo soli podle nároku 11 tomuto živočichovi.
36. Způsob léčení nádorové choroby u živočicha zahrnující podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny nebo soli podle nároku 11 tomuto živočichovi.
37. Způsob indukování biosyntézy cytokinů u živočicha zahrnující podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny nebo soli podle nároku 21 tomuto živočichovi.
38. Způsob podle nároku 37, kde cytokinem je IFN- α .
39. Způsob léčení virové choroby u živočicha zahrnující podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny nebo soli podle nároku 21 tomuto živočichovi.
40. Způsob léčení nádorové choroby u živočicha zahrnující podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny nebo soli podle nároku 21 tomuto živočichovi.
41. Sloučenina obecného vzorce V:



(V)

kde: **X** je -CHR₃-, -CHR₃-alkyl- nebo -CHR₃-alkenyl-;

R₁ je vybráno ze skupiny obsahující:

- aryl,
- alkenyl,
- R₄-aryl, a
- (CH₂)₁₋₁₀-C≡C-R₁₀;

R₂ je vybráno ze skupiny obsahující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-alkenyl,
- alkyl-Y-aryl; a
- alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny obsahující:

- OH,
- halogen,
- N(R₃)₂,
- CO-N(R₃)₂,
- CO-C₁₋₁₀alkyl,
- CO-O-C₁₋₁₀alkyl,
- N₃,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- CO-aryl, a
- CO-heteroaryl;

R₄ je alkyl nebo alkenyl, které mohou být přerušeny jednou nebo více -O-skupinami;

každé R_3 je nezávisle H nebo C_{1-10} alkyl;

R_{10} je vybráno ze skupiny obsahující H, alkyl, alkenyl a aryl;

každé Y je nezávisle -O- nebo -S(O)₀₋₂;

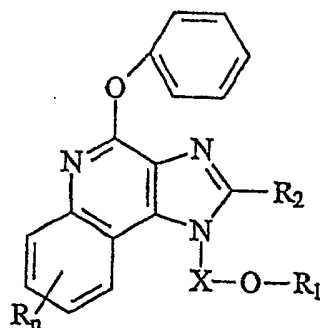
n je 0 až 4; a

každé přítomné R je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující C_{1-10} alkyl,

C_{1-10} alkoxy, hydroxy, halogen a trifluormethyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

42. Sloučenina obecného vzorce VI:



(VI)

kde: X je -CHR₃-, -CHR₃-alkyl- nebo -CHR₃-alkenyl-;

R_1 je vybráno ze skupiny obsahující:

- aryl,
- alkenyl,
- R₄-aryl, a
- (CH₂)₁₋₁₀-C≡C-R₁₀;

R_2 je vybráno ze skupiny obsahující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-alkenyl,

- alkyl-Y-aryl; a
 - alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
 vybranými ze skupiny obsahující:

- 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,
- heterocyklyl,
- $CO-aryl$, a
- $CO-heteroaryl$;

R_4 je alkyl nebo alkenyl, které mohou být přerušeny jednou nebo více -O- skupinami;

každé R_3 je nezávisle H nebo $C_{1-10}alkyl$;

R_{10} je vybráno ze skupiny obsahující H, alkyl, alkenyl a aryl;

každé Y je nezávisle -O- nebo $-S(O)_{0-2}$;

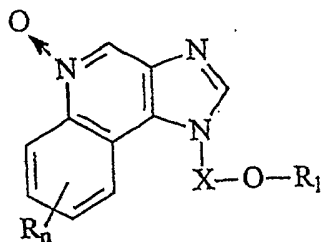
n je 0 až 4; a

každé přítomné R je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující $C_{1-10}alkyl$,

$C_{1-10}alkoxy$, hydroxy, halogen a trifluormethyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

43. Sloučenina obecného vzorce VII:



(VII)

kde: X je $-\text{CHR}_3-$, $-\text{CHR}_3\text{-alkyl-}$ nebo $-\text{CHR}_3\text{-alkenyl-}$;

R_1 je vybráno ze skupiny obsahující:

- aryl,
- alkenyl,
- R_4 -aryl, a
- $(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-C}\equiv\text{C-R}_{10}$;

