



УКРАЇНА

(19) UA (11) 32546 (13) C2

(51) 7 C07D471/04, A61K31/435

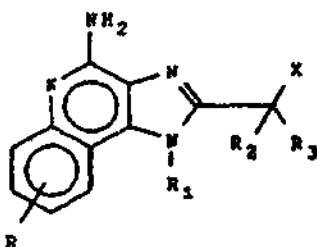
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

## ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 1,2-ЗАМІЩЕНІ 1Н-ІМІДАЗО[4,5-С]ХІНОЛІН-4-АМІНИ, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЇХ СИНТЕЗУ, АНТИ-ВІРУСНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКОВАНИХ ССАВЦІВ, СПОСІБ ІНДУКУВАННЯ БІОСИНТЕЗУ ІНТЕРФЕРОНУ У ССАВЦІВ, СПОСІБ УПОВІЛЬНЕННЯ РОСТУ БЛАСТОМ

- (21) 94020490  
(22) 20 02 1992  
(24) 15 02 2001  
(31) 662926, 687326  
(32) 01 03 1991, 18 04 1991  
(33) US, US  
(86) PCT/US92/01305, 20 02 1992  
(46) 15 02 2001, Бюл. № 1, 2001 р.  
(72) Герстер Джон Ф. (US), Крукс Штефен Л. (US),  
Ліндстром Кайл Дж. (US)  
(73) МІННЕСОТА МАЙНІНГ ЕНД МЕН'ЮФЕКЧУ-  
РІНГ КОМПАНІ (US)  
(56) EP, 0145340, 19 06 1985  
(57) 1. 1,2-замещенные 1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-  
4-амины общей формулы



в которой R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и
- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода,
  - гидроксильного алкила с числом атомов углерода от одного до шести,
  - алкоксильного алкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода,
  - ацилоксильного алкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов уг-

лерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- бензила,
- (фенил)этила и
- фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода,

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и
- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
  - алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и
  - галогена,

X выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- алкоксильного алкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- галоидального алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- гидроксильного алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- алкаламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- амина,
- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксильный алкил с числом атомов углерода от одного до четырех,
- азиды,

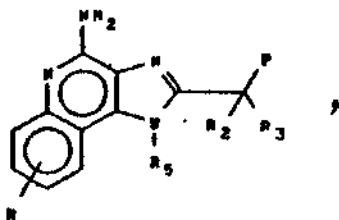
(19) C2

(11) 32546

(13) UA

хлора,  
 - гидроксила  
 - 1-морфолина,  
 - 1-пирролидина и  
 - алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех, и  
 R выбран из группы, состоящей из  
 - водорода,  
 - алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,  
 - галогена и  
 - алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода  
 или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, применяемые как анти-вирусные препараты или стимуляторы продукции интерферона, или антибластомные препараты  
 2 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амины по п 1, отличающиеся тем, что R<sub>1</sub> содержит от двух до десяти атомов углерода  
 3 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амины по п 1, отличающиеся тем, что R<sub>1</sub> содержит от двух до восьми атомов углерода  
 4 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амины по п 1, отличающиеся тем, что R<sub>1</sub> - 2-гидрокси-2-метилпропил, или 2-метилпропил  
 5 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амины по п 1, отличающиеся тем, что R<sub>1</sub> - бензил  
 6 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амины по п 1, отличающиеся тем, что R<sub>1</sub> - алкоксилалкил, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от двух до шести атомов углерода  
 7 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амины по п 1, отличающиеся тем, что R<sub>1</sub> - метоксизтил или 3-метоксипропил  
 8 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амины по п 1, отличающиеся тем, что X - азидо-, этокси-, гидрокси-, 1-морфолино- или метилтиогруппа  
 9 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амины по п 1, отличающиеся тем, что R - водород  
 10 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амины по п 1, отличающиеся тем, что R<sub>2</sub> - водород и R<sub>3</sub> - 4-хлорфенил  
 11 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амины по п 1, отличающиеся тем, что R<sub>2</sub> - водород и R<sub>3</sub> - метил  
 12 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амины по п 1, отличающиеся тем, что R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> - метил  
 13 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амины по п 1, отличающиеся тем, что R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> - водород  
 14 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амины по п 1, отличающиеся тем, что R<sub>2</sub> - водород, а R<sub>3</sub> - n-бутил  
 15 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амины по п 1, отличающиеся тем, что R<sub>2</sub> - водород, а R<sub>3</sub> - фенил  
 16 1,2-замещенный 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амин по п 1, отличающийся тем, что выбран из группы, состоящей из  
 N-ацетил-4-амино-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]хиолин-2-метиламина,

4-амино-7-хлор-α,α-диметил-2-этоксиметил-1H-имидазо[4,5-с] хиолин-1-этанола,  
 4-амино-α-(4-хлорфенил)-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-2-метанола,  
 4-амино-α,α-диметил-2-гидроксиметил-1H-имидазо[4,5-с] хиолин-1-этанола,  
 4-амино-α,α-диметил-2-метоксиметил-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-1-этанола,  
 4-амино-α,α-диметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-2-метанола,  
 4-амино-N-гидроксизтил-N-метил-1-фенилметил-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-2-метаноламин гемигидрата,  
 4-амино-α-метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-2-этанола,  
 4-амино-α-метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-2-метанола,  
 4-амино-1-(2-метилпропил)-α-фенил-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-2-метанола,  
 2-азидметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амина,  
 2-хлорметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амин гидрохлорида,  
 2-этоксиметил-1-(3-метоксипропил)-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амина,  
 2-этоксиметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амина,  
 2-этоксиметил-1-фенилметил-1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амина,  
 2-(α-метоксибензил)-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амина,  
 1-(2-метоксизтил)-2-метоксиметил-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амина,  
 2-(2-метоксизтил)-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амина,  
 2-(1-метоксизтил)-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амин,  
 2-метоксиметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амина,  
 2-метоксиметил-1-фенилметил-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амина,  
 2-(1-метоксипентил)-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амина,  
 2-(2-метоксипропил)-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амина,  
 1-(2-метилпропил)-2-морфолиниметил-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амина,  
 1-(2-метилпропил)-2-пирролидинметил-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амина,  
 2-метилтиометил-1-фенилметил-1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амина,  
 2-морфолиниметил-1-фенилметил-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амина,  
 2-[1-(1-морфолин)пентил]-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амина,  
 17. 1,2-замещенный 1H-имидазо[4,5-с] хиолин-4-амин по п 1, отличающийся тем, что выбран из группы  
 4-амино-α-бутил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-2-метанола,  
 4-амино-α,α-диметил-2-этоксиметил-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-1-этанола, и  
 4-амино-1-фенилметил-1H-имидазо [4,5-с] хиолин-2-метанола  
 18. 1,2-замещенные 1H-имидазо [4,5-с] хиолин-4-амины общей формулы



в которой  $R_5$  выбран из группы, состоящей из:  
алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и  
- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

-- циклоалкила, содержащего от трёх до шести атомов углерода, и  
-- циклоалкила, содержащего от трёх до шести атомов углерода, и замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырёх атомов углерода;

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырёх атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырёх, или бензоилоксигруппой и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- бензила,

- (фенил)этила и

- фенила,

причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель выборочно замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

$R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- фенила и

- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и

- галогена;

$R$  выбран из группы, состоящей из:

- алканойлоксигруппы,

- алканойлоксиалкила, в котором алкильная группа содержит от одного до четырёх атомов углерода, и

- ароматиксигруппы; и

$R$  выбран из группы, состоящей из:

- водорода,

- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- галогена и

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,

применяемые как противовирусные препараты или стимуляторы продукции интерферона, или антибактериальные препараты

19. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_5$  содержит от двух до десяти атомов углерода.

20. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_5$  содержит от двух до восьми атомов углерода.

21. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_5$  - 2-метилпропил.

22. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_5$  - бензил.

23. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_5$  - алкоксиалкил, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырёх атомов углерода и алкил содержит от одного до шести атомов углерода.

24. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_5$  - метоксиэтил, или 3-метоксипропил.

25. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $P$  - ацетокси- или бензоилоксигруппа

26. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R$  - водород.

27. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_2$  - водород и  $R_3$  - 4-хлорфенил

28. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_2$  - водород и  $R_3$  - метил

29. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_2$  и  $R_3$  - метил.

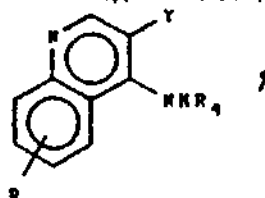
30. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_2$  и  $R_3$  - водород.

31. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_2$  - водород и  $R_3$  - n-бутил.

32. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_2$  - водород и  $R_3$  - фенил.

33. 1, 2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что выбраны из группы: 4-амино- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-2-метилацетат и 4-амино- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-2-этилацетат.

34. Промежуточное соединение общей формулы:



в которой  $Y$  - нитрогруппа или аминогруппа;

$R_4$  - алкоксиалкил, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырёх атомов углерода, а ал-

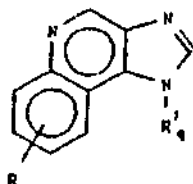
кильная группа содержит от двух до шести атомов углерода, и

R выбран из группы, состоящей из

- водорода,
- алкоксила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- галогена и
- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода

35 Промежуточные соединения по п.34, отличающиеся тем, что R<sub>4</sub> - метоксиэтил, или 3-метоксипропил

36 Промежуточные соединения общей формулы:



где R<sub>4</sub>' - алкоксиалкил, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода, а алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода; и

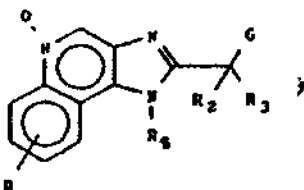
R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкоксила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- галогена и
- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода.

37 Промежуточные соединения по п.36, отличающиеся тем, что R<sub>4</sub>' - метоксиэтил или 3-метоксипропил

38 Промежуточные соединения по п.36, отличающиеся тем, что R - водород.

39 Промежуточные соединения общей формулы:



в которых R<sub>5</sub> выбран из группы, состоящей из:

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода и замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - циклоалкила, содержащим от трёх до шести атомов углерода, и
  - циклоалкила, содержащим от трёх до шести атомов углерода и замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода;
- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода, а алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;
- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензойлоксигруппой

лой и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- бензила,
  - (фенил)этила и
  - фенила,
- причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель выборочно замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода,

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и
- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и
- галогена;

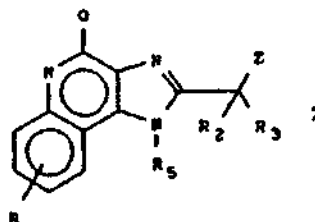
G выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
  - алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
  - алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода;
  - азиды,
  - хлора,
  - 1-морфолина,
  - 1-пирролидина и
  - алкилтиогруппы, с числом атомов углерода от одного до четырех,
  - алканойлоксигруппы,
  - алканойлоксиалкила, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода, и
  - ароилоксигруппы,
- при условии, что если G - алкиламид, то R<sub>5</sub> - алкоксиалкил; и

R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- галогена и
- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода.

40. Промежуточные соединения общей формулы:



в которых  $R_3$  выбран из группы, состоящей из

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода и замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из
- циклоалкила, содержащего от трёх до шести атомов углерода, и
- циклоалкила, содержащего от трёх до шести атомов углерода и замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода,
- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода, а алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода,
- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканоилоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода,
- бензила,
- (фенил)этила и
- фенила,

причем указанный бензил, (фенил)этил или фениловый заместитель выборочно замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галогена, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода,  $R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из группы, состоящей из

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и
- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и
- галогена,

$Z$  выбран из группы, состоящей из

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- гидроксисалкила, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- оксоалкила с числом атомов углерода от двух до четырех,
- алканоилоксиалкила, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода, и
- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- замещенного амина, в котором заместитель - алкил, или гидроксисалкил с числом атомов углерода от одного до четырех,
- азида,

- хлора,
- 1-морфолина,
- 1-пирролидина и
- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех,
- гидроксигруппы,
- алканоилоксигруппы и
- ароилоксигруппы,

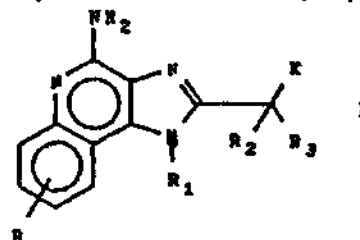
$Q$  выбран из группы, состоящей из

- водорода,
- хлора и
- $R_1$ -E-NH-группы, в которой
- $R_1$  - органическая группа, существенно инертная к N-оксидам хинолина, и
- E - гидролитически активная функциональная группа,

при условии, что если  $Q$  есть  $R_1$ -E-NH-группа, то  $Z$  не является гидроксигруппой, замещенным амином или гидроксисалкилом, как определено выше, и при том дополнительном условии, что если  $Q$  - водород, или хлор и  $Z$  - алкиламид, или гидроксисалкил, то  $R_3$ -алкоксиалкил, и  $R$  выбран из группы, состоящей из

- водорода,
- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- галогена и
- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода

41 Антивирусная фармацевтическая композиция, содержащая антивирусный препарат типа 1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-аминов и фармацевтически подходящий носитель, отличающаяся тем, что в качестве антивирусного препарата она содержит по меньшей мере один из 1,2-замещенных 1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-аминов общей формулы:



в которой  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и
- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из
- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и
- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода,
- гидроксисалкила с числом атомов углерода от одного до шести,
- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода,

- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканоилоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода,

- бензила,

- (фенил)этила и

- фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода,

$R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из группы, состоящей из

- водорода,

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- фенила и

- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из

-- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

-- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и

-- галогена,

$X$  выбран из группы, состоящей из.

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- галоидалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- гидроксиалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- амина,

- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксиалкил с числом атомов углерода от одного до четырех,

- азиды,

- хлора,

- гидроксила,

- 1-морфолина,

- 1-пирролидина и

- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех, и

$R$  выбран из группы, состоящей из

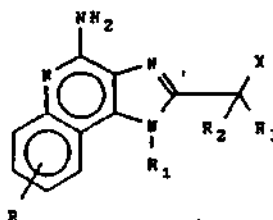
- водорода,

- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- галогена и

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода, или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, в количестве, достаточном по меньшей мере для замедления развития вирусной инфекции

42 Способ лечения инфицированных вирусом млекопитающих, включающий введение антивирусного препарата на основе 1Н-имидазо [4,5-с]-хинолин-4-аминов, отличающийся тем, что в качестве антивирусного препарата вводят по меньшей мере один из 1,2-замещенных 1Н-имидазо [4,5-с] хинолин-4-аминов, общей формулы 1,2-замещенные 1Н-имидазо [4,5-с] хинолин-4-амины, общей формулы



в которой  $R_1$  выбран из группы, состоящей из

- водорода,

- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и

- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из

-- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и

-- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода,

- гидроксиалкила с числом атомов углерода от одного до шести,

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода,

- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканоилоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода,

- бензила,

- (фенил)этила и

- фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода,

$R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из группы, состоящей из

- водорода,

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- фенила и

- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из

-- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

-- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и

-- галогена,

X выбран из группы, состоящей из

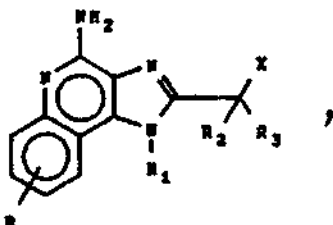
- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- галоидалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- гидроксисалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- амина,
- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксисалкил с числом атомов углерода от одного до четырех,
- азиды,
- хлора,
- гидроксиса,
- 1-морфолина,
- 1-пирролидина и
- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех; и

R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- галогена и
- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода, или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, в количестве, достаточном по меньшей мере для замедления развития вирусной инфекции.

43. Способ по п.42, отличающийся тем, что по меньшей мере один из 1,2-замещенных 1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-аминов вводят для лечения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса типа II.

44. Способ индуцирования биосинтеза интерферона у млекопитающих, включающий введение стимулятора типа 1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-аминов, отличающийся тем, что в качестве стимулятора биосинтеза интерферона вводят по меньшей мере один из 1,2-замещенных 1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-аминов, общей формулы:



в которой R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и
- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и

-- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,

- гидроксисалкила с числом атомов углерода от одного до шести,

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- бензила,

- (фенил)этила и

- фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и
- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

-- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

-- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и

-- галогена;

X выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- галоидалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- гидроксисалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- амина,

- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксисалкил с числом атомов углерода от одного до четырех,

- азиды,

- хлора,

- гидроксиса,

- 1-морфолина,

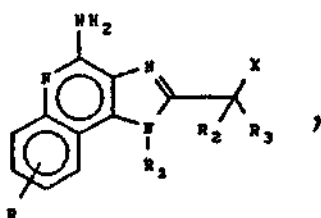
- 1-пирролидина и

- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех; и

R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
  - алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
  - галогена и
  - алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, в количестве, достаточном по меньшей мере для инициирования указанного биосинтеза

45 Способ замедления роста blastom, основанный на введении препарата, обладающего противоопухолевой активностью, отличающийся тем, что в качестве препарата указанного типа вводят по меньшей мере один из 1,2-замещенных 1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-аминов общей формулы 1,2-замещенные 1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амины общей формулы



в которой R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и
- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- гидроксиалкила с числом атомов углерода от одного до шести;
- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;
- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;
- бензила,
- (фенил)этила и
- фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично

замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и
- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
  - алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и
  - галогена;

X выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- галоидалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- гидроксиалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- амина,
- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксиалкил с числом атомов углерода от одного до четырех,
- азида,
- хлора,
- гидроксила,
- 1-морфолина,
- 1-пирролидина и
- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех; и

R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
  - алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
  - галогена и
  - алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, в количестве, достаточном для замедления развития blastom.

Предлагаемая группа взаимосвязанных изобретений непосредственно относится к качест-

венному составу биологически активных 1,2-замещенных 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-аминов,



которые могут быть использованы в качестве противовирусных препаратов, стимуляторов продукции интерферона и антибластомных препаратов, к промежуточным соединениям для синтеза указанных аминов и косвенно затрагивает лекарственные формы на основе упомянутых аминов и способы их терапевтического применения.

В первом достоверном сообщении об 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолиновой циклической системе Backman et al. (J. Org. Chem. 15, 1278-1284, 1950) описан синтез 1-(6-метокси-8-хинолинил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина для возможного применения в качестве противомаларийного средства.

Затем сообщалось о синтезе различных замещенных 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолинов. Например, в публикации Jain et al. (J. Med. Chem. 11, 87-92, 1968) описан синтез 1-[2-(4-пиперидилэтил)]-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина как возможного противосудорожного и сердечнососудистого средства.

Кроме того, имеются сообщения о ряде 2-оксоимидазо[4,5-с]-хинолинов Вагачов et al. (Chem. Abs. 85, 94362, 1976) и о некоторых 2-оксоимидазо[4,5-с]-хинолинах Berenyi et al. (J. Heteroc. Chem., 18, 1537-1540, 1981).

В патенте США 4 698 348 описаны 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолины, применяемые в качестве бронхоспазмолитиков, такие как 4-замещенные 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолины, в которых 4-заместителем служат, в том числе, водород, хлор, алкилам или диалкилам, и 2-заместителем - гидроксильная группа, аминоалкил или алканамидоалкил. В этом же патенте описаны промежуточные соединения 3-амино- и 3-нитрохинолин, 4-замещенные гидроксильной группой или циклогексилалкиламин, и промежуточные соединения 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-N-оксида, 2-замещенные, в частности, гидроксильной группой, аминоалкилом или алканамидоалкилом.

Некоторые 1-замещенные алкилом, гидроксильной группой, ацилоксиалкилом, фенилом, фенилэтилом или замещенным фенилэтилом и 2-замещенные водородом, алкилом, фенилом или замещенным фенилом, фенилэтилом или феноилом 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амины описаны в патенте США 4689338 как обладающие противовирусной активностью и пригодные для индуцирования биосинтеза интерферона. Другие противовирусные 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амины, алкилзамещенные в положении 1, описаны в патенте США 4929624.

Из того же источника известны:

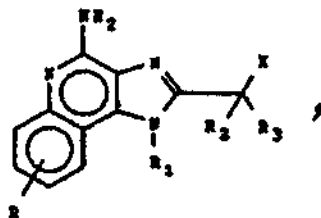
антивирусная фармацевтическая композиция, содержащая антивирусный препарат типа 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин, и подходящий фармацевтический носитель, способ лечения инфицированных вирусом млекопитающих, включающий введение антивирусного препарата на основе 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин, способ индуцирования биосинтеза интерферона у млекопитающих, включающий введение стимулятора такого биосинтеза в виде антивирусного препарата типа 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин.

И, наконец, широко известны способы замедления роста blastom, основанные на введении препаратов, обладающих противоопухолевой активностью.

При этом список промежуточных соединений для синтеза указанных аминов весьма ограничен, лечебное назначение аминов ограничено, возможности создания лекарственных форм на их основе раскрыты только на уровне водных растворов для инъекций, а способы их терапевтического использования только упомянуты, хотя возможности синтеза биологически активных 1,2-замещенных 1Н-имидазо[4,5]-хинолин-4-аминов, равно как и возможности синтеза более близких к целевым продуктам промежуточных соединений, создания на основе таких аминов новых лекарственных форм и отыскания новых вариантов их лечебного назначения, еще далеко не исчерпаны.

Поэтому в основу изобретения положена задача, во-первых, путем пополнения и уточнения списка заместителей создать такие 1,2-замещенные 1Н-имидазо[4,5]-хинолин-4-амины, которые были бы более активны как противовирусные препараты и стимуляторы продукции интерферона и обладали бы антибластомным действием, во-вторых, выявить наиболее приемлемые для синтеза таких аминов промежуточные соединения, в-третьих, путем уточнения условий сочетаний с фармакологическими носителями и условий практического использования создать такие антивирусные фармацевтические композиции, а также способы лечения инфицированных вирусом млекопитающих, способ индуцирования биосинтеза интерферона у млекопитающих и способ замедления роста blastom, которые обеспечивали бы наиболее полное проявление указанной активности упомянутыми аминами.

Поставленная задача решается тем, что 1, 2-замещенные 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амины имеют общую формулу



в которой R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и
- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода,
  - гидроксильной группой с числом атомов углерода от одного до шести;
  - алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканоксилогруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- бензила,
- (фенил)этила и

- фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

$R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и
- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
  - алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и
  - галогена;

$X$  выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- алкоксиалкила, в котором группа алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- галоидалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- гидроксиалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- амина,
- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксиалкил с числом атомов углерода от одного до четырех,
- азидо,
- хлора,
- гидроксила,
- 1-морфолина,
- 1-пирролидина и
- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех; и

$R$  выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
  - алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
  - галогена и
  - алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, применяемые как анти-вирусные препараты, или стимуляторы продукции интерферона или антибластные препараты.

При использовании конкретных соединений, соответствующих описанной общей формуле, обеспечивается как противовирусная, в частности, основанная на индуцировании синтеза интерферонов, так и впервые выявленная антибластная активность.

Рекомендуется, чтобы в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_1$  содержал от двух до десяти атомов углерода

Возможно, чтобы в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_1$  содержал от двух до восьми атомов углерода.

Целесообразно, чтобы в 4. 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_1$  представлял собой 2-гидрокси-2-метилпропил, или 2-метилпропил.

Предпочтительно, чтобы в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_1$  представлял собой бензил.

В 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_1$  может представлять собой алкоксиалкил, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от двух до шести атомов углерода.

Также возможно, чтобы в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_1$  представлял собой метоксипропил или 3-метоксипропил.

1,2-замещенный 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин может также содержать  $X$ , представляющий собой азидо-, этокси-, гидрокси-, 1-морфолино- или метилтиогруппу.

Кроме того, в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R$  может представлять собой водород.

Предлагается, чтобы в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_2$  представлял собой водород и  $R_3$  - 4-хлорфенил.

В 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_2$  может представлять собой водород, а  $R_3$  - метил.

Возможно, чтобы в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_2$  и  $R_3$  представлял собой метил.

Также в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_2$  и  $R_3$  может представлять собой водород.

Кроме того, в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_2$  - водород, а  $R_3$  -  $n$ -бутил.

Целесообразно, чтобы в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_2$  являлся водородом, а  $R_3$  - фенилом.

Предлагается, чтобы 1,2-замещенный 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин, был выбран из группы, состоящей из:

- N-ацетил-4-амино-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метиламина,
- 4-амино-7-хлор- $\alpha$ , $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-1-этанола,
- 4-амино- $\alpha$ -(4-хлорфенил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола,
- 4-амино- $\alpha$ , $\alpha$ -диметил-2-гидроксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-1-этанола,
- 4-амино- $\alpha$ , $\alpha$ -диметил-2-метоксиметил-1Н-имидазо [4,5-с]-хинолин-1-этанола,

осадок отделяли и получали 5,3 г требуемого твердого продукта со структурой, подтвержденной ЯМР-спектроскопией

#### Пример 92

2-этоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксид

Для получения 3,2 г требуемого 5N оксида в твердом виде 4,5 г (14 мМоль) 2-этоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолина из примера 91 окисляли надуксусной кислотой общим способом по примеру 47.

#### Пример 93

2-этоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин

Для получения 1,1 г требуемого продукта в твердом виде с температурой плавления 204-205°C аминировали 3,2 г (9,6 мМоль) 2-этоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксида из примера 92

Анализ (%):

Вычислено: С 72,3; Н 6,1; N 16,9;

Найдено: С 72,1; Н 5,7; N 16,6.

#### Пример 94

$\alpha$ ,  $\alpha$ -диметил-2-метоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

7,5 г (32 мМоль) 3-амино-4-(2-гидрокси-2-метилпропиламин)хинолина соединяли с 7,5 мл (97 мМоль) метоксиуксусной кислоты и примерно три часа нагревали до температуры около 170°C. Полученный твердый остаток растворяли в 150 мл этилацетата, раствор дважды обрабатывали экстрагентом в виде 0,2N едкого натра, промывали водой, сушили над сульфатом магния, обрабатывали активированным углем и концентрировали до объема около 50 мл. В этилацет добавляли гексан, выпавший осадок выделяли и сушили с получением 0,9 г твердого кристаллического требуемого продукта с температурой плавления 145-148°C.

Анализ (%):

Вычислено: С 67,3; Н 6,7; N 14,7;

Найдено: С 67,2; Н 6,6; N 14,6;

#### Пример 95

1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метоксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксид

Для получения 5,7 г требуемого 5N оксида общим способом по примеру 47 6,6 г (23 мМоль)  $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметил-2-метоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанола из примера 94 обрабатывали надуксусной кислотой. Для получения аналитической пробы с температурой плавления 175-197°C часть, полученного целевого продукта перекристаллизовывали из этилацетата.

Анализ (%):

Вычислено: С 63,8; Н 6,4; N 14,0;

Найдено: С 63,8; Н 6,4; N 13,8.

#### Пример 96

4-амино- $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметил-2-метоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

Для получения 2,4 г твердого целевого продукта с температурой плавления 204-207°C общим способом по примеру 51 аминировали 4,7 г (16 мМоль) 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метоксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксида из примера 95.

Анализ (%):

Вычислено: С 64,0; Н 6,7; N 18,6;

Найдено: С 64,1; Н 6,8; N 18,6.

#### Пример 97

$\alpha$ ,  $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

Для получения 53,6 г сероватого твердого сырого продукта общим способом по примеру 91 46,2 г (0,20 моля) 3-амино-4-(2-гидрокси-2-метилпропиламин)хинолина обрабатывали 62,5 г (0,6 моля) этоксиуксусной кислоты. Для получения 3,6 г бесцветного чистого продукта с температурой плавления 117-120°C часть целевого продукта перекристаллизовывали из толуола.

Анализ (%):

Вычислено: С 68,2; Н 7,1; N 14,0;

Найдено: С 68,5; Н 7,1; N 14,0.

#### Пример 98

2-этоксиметил-1-(2-гидрокси-2-метоксипропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксид

Для получения 59,9 г твердого 5N оксида общим способом по примеру 47 окисляли надуксусной кислотой 59,9 г (0,2 моль)  $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанола из примера 97.

#### Пример 99

4-амино-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

Для получения 25,7 г сырого продукта в виде твердой фазы белого цвета общим способом по примеру 51 аминировали 30 г (0,095 моль) 2-этоксиметил-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксида из примера 98. Порцию (20,3 г) сырого продукта суспендировали в 125 мл метанола и добавляли в суспензию 60 мл дихлорметана. Полученный раствор обрабатывали активированным углем и фильтровали. Для удаления дихлорметана и уменьшения суммарного объема фильтрат частично упаривали и охлаждали до комнатной температуры, отделяли выпавший осадок, промывали его метанолом и сушили, получая 12,1 г требуемого продукта в виде бесцветных кристаллов с температурой плавления 190-193°C.

Анализ (%):

Вычислено: С 65,0; Н 7,1; N 17,8;

Найдено: С 64,8; Н 7,1; N 17,9.