R_4 je alkyl nebo alkenyl, které mohou být přerušeny jednou nebo více $-\text{O}-$ skupinami;

každé R_3 je nezávisle H nebo $\text{C}_{1-10}\text{alkyl}$;

R_{10} je vybráno ze skupiny obsahující H , alkyl, alkenyl a aryl;

každé Y je nezávisle $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$;

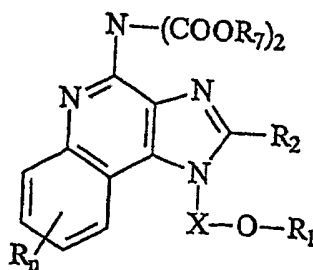
n je 0 až 4; a

každé přítomné R je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující $\text{C}_{1-10}\text{alkyl}$,

$\text{C}_{1-10}\text{alkoxy}$, hydroxy, halogen a trifluormethyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

44. Sloučenina obecného vzorce VIII:



(VIII)

kde: X je $-\text{CHR}_3-$, $-\text{CHR}_3\text{-alkyl-}$ nebo $-\text{CHR}_3\text{-alkenyl-}$;

R_1 je vybráno ze skupiny obsahující:

- aryl,
- alkenyl,
- R_4 -aryl, a
- $(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-C}\equiv\text{C-R}_{10}$;

R_2 je vybráno ze skupiny obsahující:

- vodík,

- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-alkenyl,
- alkyl-Y-aryl; a
- alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny obsahující:

- 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,
- heterocyklyl,
- $CO-aryl$, a
- $CO-heteroaryl$;

R₄ je alkyl nebo alkenyl, které mohou být přerušeny jednou nebo více -O- skupinami;

každé **R₃** je nezávisle H nebo $C_{1-10}alkyl$;

R₁₀ je vybráno ze skupiny obsahující H, alkyl, alkenyl a aryl;

každé **Y** je nezávisle -O- nebo $-S(O)_{0-2}-$;

n je 0 až 4; a

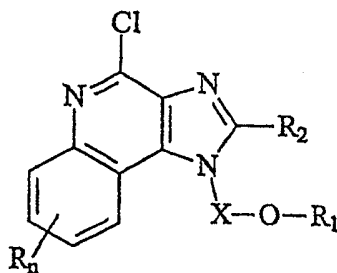
každé přítomné **R** je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující $C_{1-10}alkyl$,

$C_{1-10}alkoxy$, hydroxy, halogen a trifluormethyl; a

R₇ je *tert*-butyl nebo benzyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

45. Sloučenina obecného vzorce IX:



(IX)

kde: X je $-\text{CHR}_3-$, $-\text{CHR}_3\text{-alkyl-}$ nebo $-\text{CHR}_3\text{-alkenyl-}$;

R_1 je vybráno ze skupiny obsahující:

- aryl,
- alkenyl,
- $\text{R}_4\text{-aryl}$, a
- $(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-C}\equiv\text{C-R}_{10}$;

R_2 je vybráno ze skupiny obsahující:

- vodík,
- alkyl,
- alkenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- alkyl-Y-alkyl,
- alkyl-Y-alkenyl,
- alkyl-Y-aryl; a
- alkyl nebo alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny obsahující:

- OH,
- halogen,
- $\text{N(R}_3)_2$,
- $\text{CO-N(R}_3)_2$,
- $\text{CO-C}_{1-10}\text{alkyl}$,
- $\text{CO-O-C}_{1-10}\text{alkyl}$,

- N₃,
- aryl,
- heteroaryl,
- heterocyklyl,
- CO-aryl, a
- CO-heteroaryl;

R₄ je alkyl nebo alkenyl, které mohou být přerušeny jednou nebo více -O-skupinami;

každé **R₃** je nezávisle H nebo C₁₋₁₀alkyl;

každé **Y** je nezávisle -O- nebo -S(O)₀₋₂-;

n je 0 až 4; a

každé přítomné **R** je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující C₁₋₁₀alkyl,

C₁₋₁₀alkoxy, hydroxy, halogen a trifluormethyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.