#### Пример 100

4-хлор-  $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

2,0 г (7,5 мМоль) 3-амино-2-хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропиламин)хинолина соединяли с 80 мл ацетонитрила и в смесь добавляли 0,92 г (7,5 мМоль) этоксикацетилхлорида. Примерно через пять минут образовывался желтый осадок. Добавляли 0,1 г пара-толуолсульфаниловой кислоты и нагревали реакционную смесь при перегонке с обратным холодильником примерно 120 часов, в течение которых она сохраняла гомогенность. Затем смесь охлаждали и под вакуумом удаляли ацетонитрил. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали разбавленным гидроксидом аммония. Водную фазу экстрагировали (3x25мл) дихлорметаном. Органические фазы соединяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением 2,6 г темно-желтого твердого сырого продукта, после перекристаллизации которого из третбутилметилового эфира получали 1,8 г целевого продукта. Структура подтверждена ЯМР-спектроскопией.

**Пример 101**

4-амино- $\alpha$ , $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

1,0 г (3 мМоль) 4-хлор- $\alpha$ , $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанола по примеру 100 и 30 мл 7% раствора аммиака в метаноле выдерживали в стальном сосуде при 150-160°C под давлением в течение 6 часов. Затем сосуд охлаждали до температуры ниже комнатной, реакционный раствор удаляли, обрабатывали раствором едкого кали в метаноле, частично упаривали и разбавляли водой. Осадок отделяли, промывали водой и сушили. Полученные 0,7 г твёрдого сырого продукта перекристаллизовывали из смеси этилацетата и метанола и получали бесцветный твёрдый продукт.

**Пример 102**

2-метоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин

Для получения 4,4 г этого продукта в виде твёрдой фазы общим способом по примеру 91 на 4,0 г (16 мМоль) 3-амино-4-(фенилметиламино)-хинолина обрабатывали 3,7 мл метоксиуксусной кислоты. Структура подтверждена ЯМР-спектроскопией.

**Пример 103**

2-метоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксид

Для получения 3,0 г этого продукта в виде твёрдой фазы общим способом по примеру 47 окисляли 4,4 г (14,5 мМоль) 2-метоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолина из примера 102.

**Пример 104**

2-метоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин

Для получения 2,0 г этого продукта в виде твёрдой фазы с температурой плавления 202-204°C общим способом по примеру 51 аминировали 3 г (9 мМоль) 2-метоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксида из примера 103.

Анализ (%):

$$100 - \left[ \frac{\sum \text{max количество поражений группы, подвергнутой лечению} \times 100}{\sum \text{max количество поражений контрольной группы}} \right]$$

**Индукция интерферона**

Через 24 часа после введения начальной дозы испытуемого соединения у трех анестезированных метоксифлураном морских свинок из каждой опытной группы брали кровь пункцией сердца, отстаивали её до свёртывания при комнатной температуре, центрифугировали при малой скорости, отбирали сыворотку и сохраняли её при -70°C до проведения анализа. Уровни интерферона в сыворотке морских свинок определяли в стандартной микротитровой пробе, используя преобразованные клетки морской свинки (ATCC, CRL - лимфоцит 1405). Пробы интерферона исследовали в микротитрационных планшетах на 96 лунок. Сливающиеся монослои преобразованных клеток морских свинок обрабатывали разведениями сыворотки морской свинки, выполненными со средой 199 (GIBCO, Grand Island, NY). Клеточные и сыво-

Вычислено: C 71,7; H 5,7; N 17,8;

Найдено: C 71,4; H 5,7; N 17,4.

**ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ И ИНДУКЦИЯ ИНТЕРФЕРОНА У МОРСКИХ СВИНОК**

Описанные ниже методы испытаний демонстрируют способность соединений согласно изобретению снижать количество и опасность поражений, развивающихся у морских свинок, зараженных вирусом обыкновенного герпеса типа II, а также индуцировать биосинтез интерферона у морских свинок.

Самок морской свинки Хартли (Hartley) массой 200-250 г анестезировали метоксифлураном (methoxyflurane), выпускаемым Pitman-Moore, Inc., Washington Crossing, NJ товарный знак METAFANETM. Затем влажную область свинок протирали сухим ватным тампоном и интравлагалищно заражали их ватными тампонами, пропитанными суспензией штамма 333 вируса простого герпеса типа II в разведении 10х3 на мл. Морских свинок распределяли на две: опытную и контрольную (для лечения известными средствами) - группы по 7 особей. Соединения согласно изобретению разводили в воде, содержащей 5%; Tween 80 (полиоксиэтилен сорбитан/моноолеат, выпускаемый Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI). Морским свинкам давали соединение внутрь один раз в день в течение четырех последующих дней через 24 часа после заражения.

**Противовирусная активность**

Противовирусную активность оценивали сравнением развития поражения у морских свинок, которых лечили соединением согласно изобретению и известным средством. Внешние поражения определяли через 4, 7, 8 и 9 дней после заражения, используя следующую шкалу: 0 - отсутствие поражения, 1 - краснота и опухание, 2 - несколько небольших пузырьков, 3 - некоторое количество больших пузырьков, 4 - большие язвы с некрозом и 5 - паралич. Процент снижения поражений подсчитывался следующим образом:

роточные разведения инкубировали при 37°C в течение ночи. На следующий день среду и сыворотку удаляли и в каждую лунку добавляли приблизительно 10 единиц менговируса (Mengovirus), способного к образованию негативной колонии на плотной среде. Контрольные планшеты содержали лунки без сыворотки морских свинок (вирус-положительный контроль) и лунки без вируса (вирус-отрицательный контроль). Клетки и вирусы инкубировали в течение 2-3 дней при 37°C и затем определяли вирусный цитоплазматический эффект окрашиванием 0,05 % кристаллическим фиолетом с последующими спектроскопическими измерениями поглощения. Титр интерферона в сыворотке выражали в виде единиц/мл. Эта величина обратная наибольшему разведению, которое защищает клетки от вируса. Результаты показаны в нижеприведенной таблице.

Противовирусная активность и индукция интерферона у морских свинок

Соединение по примеру	Доза, мг/кг	% снижения поражений	Эталон эталоны/мМ
9	2	37 %	266
10	0,5	29 %	не проводилось
11	1	100 %	> 12,800
11	0,5	100 %	> 12,800
11	0,1	50 %	не проводилось
12	2	100 %	> 12,800
12	0,5	82 %	> 12,800
13	2	67 %	не проводилось
20	2	100 %	не проводилось

Эти результаты показывают, что испытанные соединения согласно изобретению снижают поражения вирусом простого герпеса типа II морских свинок. Испытанные соединения демонстрируют также способность индуцировать биосинтез интерферона у морских свинок.

#### ИНДУКЦИЯ ИНТЕРФЕРОНА- $\alpha$ В КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

Описанные ниже методы испытаний демонстрируют способность соединений согласно изобретению индуцировать биосинтез интерферона- $\alpha$  в клетках человека. Для оценки индукции интерферона- $\alpha$  соединениями согласно изобретению использовали клеточную систему крови человека *in vitro*. Оценки основаны на биоаналитическом определении интерферона, выделенного в культуральную среду.

Получение клеток крови для культивирования.

Цельную кровь отбирали из вены под вакуумом в пробирки EDTA. Мононуклеары периферической крови (МПК) получали с помощью LeucoPrep Brand Cell Separation Tubes, выпускаемых Beckton Dickinson, и культивировали в среде RPMI 1640, выпускаемой GIBCO, Grand Island, NY и содержащей 25 мМ HEPES (2-гидроксиметилпиперазин-N'-2-этансульфокислоту), L-глутамин с добавлением 1 % раствора пенициллина и стрептомицина и 10 % аутологичной сыворотки. Можно использовать и цельную кровь, разведенную 1:10 средой RPMI 1640, также содержащей 25 мМ HEPES и L-глутамин с 1 % раствором пенициллина и стрептомицина. Порции по 200 мл разбавленной цельной крови или МПК в среде помещали в культуральные планшеты на 96 лунок с плоским дном MicroTest TM III.

Получение рабочих растворов

Соединения растворяли в воде, этаноле или диметилтиониле, затем разбавляли дистиллированной водой, 0,01N гидроксидом натрия или 0,01N соляной кислотой. (Выбор растворителя зависел от химических характеристик испытуемого соединения). Вначале соединения испытывали при концентрации приблизительно от 0,1 мкМ/мл до 5 мкМ/мл. Соединения, демонстрирующие индукцию при концентрации 0,5 мкМ/мл, затем испытывали в пределах 0,01 мкМ/мл - 5,0 мкМ/мл.

Инкубация

Раствор испытуемого соединения помещали в объеме, меньшем или равном 50 мкМ, в лунки, содержащие 200 мкМ МПК в среде или разбавленной цельной крови. Растворитель и/или среду добавляли в контрольные, т.е. не содержащие испытуемое соединение лунки, для доведения окончательного объема в каждой лунке до 250 мкМ.

Планшеты покрывали пластиковыми крышками, осторожно встряхивали и затем инкубировали в течение 24 часов при 37°C в атмосфере 5 % углекислого ангидрида.

Сепарация

После инкубации планшеты покрывали пленкой PARAFILM TM и центрифугировали 15 минут при 4°C и скорости 1000 об/мин в центрифуге Damon IEC Model CRU-5000. Среду (приблизительно 175 мкМ) удаляли из 4-8 лунок и разливали в 2 мл стерильные с охлаждением пробирки. Перед проведением анализа образцы выдерживали при -70°C.

Анализ / подсчет интерферона

Интерферон определяли биоанализом с использованием клеток A549 рака легких человека, зараженных вирусом энцефаломиокардита. Детальное описание метода приведено в "Automated Bioassay of Interferons in Micro-test Plates". *Biotechnology*, June/July 78, 1983 (G.L.Brennen, L.H.Kronenberg). Краткое описание метода сводится к следующему: растворы интерферона и клетки A549 инкубируют при 37°C в течение 12-24 часов и заражают прививочным материалом вируса энцефаломиокардита. Инфицированные клетки дополнительно инкубируют при 37°C и затем количественно определяют вирусный цитопатический эффект окрашиванием и последующими спектрофотометрическими измерениями поглощения. Результаты выражены в виде эталонных единиц интерферона- $\alpha$  на мл на основании величины, полученной для стандарта MN-1-IF методом "шахматного анализа" относительно античеловеческого интерферона (бета) кролика и античеловеческого интерферона (альфа) козы с использованием клеточных монослоев, зараженных вирусом энцефаломиокардита. В основном весь интерферон был идентифицирован как интерферон- $\alpha$ . Результаты приведены в нижеследующей таблице, прочерки в которой указывают на то, что соединение с данной дозой концентрацией не испытывалось. Результаты, отмеченные знаком "<", указывают на то, что интерферон не определялся в количествах, превышающих нижний предел погрешности анализа. Эти результаты показывают, что испытанные соединения согласно изобретению индуцируют биосинтез интерферона в цельной крови человека и/или МПК на определенных уровнях и в широком диапазоне дозовых концентраций.

Индукция интерферона- $\alpha$  в клетках человека

Соединение из примера	$\alpha$ -эталонные единицы (мл) Дозовая концентрация (мг/мл)						Тип клетки
	0,01	0,05	0,10	0,50	1,0	5,0	
9	<1,8	16	140	750	750	750	МПК
10	-	-	<1,5	98	120	120	кровь
10	<1,3	28	140	750	750	190	МПК
11	-	-	330	330	250	140	кровь
11	330	330	570	570	570	570	МПК
12	-	-	<1,8	37	140	330	кровь
13	-	-	<1,9	10	10	4	МПК
15	-	-	<1,8	250	430	750	МПК
20	-	-	85	440	250	190	кровь
20	<1,8	190	190	1000	1000	1000	МПК
23	-	-	<1,8	<1,8	84	250	кровь
27	<4	24	3300	550	370	490	МПК
29	-	-	<5,4	440	1000	580	МПК
30	-	-	<4	<4	<4	72	МПК
31	<4	18	2500	370	280	370	МПК
34	<4	<4	1800	550	180	200	МПК
37	-	-	<4	2500	2500	210	МПК
40	-	-	680	230	210	210	МПК
44	-	-	3000	430	430	760	МПК
48	-	-	3100	840	330	1300	МПК
51	-	-	<5	<5	1000	330	МПК
55	-	-	<4	1500	1500	490	МПК
60	-	-	1700	430	570	570	МПК
61	-	-	64	1300	330	330	МПК
62	-	-	<5	<5	31	760	МПК
66	-	-	<5	<5	1000	1000	МПК
69	<6,4	6,4	1000	680	390	900	МПК
72	-	-	200	210	220	420	МПК
77	<6,3	6,3	2800	390	250	280	МПК
81	-	-	1100	2200	480	1100	МПК
85	-	-	86	100	220	230	МПК
90	6,4	640	3000	640	420	580	МПК
93	-	-	850	280	300	300	МПК
96	<6,4	44	1200	460	1000	900	МПК
99	28	316	280	790	790	630	МПК
104	<2,7	<2,7	310	180	140	310	МПК

## ИНДУКЦИЯ ИНТЕРФЕРОНА У МЫШЕЙ

Описанные ниже методы испытаний демонстрируют способность соединений согласно изобретению индуцировать биосинтез интерферона у мышей.

Для каждого дозового уровня трём группам неоплодававших самок CFW весом 23-25 г (в каждой группе по три мыши) давали внутрь соединения. Через час у первой группы брали пробы крови, которые затем разливали и центрифугировали. Из центрифуги удаляли сыворотку, делили ее на две порции, помещали в пробирки с охлаждением и до анализа содержали при температуре - 70°C.

Через два часа процедуру повторяли, со второй группой мышей и через 4 часа - с третьей.

## Анализ/подсчет интерферона

Образцы исследовали, как описано выше в связи с анализом индукции интерферона в клетках человека.

Результаты показаны в нижеследующей таблице как  $\alpha/\beta$ -эталонные единицы/мл на основании величины, которая получена для стандарта MN-I-IF для мышей.

Результаты в таблицах, отмеченные знаком "<" возле определенного числа, указывают на то, что интерферон не определялся в количествах, превышающих нижний предел погрешности анализа.

## Индукция интерферона у мышей

Соединение из приме- ра	Доза, мг/кг	Эталонные единицы (мп)		
		1 час	2 часа	4 часа
9	30	2900	5000	4
9	10	330	740	≤ 47
9	3	≤ 47	≤ 47	<47
9	1	<47	<47	<47
10	10	<120	<120	600
10	3	<120	<120	<120
10	1	<120	<120	<120
10	0,3	<120	<120	<120
11	30	850	2500	40
11	10	1100	2500	280
11	3	490	1900	30
11	1	280	1100	71
12	30	850	5800	40
12	10	850	850	40
12	3	54	40	<18
12	1	94	160	<18
13	10	700	1200	400
13	3	230	400	130
13	1	130	530	≤ 100
13	0,3	<59	≤ 130	<59
15	10	270	3100	270
15	3	<120	270	<120
15	1	<120	<120	<120
15	0,3	<120	<120	<120
20	30	2200	8700	320
20	10	2200	5000	100
20	3	970	1200	140
20	1	140	560	<47
23	30	1200	1200	140
27	10	130	690	<45
27	3	<59	230	<45
27	1	<45	<45	<45
27	0,3	<45	<45	<45
29	10	<45	<45	<45
29	3	<45	<45	<45
29	1	<45	<45	<45
29	0,3	<45	<45	>45
30	10	<120	600	<120
30	3	<120	<120	<120
30	1	<120	<120	<120
30	0,3	<120	<120	<120
31	10	960	5000	550
31	3	420	420	320
31	1	<61	140	≤ 61
31	0,3	<61	<61	<61
34	10	1100	1100	180
34	3	420	420	140
34	1	140	320	≤ 61
34	0,3	≤ 61	≤ 61	≤ 61
37	10	270	≤ 270	≤ 270
37	3	<120	<120	<120
37	1	<120	<120	<120
37	0,3	<120	<120	<120
60	10	870	3400	1100
60	3	380	870	290
60	1	290	1500	120
60	0,3	120	870	≤ 56
61	10	290	1100	160
61	3	290	500	120
61	1	120	220	97
61	0,3	<56	<56	<56

Соединение из приме- ра	Доза, мг/кг	Эталонные единицы (мг)		
		1 час	2 часа	4 часа
62	10	380	1100	380
62	3	220	870	180
62	1	<56	97	<56
62	0,3	<56	<56	<56
66	10	1100	2800	380
66	3	<74	<120	<56
66	1	<56	<56	<56
66	0,3	<56	<56	<56
40	10	1600	1600	170
40	3	990	1100	210
40	1	450	450	110
40	0,3	450	200	<29
44	10	1800	1600	790
44	3	1000	1500	<280
44	1	990	<280	<280
44	0,3	570	510	260
48	10	2000	2000	540
48	3	1800	1600	510
48	1	790	940	<280
48	0,3	<280	<280	<280
69	10	1000	1000	≤ 340
69	3	≤ 270	≤ 150	<150
69	1	<150	<150	<150
69	0,3	<150	<150	<150
85	10	2200	5700	570
85	3	1500	4300	430
85	1	980	3900	≤ 330
85	0,3	670	670	<250
90	10	750	3500	≤ 140
90	3	≤ 130	570	≤ 74
90	1	<74	<74	<74
90	0,3	<74	<74	<74
93	10	2100	2900	630
93	3	1300	1300	260
93	1	660	1500	340
93	0,3	400	380	≤ 150
96	10	2900	4700	350
96	3	3000	10000	960
96	1	3200	5000	1100
96	0,3	2900	3400	620
99	10	2500	4600	220
99	3	1600	750	220
99	1	2200	5100	460
99	0,3	1600	3500	390
104	10	3400	4500	≤ 660
104	3	≤ 660	2200	<380
104	1	780	780	380
104	0,3	<380	<380	<380



**Предотвращение опухолей MC-26 у мышей**  
Описанные ниже методы испытаний демонстрируют способность соединений согласно изобретению предотвращать рост опухоли у мышей

В день 0 самкам мышей CDF1 вводили суспензию опухолевых клеток MC-26 в разведении  $4 \times 10^5$  в объеме 0,2 мл физиологического раствора на мышь. Мыши погибали через 14 дней. Легкие удаляли и фиксировали в MARF (24 % этанола, 10 % формалина, 2 % уксусной кислоты в воде), после чего выставляли 30 минут. Отделяли доли и подсчитывали колонии. В каждой опытной группе было 5 мышей проводили сравнения с контрольными группами. Мышам из опытных групп на 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13 и 14 день давали внутрь суспензию соединения (10 мг/кг) в воде (10 мл/кг).

Мышам из контрольных групп давали физиологический раствор (10 мл/кг) на 3, 4, 5, 6 и 7 день в воду (10 мл/кг) на 10, 11, 12, 13 и 14 день.

Результаты показаны в нижеследующей таблице.

**Предотвращение опухолей MC-26 у мышей**

Соединение по примеру	Количество колоний
11	204±28
12	149±21
31	221±37
34	196±20
37	123±31
Контроль	385±31

В день 0 самкам мышей CDF1 вводили *in vitro* суспензию в разведении  $1 \times 10^5$  опухолевых клеток MC-26 в объеме 0,2 мл физиологического раствора на мышь. Мыши погибали через 21 день. Легкие удаляли и фиксировали с помощью WARF, после чего выставляли 30 минут. Отделяли доли и подсчитывали колонии. В каждой опытной и в контрольной группе имелось 10 мышей.

Мышам из контрольной группы давали внутрь воду (10 мл/кг) на 0, 1, 2, 3 и 4 дни. Четыре мыши из этой группы погибли до 21 дня.

Мышам из первой опытной группы давали внутрь суспензию соединения по примеру 99 (1 мг/кг) в воде (10 мл/кг) на 0, 1, 2, 3 и 4 день. Одна мышь из этой группы погибла до 21 дня.

Мышам из второй опытной группы давали внутрь суспензию соединения по примеру 99 (3 мг/кг) в воде (10 мл/кг) на 0, 1, 2, 3 и 4 день. Все мыши из этой опытной группы дожили до 21 дня.

Результаты показаны в нижеследующей таблице.

**Предотвращение опухолей MC-26 у мышей**

Лечение	N	Количество колоний
3 мг/кг	10	17±3
1 мг/кг	9	29±4
Контроль	6	55±11

Эти результаты показывают, что испытанные соединения предотвращают образование опухоли MC-26 у мышей.

**Косвенное определение противовирусной активности**

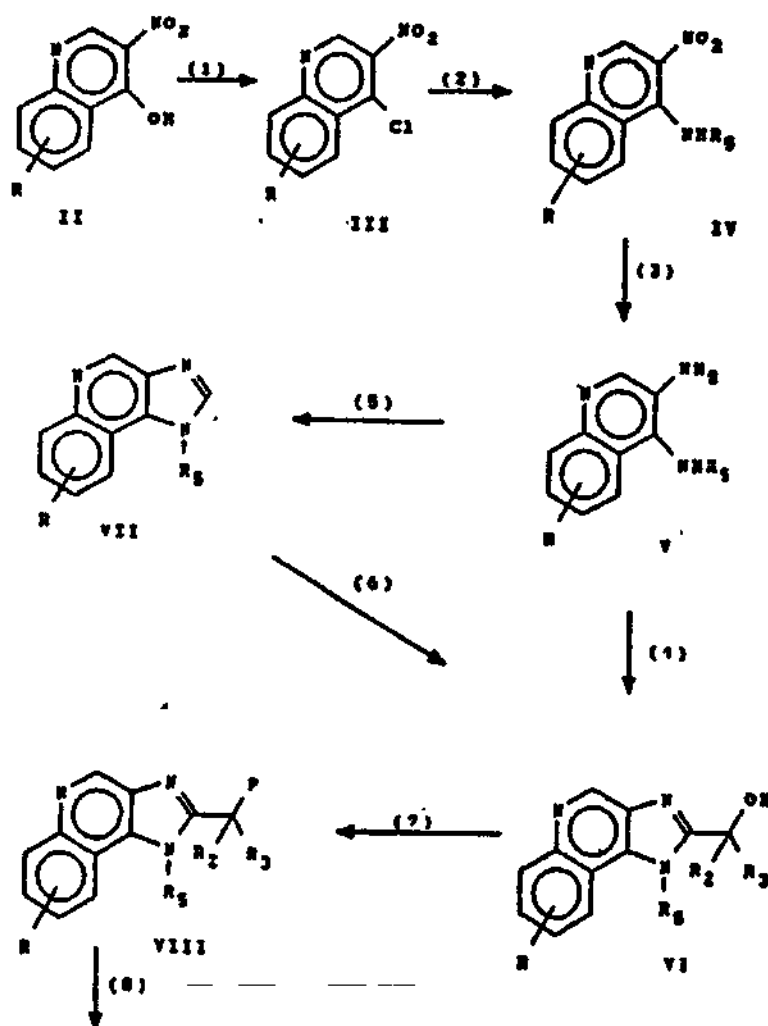
Описанный ниже метод испытаний демонстрирует способность соединений согласно изобретению предотвращать прогрессирование вирусной инфекции.

Цельную кровь отсасывают из вены под вакуумом в пробирки EDTA. МПК изолируют с помощью раствора Ficoll-Paque, выпускаемого Pharmacia LKB Biotechnology Inc., Piscataway, NJ. МПК промывают фосфатным буферным физиологическим раствором, затем разбавляют средой RPMI/640, GIBCO, выпускаемой Grand Island, NY для получения конечного разведения  $2,5 \times 10^5$  клеток/мл. Порции по 1 мл МПК в среде помещают в 15 мл полипропиленовые пробирки. В каждую пробирку добавляют 100 мкМ порцию аутологичной сыворотки. Испытуемое соединение растворено в диметилсульфоксида, затем разбавлено средой RPMI. Раствор испытуемого соединения добавляют в пробирки, содержащие МПК, до получения конечных концентраций 0,1 мкМ/мл - 10 мкМ/мл. В контрольные пробирки испытуемое соединение не помещают. Затем пробирки инкубируют при 37°C в течение 24 часов в атмосфере углекислого ангидрида. После инкубации пробирки 5 мин центрифугируют при 400 g. Супернатант удаляют. МПК помещают в 100 мкМ среды RPMI 1640 и затем заражают 50 % дозами вируса везикулярного стоматита (VSC) 100 мл, содержащими 10 культуры ткани. Затем пробирки инкубируют при 37°C в течение 30 минут для адсорбции вируса. В каждую пробирку добавляют 1 мл среды RPMI 1640 и пробирки инкубируют 48 часов при 37°C. Трубки замораживают и дают возможность оттаять для растворения клеток. Для удаления клеточного дебриса пробирки центрифугируют при 400 g в течение 5 мин, после чего исследуют супернатант с помощью последовательных десятикратных разведений на Веро-клетках в титрационных микропланшетах на 96 лунок. Перед количественным определением вирусного цитопатического эффекта инфицированные клетки инкубируют 24 часа при 37°C. Вирусный цитопатический эффект определяют путем окрашивания 0,05 % кристаллическим виопетом. Полученные результаты свидетельствуют о подавлении VSC, они определены в виде  $\log_{10}$  (контрольный урожай VSC/экспериментальный урожай VSC). Результаты показаны в нижеследующей таблице, прочерки в которой указывают на то, что соединения с данной дозой концентрации не испытывали. Контрольные пробирки имели величину 0.

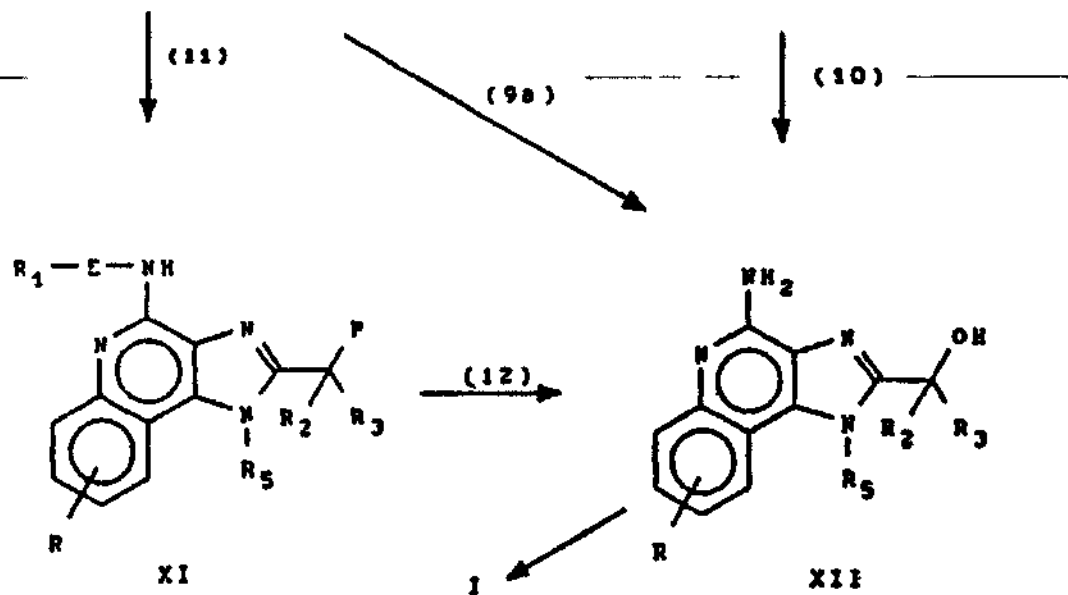
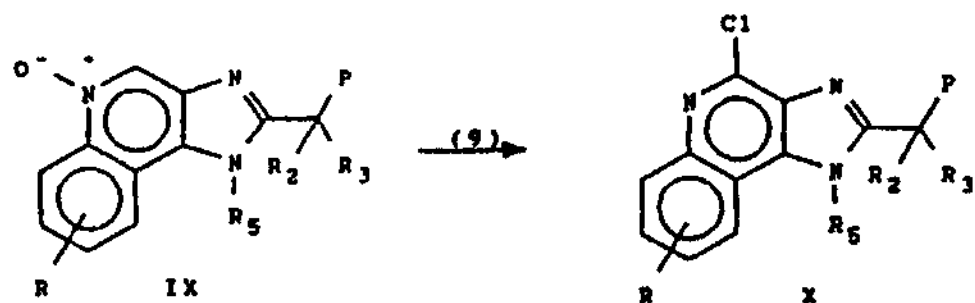
Противовирусная активность Предотвращения ВВС Дозовая концентрация (мг/мл)					
Соединение из полимера	10	5	1,0	0,5	0,1
15	5	5	6	—	—
27	—	—	4	3	4
31	6	5	5	—	—
40	6	7	7	—	—
44	—	—	7	4	3
51	—	—	5	1	0
61	—	—	5	7	5
66	—	—	3	2	2
72	—	—	5	5	5
77	—	—	5	5	3
81	—	—	5	4	5
85	—	—	5	5	5
90	—	—	5	4	5
93	—	—	5	5	0
96	—	—	5	5	6
99	—	—	5	5	5

Эти результаты показывают, что испытанные соединения эффективны против ВВС.

#### Схема реакции



## Схема реакции (продолжение)



Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3-72-89 (03122) 2-57-03



100

100

100

100

100

100

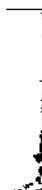
100

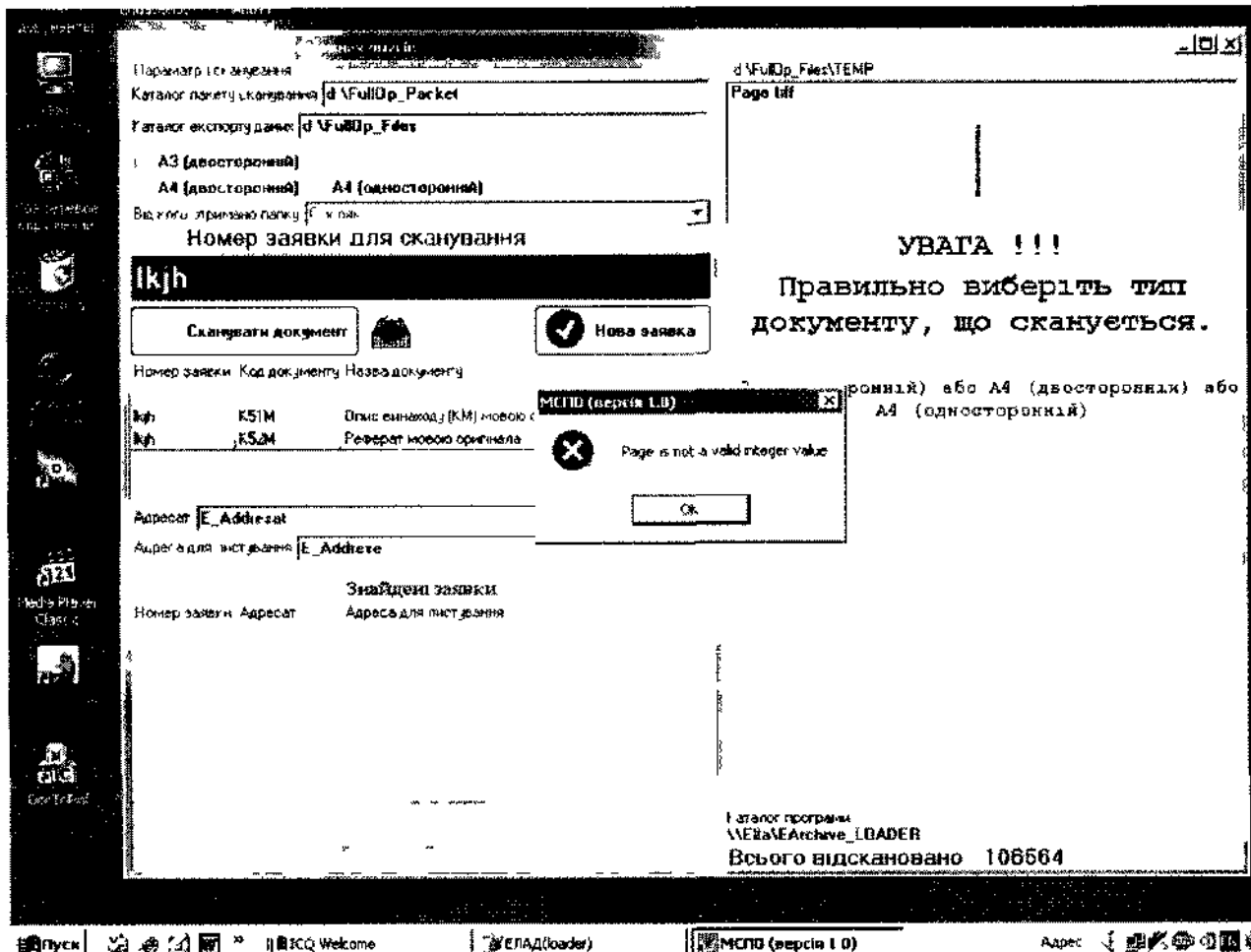
100

100

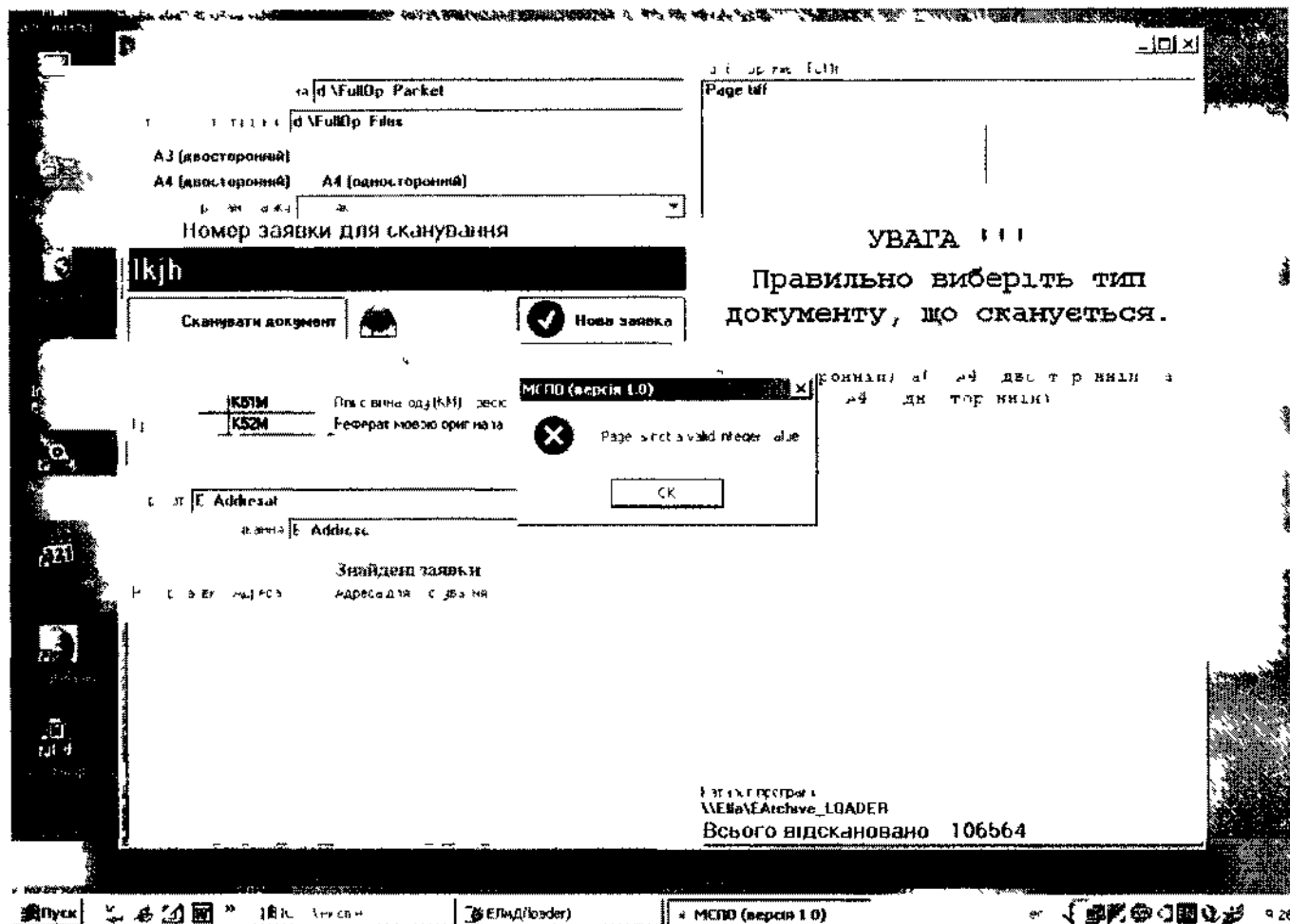
100

100















УКРАЇНА

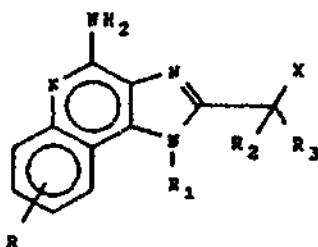
(19) UA (11) 32546 (13) C2

(51) 7 C07D471/04, A61K31/435

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 1,2-ЗАМІЩЕНІ 1Н-ІМІДАЗО[4,5-С]ХІНОЛІН-4-АМІНИ, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЇХ СИНТЕЗУ, АНТИ-ВІРУСНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ ССАВЦІВ, СПОСІБ ІНДУКУВАННЯ БІОСИНТЕЗУ ІНТЕРФЕРОНУ У ССАВЦІВ, СПОСІБ УПОВІЛЬНЕННЯ РОСТУ БЛАСТОМ

- (21) 94020490  
(22) 20.02.1992  
(24) 15.02.2001  
(31) 662926, 687326  
(32) 01.03.1991, 18.04.1991  
(33) US, US  
(86) PCT/US92/01305, 20.02.1992  
(46) 15.02.2001, Бюл. № 1, 2001 р.  
(72) Герстер Джон Ф. (US), Крукс Штефен Л. (US),  
Ліндстром Кайл Дж. (US)  
(73) МІННЕСОТА МАЙНІНГ ЕНД МЕН'ЮФЕКЧУ-  
РІНГ КОМПАНІ (US)  
(56) EP, 0145340, 19.06.1985.  
(57) 1. 1,2-замещённые 1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-  
4-амины общей формулы



в которой R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и
- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода,
  - гидроксialкила с числом атомов углерода от одного до шести;
  - алкоксialкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;
  - ацилоксialкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов уг-

лерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- бензила,
- (фенил)этила и
- фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и
- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
  - алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и
  - галогена;

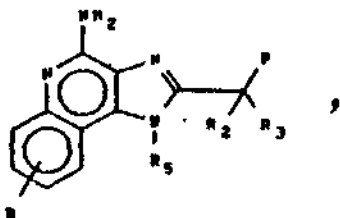
X выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- алкоксialкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- галоидалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- гидроксialкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- алкаламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- амина,
- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксialкил с числом атомов углерода от одного до четырех,
- азиды,

C2  
(13)32546  
(11)UA  
(19)

- хлора,
- гидроксиль,
- 1-морфолина,
- 1-пирролидина и
- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех, и
- R выбран из группы, состоящей из:
  - водорода,
  - алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
  - галогена и
  - алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, применяемые как анти-вирусные препараты или стимуляторы продукции интерферона, или антибластные препараты.
- 2. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины по п.1, отличающиеся тем, что R<sub>1</sub> содержит от двух до десяти атомов углерода.
- 3. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины по п.1, отличающиеся тем, что R<sub>1</sub> содержит от двух до восьми атомов углерода.
- 4. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины по п.1, отличающиеся тем, что R<sub>1</sub> - 2-гидрокси-2-метилпропил, или 2-метилпропил.
- 5. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины по п.1, отличающиеся тем, что R<sub>1</sub> - бензил.
- 6. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины по п.1, отличающиеся тем, что R<sub>1</sub> - алкоксилалкил, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от двух до шести атомов углерода.
- 7. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины по п.1, отличающиеся тем, что R<sub>1</sub> - метоксиэтил или 3-метоксипропил.
- 8. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины по п.1, отличающиеся тем, что X - азидо-, этокси-, гидрокси-, 1-морфолино- или метилтиогруппа.
- 9. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины по п.1, отличающиеся тем, что R - водород.
- 10. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины по п.1, отличающиеся тем, что R<sub>2</sub> - водород и R<sub>3</sub> - 4-хлорфенил.
- 11. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины по п.1, отличающиеся тем, что R<sub>2</sub> - водород и R<sub>3</sub> - метил.
- 12. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины по п.1, отличающиеся тем, что R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> - метил.
- 13. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины по п.1, отличающиеся тем, что R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> - водород.
- 14. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины по п.1, отличающиеся тем, что R<sub>2</sub> - водород, а R<sub>3</sub> - n-бутил.
- 15. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины по п.1, отличающиеся тем, что R<sub>2</sub> - водород, а R<sub>3</sub> - фенил.
- 16. 1,2-замещенный 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амин по п.1, отличающийся тем, что выбран из группы, состоящей из:
  - N-ацетил-4-амино-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-метиламина,

- 4-амино-7-хлор-α,α-диметил-2-этоксиметил-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-1-этанола,
- 4-амино-α-(4-хлорфенил)-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-2-метанола,
- 4-амино-α,α-диметил-2-гидроксиметил-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-1-этанола,
- 4-амино-α,α-диметил-2-метоксиметил-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-1-этанола,
- 4-амино-α,α-диметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-2-метанола,
- 4-амино-N-гидроксиэтил-N-метил-1-фенилметил-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-2-метаноламин гемигидрата,
- 4-амино-α-метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-2-этанола,
- 4-амино-α-метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-2-метанола,
- 4-амино-1-(2-метилпропил)-α-фенил-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-2-метанола,
- 2-азидметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 2-хлорметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амин гидрохлорида,
- 2-этоксиметил-1-(3-метоксипропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 2-этоксиметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 2-этоксиметил-1-фенилметил-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 2-(α-метоксибензил)-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 1-(2-метоксиэтил)-2-метоксиметил-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 2-(2-метоксиэтил)-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 2-(1-метоксиэтил)-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амин,
- 2-метоксиметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 2-метоксиметил-1-фенилметил-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 2-(1-метоксипентил)-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 2-(2-метоксипропил)-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 1-(2-метилпропил)-2-морфолинметил-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 1-(2-метилпропил)-2-пирролидинметил-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 2-метилтиометил-1-фенилметил-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 2-морфолинметил-1-фенилметил-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 2-{1-(1-морфолин)пентил}-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амина,
- 17. 1,2-замещенный 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амин по п.1, отличающийся тем, что выбран из группы:
  - 4-амино-α-бутил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-2-метанола,
  - 4-амино-α,α-диметил-2-этоксиметил-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-1-этанола, и
  - 4-амино-1-фенилметил-1H-имидазо[4,5-с] хинолин-2-метанола.
- 18. 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины общей формулы:



в которой  $R_5$  выбран из группы, состоящей из:

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и  
- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

-- циклоалкила, содержащего от трёх до шести атомов углерода, и

-- циклоалкила, содержащего от трёх до шести атомов углерода, и замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырёх атомов углерода;

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырёх атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырёх, или бензоилоксигруппой и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- бензила,

- (фенил)этила и

- фенила,

причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель выборочно замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

$R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- фенила и

- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и

- галогена;

$R$  выбран из группы, состоящей из:

- алканойлоксигруппы,

- алканойлоксиалкила, в котором алкильная группа содержит от одного до четырёх атомов углерода, и

- арилоксигруппы; и

$R$  выбран из группы, состоящей из:

- водорода,

- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- галогена и

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,

применяемые как противовирусные препараты или стимуляторы продукции интерферона, или антибактериальные препараты.

19. 1, 2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п.18, отличающиеся тем, что  $R_5$  содержит от двух до десяти атомов углерода.

20. 1, 2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_5$  содержит от двух до восьми атомов углерода.

21. 1, 2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_5$  - 2-метилпропил.

22. 1, 2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_5$  - бензил.

23. 1, 2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п.18, отличающиеся тем, что  $R_5$  - алкоксиалкил, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырёх атомов углерода и алкил содержит от одного до шести атомов углерода.

24. 1, 2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п.18, отличающиеся тем, что  $R_5$  - метоксизтил, или 3-метоксипропил.

25. 1, 2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п.18, отличающиеся тем, что  $P$  - ацетокси- или бензоилоксигруппа.

26. 1,2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п.18, отличающиеся тем, что  $R$  - водород.

27. 1, 2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_2$  - водород и  $R_3$  - 4-хлорфенил.

28. 1, 2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_2$  - водород и  $R_3$  - метил.

29. 1, 2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_2$  и  $R_3$  - метил.

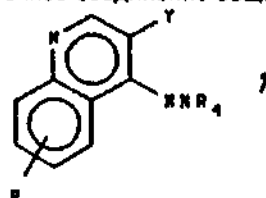
30. 1, 2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_2$  и  $R_3$  - водород.

31. 1, 2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_2$  - водород и  $R_3$  - n-бутил.

32. 1, 2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п. 18, отличающиеся тем, что  $R_2$  - водород и  $R_3$  - фенил.

33. 1, 2-замещённые 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амины по п.18, отличающиеся тем, что выбраны из группы: 4-амино- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин- 2-метилацетат и 4-амино- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-2-этилацетат.

34. Промежуточное соединение общей формулы:



в которой  $Y$  - нитрогруппа или аминогруппа;

$R_4$  - алкоксиалкил, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырёх атомов углерода, а ал-

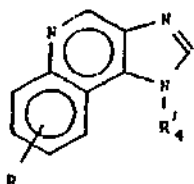
кильная группа содержит от двух до шести атомов углерода, и

R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкоксила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- галогена и
- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода.

35. Промежуточное соединение по п.34, отличающееся тем, что  $R_4$  - метоксиэтил, или 3-метоксипропил.

36. Промежуточные соединения общей формулы:



где  $R_4'$  - алкоксиалкил, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода, а алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода; и

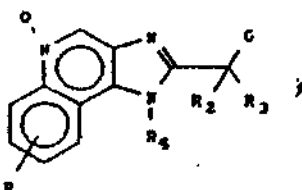
R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкоксила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- галогена и
- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода.

37. Промежуточные соединения по п.36, отличающиеся тем, что  $R_4'$  - метоксиэтил или 3-метоксипропил.

38. Промежуточные соединения по п.36, отличающиеся тем, что R - водород.

39. Промежуточные соединения общей формулы:



в которых  $R_5$  выбран из группы, состоящей из:

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода и замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

-- циклоалкила, содержащим от трёх до шести атомов углерода, и

-- циклоалкила, содержащим от трёх до шести атомов углерода и замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода;

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода, а алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензойлоксигруппой

пой и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- бензила,
- (фенил)этила и
- фенила,

причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель выборочно замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

$R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и

- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и
- галогена;

G выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода;

- азиды,

- хлора,

-1-морфолина,

- 1-пирролидина и

- алкилтиогруппы, с числом атомов углерода от одного до четырех,

- алканойлоксигруппы,

- алканойлоксиалкила, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода, и

- арилоксигруппы,

при условии, что если G - алкиламид, то  $R_5$  - алкоксиалкил; и

R выбран из группы, состоящей из:

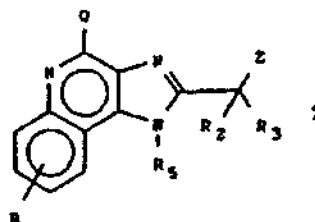
- водорода,

- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- галогена и

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода.

40. Промежуточные соединения общей формулы:



в которых  $R_2$  выбран из группы, состоящей из

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода и замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из
- циклоалкила, содержащего от трёх до шести атомов углерода, и
- циклоалкила, содержащего от трёх до шести атомов углерода и замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода,
- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода, а алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;
- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканоилоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода,
- бензила,
- (фенил)этила и
- фенила,

причем указанный бензил, (фенил)этил или фениловый заместитель выборочно замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галогена, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

$R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из группы, состоящей из

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и
- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и
- галогена;

$Z$  выбран из группы, состоящей из

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- гидроксиалкила, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- оксоалкила с числом атомов углерода от двух до четырех,
- алканоилоксиалкила, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- замещенного амина, в котором заместитель - алкил, или гидроксиалкил с числом атомов углерода от одного до четырех,
- азиды,

- хлора,
- 1-морфолина,
- 1-пирролидина и
- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех,
- гидроксигруппы,
- алканоилоксигруппы и
- арилоксигруппы,

$Q$  выбран из группы, состоящей из:

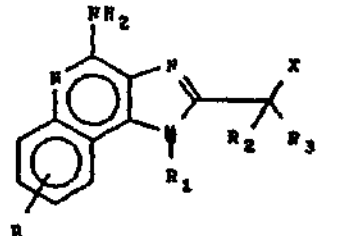
- водорода,
- хлора и
- $R_1$ -E-NH-группы, в которой
- $R_1$  - органическая группа, существенно инертная к N-оксидам хинолина, и
- E - гидролитически активная функциональная группа,

при условии, что если  $Q$  есть  $R_1$ -E-NH-группа, то Z не является гидроксигруппой, замещенным амином или гидроксиалкилом, как определено выше, и при том дополнительном условии, что если  $Q$  - водород, или хлор и Z - алкиламид, или гидроксиалкил, то  $R_2$ -алкоксиалкил, и

R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- галогена и
- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода.

41. Антивирусная фармацевтическая композиция, содержащая антивирусный препарат типа 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-аминов и фармацевтически подходящий носитель, отличающаяся тем, что в качестве антивирусного препарата она содержит по меньшей мере один из 1,2-замещенных 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-аминов общей формулы:



в которой  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и
- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и
- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода,
- гидроксиалкила с числом атомов углерода от одного до шести,
- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода,

- бензила,

- (фенил)этила и

- фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода,

$R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из группы, состоящей из

- водорода,

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- фенила и

- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из

-- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

-- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и

-- галогена,

$X$  выбран из группы, состоящей из

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- галоидалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- гидроксиалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- амина,

- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксиалкил с числом атомов углерода от одного до четырех,

- азиды,

- хлора,

- гидроксила,

- 1-морфолина,

- 1-пирролидина и

- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех, и

$R$  выбран из группы, состоящей из

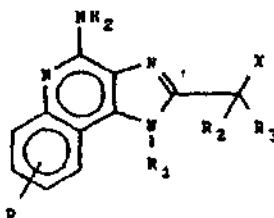
- водорода,

- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- галогена и

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода, или их фармацевтически переносимая кислота соль в качестве добавки, в количестве, достаточном по меньшей мере для замедления развития вирусной инфекции

42 Способ лечения инфицированных вирусом млекопитающих, включающий введение антивирусного препарата на основе 1Н-имидазо [4,5-с]-хинолин-4-аминов, отличающийся тем, что в качестве антивирусного препарата вводят по меньшей мере один из 1,2-замещенных 1Н-имидазо [4,5-с] хинолин-4-аминов, общей формулы 1,2-замещенные 1Н-имидазо [4,5-с] хинолин-4-амины, общей формулы



в которой  $R_1$  выбран из группы, состоящей из

- водорода,

- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и

- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из

-- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и

-- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода,

- гидроксиалкила с числом атомов углерода от одного до шести,

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода,

- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода,

- бензила,

- (фенил)этила и

- фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода,

$R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из группы, состоящей из

- водорода,

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- фенила и

- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из

-- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

-- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и

-- галогена,

X выбран из группы, состоящей из

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- галоидалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- гидроксисалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- амина,

- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксисалкил с числом атомов углерода от одного до четырех,

- азиды,

- хлора,

- гидроксиды,

- 1-морфолина,

- 1-пирролидина и

- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех; и

R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,

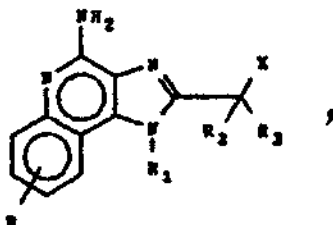
- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- галогена и

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода, или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, в количестве, достаточном по меньшей мере для замедления развития вирусной инфекции.

43. Способ по п.42, отличающийся тем, что по меньшей мере один из 1,2-замещенных 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-аминов вводят для лечения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса типа II.

44. Способ индуцирования биосинтеза интерферона у млекопитающих, включающий введение стимулятора типа 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-аминов, отличающийся тем, что в качестве стимулятора биосинтеза интерферона вводят по меньшей мере один из 1,2-замещенных 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-аминов, общей формулы:



в которой R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:

- водорода,

- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и

- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

-- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и

-- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,

- гидроксисалкила с числом атомов углерода от одного до шести,

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензойлоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- бензила,

- (фенил)этила и

- фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- фенила и

- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

-- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

-- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и

-- галогена;

X выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- галоидалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- гидроксисалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- амина,

- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксисалкил с числом атомов углерода от одного до четырех,

- азиды,

- хлора,

- гидроксиды,

- 1-морфолина,

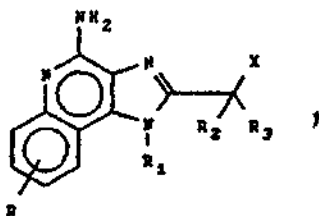
- 1-пирролидина и

- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех; и

R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
  - алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
  - галогена и
  - алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, в количестве, достаточном по меньшей мере для инициирования указанного биосинтеза

45 Способ замедления роста blastom, основанный на введении препарата, обладающего противоопухолевой активностью, отличающийся тем, что в качестве препарата указанного типа вводят по меньшей мере один из 1,2-замещенных 1H-имидазо [4,5-с] хинолин-4-аминов общей формулы 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амины общей формулы



в которой R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и
- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- гидроксипалкила с числом атомов углерода от одного до шести,
- алкоксипалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;
- ацилоксипалкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;
- бензила,
- (фенил)этила и
- фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично

замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галогена, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и
- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
  - алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и
  - галогена;

X выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- алкоксипалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- галоидалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- гидроксипалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- алкаламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- амина,
- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксипалкил с числом атомов углерода от одного до четырех,
- азиды,
- хлора,
- гидроксиды,
- 1-морфолина,
- 1-пирролидина и
- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех; и

R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
  - алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
  - галогена и
  - алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, в количестве, достаточном для замедления развития blastom.

Предлагаемая группа взаимосвязанных изобретений непосредственно относится к качест-

венному составу биологически активных 1,2-замещенных 1H-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-аминов,



которые могут быть использованы в качестве противовирусных препаратов, стимуляторов продукции интерферона и антибластомных препаратов, к промежуточным соединениям для синтеза указанных аминов и косвенно затрагивает лекарственные формы на основе упомянутых аминов и способы их терапевтического применения.

В первом достоверном сообщении об 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолиновой циклической системе Backman et al. (J.Org.Chem. 15, 1278-1284, 1950) описан синтез 1-(6-метокси-8-хинолинил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина для возможного применения в качестве противомалярийного средства.

Затем сообщалось о синтезе различных замещенных 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолинов. Например, в публикации Jain et al. (J.Med.Chem. 11, 87-92, 1968) описан синтез 1-[2-(4-пиперидилэтил)]1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина как возможного противосудорожного и сердечнососудистого средства.

Кроме того, имеются сообщения о ряде 2-оксоимидазо[4,5-с]-хинолинов Baganov et al. (Chem.Abs.85, 94362, 1976) и о некоторых 2-оксоимидазо[4,5-с]-хинолинах Berepny et al. (J. Heteroc. Chem., 18, 1537-1540, 1981).

В патенте США 4 698 348 описаны 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолины, применяемые в качестве бронхоспазмолитиков, такие как 4-замещенные 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолины, в которых 4-заместителем служат, в том числе, водород, хлор, алкилам или диалкилам, и 2-заместителем - гидроксильный, аминоалкил или алканамидоалкил. В этом же патенте описаны промежуточные соединения 3-амино- и 3-нитрохинолин, 4-замещенные гидроксильным, амино или циклогексилалкилам, и промежуточные соединения 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-N-оксида, 2-замещенные, в частности, гидроксильным, аминоалкилом или алканамидоалкилом.

Некоторые 1-замещенные алкилом, гидроксильным, ацилоксиалкилом, фенилом, фенилэтилом или замещенным фенилэтилом и 2-замещенные водородом, алкилом, фенилом или замещенным фенилом, фенилэтилом или фенолом 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амины описаны в патенте США 4689338 как обладающие противовирусной активностью и пригодные для индуцирования биосинтеза интерферона. Другие противовирусные 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амины, алкилзамещенные в положении 1, описаны в патенте США 4929624.

Из того же источника известны:

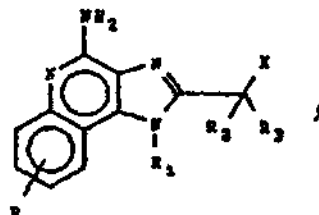
антивирусная фармацевтическая композиция, содержащая противовирусный препарат типа 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин, и подходящий фармацевтический носитель, способ лечения инфицированных вирусом млекопитающих, включающий, введение противовирусного препарата на основе 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин, способ индуцирования биосинтеза интерферона у млекопитающих, включающий введение стимулятора такого биосинтеза в виде противовирусного препарата типа 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин.

И, наконец, широко известны способы замедления роста бластом, основанные на введении препаратов, обладающих противоопухолевой активностью.

При этом список промежуточных соединений для синтеза указанных аминов весьма ограничен, лечебное назначение аминов ограничено, возможности создания лекарственных форм на их основе раскрыты только на уровне водных растворов для инъекций, а способы их терапевтического использования только упомянуты, хотя возможности синтеза биологически активных 1,2-замещенных 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-аминов, равно как и возможности синтеза более близких к целевым продуктам промежуточных соединений, создания на основе таких аминов новых лекарственных форм и отыскания новых вариантов их лечебного назначения, еще далеко не исчерпаны.

Поэтому в основу изобретения положена задача, во-первых, путем пополнения и уточнения списка заместителей создать такие 1,2-замещенные 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амины, которые были бы более активны как противовирусные препараты и стимуляторы продукции интерферона и обладали бы антибластомным действием, во-вторых, выявить наиболее приемлемые для синтеза таких аминов промежуточные соединения, в-третьих, путем уточнения условий сочетаний с фармакологическими носителями и условий практического использования создать такие антивирусные фармацевтические композиции, а также способы лечения инфицированных вирусом млекопитающих, способ индуцирования биосинтеза интерферона у млекопитающих и способ замедления роста бластом, которые обеспечивали бы наиболее полное проявление указанной активности упомянутыми аминами.

Поставленная задача решается тем, что 1, 2-замещенные 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амины имеют общую формулу



в которой R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и
- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода,
  - гидроксильным алкилом с числом атомов углерода от одного до шести;
  - алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензойлоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- бензила,
- (фенил)атила и

- фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и
- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
  - алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и
  - галогена;

X выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- алкоксиалкила, в котором группа алкоксигруппы содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- галоидалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- гидроксикалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- алкаламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- амина,
- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксикалкил с числом атомов углерода от одного до четырех,
- азиды,
- хлора,
- гидроксила,
- 1-морфолина,
- 1-пирролидина и
- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех; и

R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- галогена и
- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,

или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, применяемые как противовирусные препараты, или стимуляторы продукции интерферона или антибластные препараты.

При использовании конкретных соединений, соответствующих описанной общей формуле, обеспечивается как противовирусная, в частности, основанная на индуцировании синтеза интерферонов, так и впервые выявленная антибластная активность.

Рекомендуется, чтобы в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине R<sub>1</sub> содержал от двух до десяти атомов углерода.

Возможно, чтобы в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине R<sub>1</sub> содержал от двух до восьми атомов углерода.

Целесообразно, чтобы в 4, 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине R<sub>1</sub> представлял собой 2-гидрокси-2-метилпропил, или 2-метилпропил.

Предпочтительно, чтобы в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине R<sub>1</sub> представлял собой бензил.

В 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине R<sub>1</sub> может представлять собой алкоксиалкил, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от двух до шести атомов углерода.

Также возможно, чтобы в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине R<sub>1</sub> представлял собой метоксиэтил или 3-метоксипропил.

1,2-замещенный 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин может также содержать X, представляющий собой азидо-, этокси-, гидрокси-, 1-морфолино- или метилтиогруппу.

Кроме того, в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине R может представлять собой водород.

Предлагается, чтобы в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине R<sub>2</sub> представлял собой водород и R<sub>3</sub> - 4-хлорфенил.

В 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине R<sub>2</sub> может представлять собой водород, а R<sub>3</sub> - метил.

Возможно, чтобы в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> представлял собой метил.

Также в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> может представлять собой водород.

Кроме того, в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине R<sub>2</sub> - водород, а R<sub>3</sub> - n-бутил.

Целесообразно, чтобы в 1,2-замещенном 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине R<sub>2</sub> являлся водородом, а R<sub>3</sub> - фенилом.

Предлагается, чтобы 1,2-замещенный 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин, был выбран из группы, состоящей из:

- N-ацетил-4-амино-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метиламина,
- 4-амино-7-хлор- $\alpha,\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-1-этанол,
- 4-амино- $\alpha$ -(4-хлорфенил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола,
- 4-амино- $\alpha,\alpha$ -диметил-2-гидроксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-1-этанол,
- 4-амино- $\alpha,\alpha$ -диметил-2-метоксиметил-1Н-имидазо [4,5-с]-хинолин-1-этанол,

4-амино- $\alpha,\alpha$ -диметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-2-метанол,

4-амино-N-гидроксиэтил-N-метил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-2-метанол гемигидрата,

2-амино- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-2-этанол,

4-амино- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-2-метанол,

4-амино-1-(2-метилпропил)- $\alpha$ -фенил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-2-метанол,

2-азидметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

2-хлорметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амингидрохлорида,

2-этоксиметил-1-(3-метоксипропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

2-этоксиметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

2-этоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

2-( $\alpha$ -метоксibenзил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

1-(2-метоксиэтил)-2-метоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

2-(2-метоксиэтил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

2-(1-метоксиэтил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

2-метоксиметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

2-метоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

2-(1-метоксипентил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

2-(2-метоксипропил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

1-(2-метилпропил)-2-морфолиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

1-(2-метилпропил)-2-пирролидинметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

2-метилтиометил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

2-морфолиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин,

2-[1-(1-морфолин)пентил]-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин.

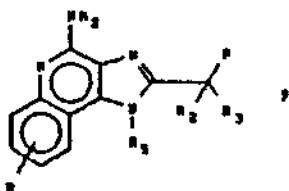
Предпочтительно, чтобы 1,2-замещенный 1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин был выбран из группы:

4-амино- $\alpha$ -бутил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-2-метанол,

4-амино- $\alpha,\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол, и

4-амино-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-2-метанол.

Поставленная задача решается также тем, что 1,2-замещенные 1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амины общей формулы:



в которой  $R_5$  выбран из группы, состоящей из:

алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и

- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

-- циклоалкила, содержащего от трёх до шести атомов углерода, и

-- циклоалкила, содержащего от трёх до шести атомов углерода, и замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырёх атомов углерода;

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырёх атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырёх, или бензоилоксигруппой и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- бензила,

- (фенил)этила и

- фенила,

причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель выборочно замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

$R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- фенила и

- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

-- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и

-- галогена;

$R$  выбран из группы, состоящей из:

- алканойлоксигруппы,

- алканойлоксиалкила, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода, и

- арилоксигруппы; и

$R$  выбран из группы, состоящей из:

- водорода,

- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- галогена и

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,

применяемые как антивирусные препараты, или стимуляторы продукции интерферона или антиластомные препараты.

Рекомендуется, чтобы в 1,2-замещённом 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_5$  содержал от двух до десяти атомов углерода

Предлагается, чтобы в 1,2-замещённом 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_5$  содержал от двух до восьми атомов углерода

Возможно, чтобы в 1,2-замещённом 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_5$  представлял собой 2-метилпропил.

Кроме того, в 1,2-замещённом 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_5$  может представлять собой бензил.

В 1,2-замещённом 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_5$  может представлять собой также алкоксиалкил, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырёх атомов углерода.

Целесообразно, чтобы в 1,2-замещённом 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_5$  представлял собой метоксиэтил, или 3-метоксипропил.

В 1,2-замещённом 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R$  может представлять собой ацетокси-, или бензоилоксигруппу.

1,2-замещённый 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин может содержать, представляющий собой водород.

1,2-замещённый 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин может содержать  $R_2$ , представляющий собой водород, и  $R_3$ , представляющий собой 4-хлорфенил.

1,2-замещённый 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин может содержать  $R_2$ , представляющий собой водород, и  $R_3$ , представляющий собой метил.

Рекомендуется, чтобы в 1,2-замещённом 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_2$  и  $R_3$  представляют собой метил.

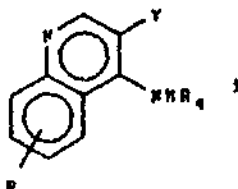
Возможно, чтобы в 1,2-замещённом 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_2$  и  $R_3$  представляют собой водород.

В 1,2-замещённом 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_2$  представляет собой водород, а  $R_3$  представляет собой *n*-бутил.

Также в 1,2-замещённом 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амине  $R_2$  может представлять собой водород, а  $R_3$  может представлять собой фенил.

1,2-замещённый 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин может быть выбран из группы: 4-амино- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилацетат и 4-амино- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-этилацетат.

Поставленная задача решается также тем, что промежуточное соединение может иметь общую формулу:



в которой Y - нитрогруппа, или аминогруппа;

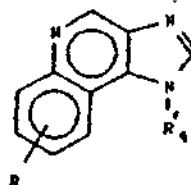
$R_4$  - алкоксиалкил, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырёх атомов углерода, а алкильная группа содержит от двух до шести атомов углерода; и

$R$  выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкоксила с нормальной или разветвлённой цепью, содержащей от одного до четырёх атомов углерода,
- галогена и
- алкила с нормальной или разветвлённой цепью, содержащего от одного до четырёх атомов углерода.

Рекомендуется, чтобы  $R_4$  представлял собой метоксиэтил, или 3-метоксипропил.

Поставленная задача решается также тем, что промежуточное соединение имеет общую формулу:



в которой  $R_4$  - алкоксиалкил, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырёх атомов углерода, а алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода; и

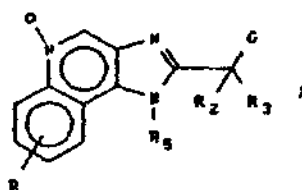
$R$  выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкоксила с нормальной или разветвлённой цепью, содержащей от одного до четырёх атомов углерода,
- галогена и
- алкила с нормальной или разветвлённой цепью, содержащего от одного до четырёх атомов углерода.

Рекомендуется, чтобы  $R_4$  представлял собой метоксиэтил или 3-метоксипропил.

Возможно, чтобы  $R$  представлял собой водород.

Поставленная задача решается также тем, что промежуточное соединение имеет общую формулу:



в котором  $R_5$  выбран из группы, состоящей из:

- алкила с нормальной или разветвлённой цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода и замещённого алкилом с нормальной или разветвлённой цепью, содержащей от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

- циклоалкила, содержащего от трёх до шести атомов углерода, и
- циклоалкила, содержащего от трёх до шести атомов углерода и замещённого алкилом с нормальной или разветвлённой цепью, содержащим от одного до четырёх углерода;

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырёх атомов углерода, а алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканоилоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- бензила,
- (фенил)этила и
- фенила,

причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель выборочно замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода.

$R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и
- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
  - алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и
  - галогена;

$G$  выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода.

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода;
- азида,
- хлора,
- 1-морфолина,
- 1-пирролидина и
- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех,

- алканоилоксигруппы,
- алканоилоксиалкила, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода, и

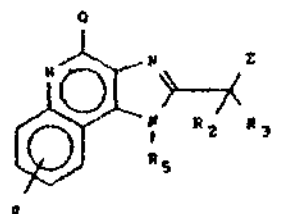
- ароилоксигруппы

при условии, что если  $G$  - алкиламид, то  $R_5$  - алкоксиалкил и

$R$  выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- галогена и
- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода.

Поставленная задача решается также тем, что промежуточное соединение имеет общую формулу:



в которой  $R_5$  выбран из группы, состоящей из:

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода и замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

- циклоалкила, содержащего от трёх до шести атомов углерода, и

- циклоалкила, содержащего от трёх до шести атомов углерода и замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода;

- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырёх атомов углерода, а алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- ацилоксиалкила, в котором ацилоксигруппа является алканоилоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- бензила,
- (фенил)этила и
- фенила,

причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель выборочно замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода:

$R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из группы, состоящей из

- водорода,
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и
- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
  - алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и
  - галогена;

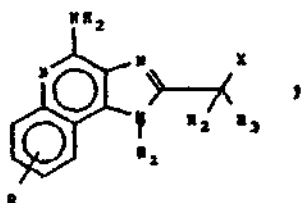
$Z$  выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- алкоксиалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- гидроксипалкила, содержащего от одного до четырех атомов углерода,  
 - оксоалкила с числом атомов углерода от двух до четырех,  
 - алканойлоксиалкила, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода, и  
 - алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,  
 - замещенного амина, в котором заместитель - алкил, или гидроксипалкил с числом атомов углерода от одного до четырех,  
 - азиды,  
 - хлора,  
 - 1-морфолина,  
 - 1-пирролидина и  
 - алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех,  
 - гидроксигруппы,  
 - алканойлоксигруппы и  
 - арилоксигруппы;  
 Q выбран из группы, состоящей из,  
 - водорода,  
 - хлора и  
 - R<sub>1</sub>-E-NH-группы, в которой:  
 -- R<sub>1</sub> - органическая группа, существенно инертная к N-оксидам хинолина, и  
 -- E - гидролитически активная функциональная группа,  
 при условии, что если Q есть R<sub>1</sub>-E-NH-группа, то Z не является гидроксигруппой, замещенным амином или гидроксипалкилом, как определено выше, и при том дополнительном условии, что если Q - водород, или хлор и Z - алкиламид, или гидроксипалкил, то R<sub>5</sub> алкоксипалкил: и

R выбран из группы, состоящей из:  
 - водорода,  
 - алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,  
 - галогена и  
 - алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода.

Поставленная задача решается также тем, что в известной антивирусной фармацевтической композиции, содержащей антивирусный препарат типа 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-аминов и фармацевтически подходящий носитель, согласно изобретению, в качестве антивирусного препарата она содержит по меньшей мере один из 1,2-замещенных 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-аминов общей формулы:



в которой R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:

- водорода,  
 - алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и

- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из  
 -- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и  
 -- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода,  
 - гидроксипалкила с числом атомов углерода от одного до шести,  
 - алкоксипалкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;  
 - ацилоксипалкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;  
 - бензила,  
 - (фенил)этила и  
 - фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,  
 - алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,  
 - фенила и  
 - замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:  
 -- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,  
 -- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и  
 -- галогена;

X выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,  
 - алкоксипалкила, в котором группа алкоксигруппы содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,  
 - галоидалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,  
 - гидроксипалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,  
 - алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,  
 - амина,  
 - замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксипалкил с числом атомов углерода от одного до четырех,  
 - азиды,  
 - хлора,  
 - гидроксиды,

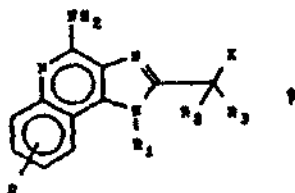
- 1-морфолина,
- 1-пирролидина и
- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех; и

R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- галогена и
- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,

или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, в количестве, достаточном по меньшей мере для замедления развития вирусной инфекции.

Поставленная задача решается также тем, что в способе лечения инфицированных вирусом млекопитающих, включающий введение антивирусного препарата на основе 1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-аминов, согласно изобретению, в качестве антивирусного препарата вводят по меньшей мере один из 1,2-замещенных 1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-аминов, общей формулы 1,2-замещенные 1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амины общей формулы:



в которой R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и
- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода,
  - гидроксialкила с числом атомов углерода от одного до шести;
  - алкоксialкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;
  - ацилоксialкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензоилоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;
  - бензила,
  - (фенил)этила и
  - фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбран-

ными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных гр'пп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода.

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и
- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
  - алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и
  - галогена;

X выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- алкоксialкила, в котором группа алкоксигруппы содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- галоидалкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- гидроксialкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,
- амина,
- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксialкил с числом атомов углерода от одного до четырех,

- азиды,
- хлора,
- гидроксиль,
- 1-морфолина,
- 1-пирролидина и

- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех; и

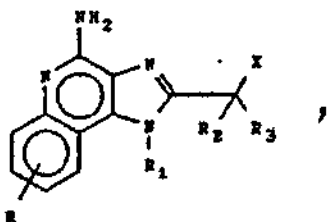
R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,
- галогена и
- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,
- или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, в количестве, достаточном по меньшей мере для замедления развития вирусной инфекции.

Рекомендуется, чтобы по меньшей мере один из 1,2-замещенных 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-аминов вводить для лечения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса типа II.

Поставленная задача решается также тем, что в способе индуцирования биосинтеза интерферона у млекопитающих, включающий введение стимулятора типа 1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-аминов, согласно изобретению, в качестве стимулятора биосинтеза интерферона вводят по мень-

шей мере один из 1,2-замещенных 1H-имидазо[4,5-c]-хинолин-4-аминов, общей формулы:



в которой R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и
- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и
  - циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода,
  - гидроксильного алкила с числом атомов углерода от одного до шести;
  - алкоксильного алкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;
  - ацилоксильного алкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензойлоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;
  - бензила,
  - (фенил)этила и
  - фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
- фенила и
- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:
  - алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,
  - алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и
  - галогена;
- X выбран из группы, состоящей из:
  - алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- алкоксильного алкила, в котором группа алкоксигруппы содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- галоидального алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- гидроксильного алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- амина,

- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксильный алкил с числом атомов углерода от одного до четырех,

- азиды,

- хлора,

- гидроксильного,

- 1-морфолина,

- 1-пирролидина и

- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех; и

R выбран из группы, состоящей из:

- водорода,

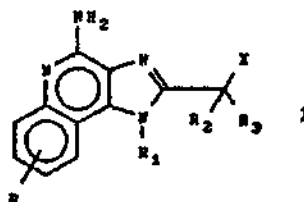
- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- галогена и

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода.

или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, в количестве, достаточном по меньшей мере для инициирования указанного биосинтеза.

Поставленная задача решается также тем, что в способе замедления роста пластом, основанном на введении препарата, обладающего противоопухолевой активностью, согласно изобретению, в качестве препарата указанного типа вводят по меньшей мере один из 1,2-замещенных 1H-имидазо-[4,5-c]-хинолин-4-аминов общей формулы: 1,2-замещенные 1H-имидазо[4,5-c]-хинолин-4-амины общей формулы



в которой R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:

- водорода,
- алкила с нормальной и разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, и

- замещенного алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

-- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, и

-- циклоалкила, содержащего от трех до шести атомов углерода, замещенного алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до четырех атомов углерода,



- гидроксильного алкила с числом атомов углерода от одного до шести,

- алкоксильного алкила, в котором алкоксигруппа содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- ацилоксильного алкила, в котором ацилоксигруппа является алканойлоксигруппой с числом атомов углерода от двух до четырех, или бензойлоксигруппой, и алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода;

- бензила,

- (фенил)этила и

- фенила, причем указанный бензил-, (фенил)этил- или фениловый заместитель частично замещен по бензольному кольцу одной или двумя функциональными группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила с числом атомов углерода от одного до четырех, алкоксигруппы с числом атомов от одного до четырех, и галоида, при условии, что, если указанное бензольное кольцо замещено двумя из указанных групп, то обе группы содержат не более шести атомов углерода;

$R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из группы, состоящей из:

- водорода,

- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- фенила и

- замещенного фенила, в котором заместитель выбран из группы, состоящей из:

-- алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

-- алкоксигруппы с числом атомов углерода от одного до четырех и

-- галогена;

$X$  выбран из группы, состоящей из:

- алкоксигруппы, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- алкоксильного алкила, в котором группа алкоксигруппы содержит от одного до четырех атомов углерода и алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- галоидального алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- гидроксильного алкила с числом атомов углерода от одного до четырех,

- алкиламида, в котором алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода,

- амина,

- замещенного амина, в котором заместителем является алкил или гидроксильный алкил с числом атомов углерода от одного до четырех,

- азиды,

- хлора,

- гидроксильного,

- 1-морфолина,

- 1-пирролидина и

- алкилтиогруппы с числом атомов углерода от одного до четырех; и

$R$  выбран из группы, состоящей из:

- водорода,

- алкоксигруппы с нормальной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода,

- галогена и

- алкила с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода,

или их фармацевтически переносимая кислая соль в качестве добавки, в количестве, достаточном для замедления развития бластомы;

Способ синтеза описанных соединений в общем случае заключается в следующем.

Способ синтеза описанных соединений в общем случае включает стадии, указанные в прилагаемой схеме, в формулах которой  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $X$  такие, как определено выше, и в которой  $P$  - блокирующая гидроксильная группа в алканойлокси- (например, ацетокси), или ароилокси- (например, бензилокси)группе, которая впоследствии может быть удалена, и  $R_5$  такой, как определено для  $R_1$ . Многие не содержащие гидроксильного алкила и водорода хинолины формулы (III) из схемы обычно известны (см. патент США 3700674 и источники, указанные в ссылках к нему), а те, которые неизвестны, можно получить известными способами, например, из 4-гидрокси-3-нитрохинолинов, как показано в стадии (1) первой части схемы. Эту стадию можно осуществить реакцией 4-гидрокси-3-нитрохинолина формулы (II) с хлорирующим агентом типа тионилхлорида или хлороксида фосфора предпочтительно в среде  $N,N$ -диметилформамида в присутствии метилхлорида и предпочтительно при нагреве. При использовании хлороксида фосфора его предпочтительный расход должен быть на уровне 1...2 моля на моль соединения формулы (II).

На стадии (2) хинолин формулы (IV) получают при нагревании реакцией хинолина формулы (III) с амином на основе  $R_5$  таким, как определено выше, в подходящем растворителе, например, воде, дихлорметане, или тетрагидрофуране. Стадии (1) и (2) можно объединить, не выделяя 3-нитро-4-хлорхинолин до его взаимодействия с амином на основе  $R_5$ . Подобная реакция указана в описании изобретения к патенту США 4689338 (примеры 134 и 188, стадия А).

Для получения соединения формулы (V) соединение формулы (IV) на стадии (3) восстанавливают предпочтительно на катализаторе типа платины на угле в аппарате Парра в инертном растворителе типа толуола или низшего алканол.

Для получения соединения формулы (VI) промежуточное соединение формулы (V) на стадии (4) вводят в реакцию:

либо с карбоновой кислотой формулы  $(HO)(R_2)(R_3)CO_2H$ ,

либо с триалкилортоэфиром формулы  $(HO)(R_2)(R_3)C-C(O\text{ алкил})_3$ , в которой алкил имеет нормальную или разветвленную цепь, содержащую от одного до приблизительно четырех атомов углерода, либо со смесью таких карбоновых кислот и триалкилортоэфира.

В любом случае реакцию проводят при нагреве, например, до приблизительно  $130^\circ C$  в присутствии предпочтительно карбоновой кислоты формулы  $(HO)(R_2)(R_3)CO_2H$ .

Еще один способ получения 2-замещенного имидазольного кольца показан на стадиях (5) и (6). Для получения промежуточного соединения формулы (VII) стадия (5) предусматривает реак-

цию, аналогичную описанной для стадии (4), но с использованием муравьиной кислоты или триакилпортоформата. Для получения промежуточного соединения формулы (VI) из промежуточного соединения формулы (VII) можно удалить протон сильным основанием (например, алкиллитием таким, как *n*-бутиллитий), а затем ввести в реакцию с кетоном формулы  $R_2-(CO)-R_3$ .

Стадия (7) предусматривает блокирование гидроксильной группы, в частности, удаляемой впоследствии блокирующей группой типа алканой-окси- (например, ацетокси-) или ароилокси- (например, бензоилокси-) группой. Когда гидроксильная группа находится в 1-положении, то ее также можно блокировать на стадии (7) и затем удалить ее или блокирующую группу, если возможны помехи последующим реакциям. Подходящие блокирующие группы и реакции их введения и удаления хорошо известны (патент США 4689338, примеры 115-123).

Стадия (8) предусматривает получение промежуточного соединения формулы (IX) окислением соединения формулы (VIII) обычными окислителями, способным давать N-оксиды, предпочтительно пероксикислотами и перекисью водорода и обычно с нагревом для ускорения.

На стадии (9) для получения хлорированного промежуточного соединения формулы (X) N-оксид формулы (IX) нагревают в присутствии подходящего хлорирующего средства, такого, как хлорсид фосфора.

Для получения соединения формулы (XII) (подвид формулы (I)) 4-хлоргруппу замещают 4-аминогруппой, удаляя блокирующую группу R. Аминирование проводят предпочтительно в присутствии гидроксида аммония или раствора аммиака в алканоле (предпочтительно, например, от 5 до 15% в метаноле) и предпочтительно при нагреве промежуточного соединения формулы (X) до 125...175°C под давлением в течение 6-24 часов в герметичном реакторе. Соединение формулы (XII) можно получить и на стадии (9a), которая предусматривает:

во-первых, ацилирование соединения (N-оксида) формулы (IX) подходящим средством типа алкил- или арилсульфохлоридов, например: метилсульфохлорида, бензолсульфохлорида, паратолуолсульфохлорида, из которых предпочтительны арилсульфохлориды и наиболее предпочтителен пара-толуолсульфохлорид;

во-вторых, аминирование полученного продукта в избытке аминирующего агента, в качестве которого могут быть использованы аммиак (например, в виде гидроксида аммония) и соли (карбонат, бикарбонат и фосфат) аммония, причём гидроксид аммония предпочтителен; и

в-третьих, выделение соединения формулы (XII).

Реакции стадии (9a) начинают растворением N-оксида формулы (IX) в инертном растворителе типа метилхлорида с последующим введением в раствор аминирующего и ацилирующего агентов. При введении ацилирующего агента предпочтительно охлаждение от примерно 0 до примерно 5°C. Нагрев или охлаждение можно использовать для регулирования скорости реакции. Кроме того, стадия (9a) предусматривает удаление

блокирующей группы R, как это описано выше для стадии (7).

Ещё один способ получения соединения формулы (XII) показан в стадиях (11) и (12).

Стадия (11) предусматривает взаимодействие N-оксида с изоцианатом, при котором изоцианатная группа присоединяется к "гидролитически активной функциональной группе", т.е. к любой группе, способной участвовать в нуклеофильном замещении (I) на стадии (12) по схеме реакций. Примером таких групп может служить карбонил  $-(C=O)-$ .

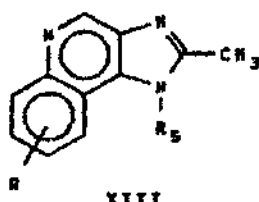
Особый класс изоцианатов включает соединения формулы  $R_1-E-NCO$ , в которой  $R_1$  есть органическая группа, существенно инертная к N-оксидам хинолина при условиях стадии (11), а E - гидролитически активная группа. Подходящие  $R_1$ -группы известны. Предпочтительно к ним относятся алкил-, арил- и их комбинации. Особо предпочтительные изоцианаты включают ароил (такие, как бензоилизоцианат). Реакции N-оксидов проводят в отсутствие воды добавлением изоцианатов в растворы N-оксидов в инертных растворителях, таких, как дихлорметан. Полученное при этом 4-замещённое соединение формулы (XI) можно выделить удалением растворителя.

Ступень (12) схемы реакции предусматривает гидролиз соединения формулы XI. Термин "гидролиз", используемый в настоящем описании, означает не только нуклеофильное замещение водой, но также замещение другими нуклеофильными соединениями. Такую реакцию можно проводить обычными известными способами, например, нагреванием в присутствии нуклеофильного растворителя, такого как вода или низший алканол, частично в присутствии катализатора, такого как гидроксид щелочного металла или низший алколят.

В ступенях (9a), (10) или (12) соединение, содержащее блокирующую группу, например, ацетокси, бензоилокси и тому подобное, деблокируют для получения соединения, содержащего гидроксильную группу. Гидроксил-содержащее соединение формулы I можно преобразовать или модифицировать известными способами для получения еще одного соединения формулы I. Например, в результате взаимодействия с хлористым тионом получается соединение формулы I, где X является хлором. При взаимодействии этого соединения с нуклеофильным соединением, таким как азид, 1-пирролидин, метантиол или морфолин, получается соединение формулы I, где X является соответственно азидом, 1-пирролидином, тиометилом или 1-морфолином. Восстановление соединения азидов дает соединение формулы I, в которой X является амином. Такое соединение амина можно ацилировать для образования соединения, в котором X является алкиламидом.

Некоторые соединения формулы I можно получить по аналогичной схеме реакции, в которой группу X вводят непосредственно в ступень (4), и в этом случае гидроксильные заместители будут пригодны для положения I при соответствующем использовании различных блокирующих и деблокирующих ступеней.

Заместители в положение 2 вводятся в результате реакции соединения формулы XIII



в которой R и R<sub>5</sub> - такие, как определено выше, с литирующим веществом, таким как литиевый диизопропиламид или n-бутиллитий, в полярном апротонном растворителе при литировании этого соединения на 2-метиловой группе. Затем проводят соответствующую реакцию литированного соединения с соответствующим реагентом, содержащим подвижную группу, которая способна замещаться литированной 2-метиловой группой для того, чтобы восстановить 2-метиловую группу, например хлорметилметилэфир или N-метокси-N-метилацетамид. Такие соединения можно затем использовать также, как и соединения формулы I.

Хотя не все соединения формулы I можно получить по приведенной схеме реакции, для получения соединений, отличающихся от описанных в примерах, специалисты могут легко применить известные схемы. Например, соединения, в которых R<sub>1</sub> является алкилом, можно получить, используя известные схемы или их модификации (патент США 4929624); соединения, в которых R<sub>1</sub> является водородом, можно получить, используя известные схемы или их модификации, описанные в одновременно рассматриваемой заявке 07/484.761 того же заявителя; в настоящем описании эти случаи приведены в качестве ссылок.

Еще одна схема синтеза, которую специалисты могут использовать для получения некоторых соединений согласно изобретению, приведена в патенте США 4988815, на который в настоящем описании делается ссылка. Кроме того, специалистам будет понятно, что изменение последовательности реакции и применение обычных материалов для этого позволит получить соединения согласно изобретению, которые нельзя получить с помощью описанной схемы.

Полученное соединение формулы I можно выделить обычными средствами (патент США 4 689 338), такими как, например, удалением растворителя и рекристаллизацией из соответствующего растворителя (например, N,N-диметилформамида) или смеси растворителя, либо путем растворения в соответствующем растворителе (таким, как метанол) и повторным осаждением путем добавления второго растворителя, в котором соединение нерастворимо.

Соединение формулы I можно использовать в качестве противовирусного средства самостоятельно или в виде фармацевтически переносимой кислой соли в качестве добавки, такой как гидроклорид, двухкислый сульфат, трикислый фосфат, азотная кислота, метансульфонат либо соль другой фармацевтически приемлемой кислоты. Фармацевтически переносимую кислотную соль в качестве добавки соединения формулы I можно получить в основном путем взаимодействия соединения с эквимольным количеством относительно сильной кислоты, предпочтительно неорганической

кислоты, например, соляной, серной, или фосфорной, либо органической кислоты, такой как метансульфокислота, в полярном растворителе. Выделение соли облегчается путем добавления растворителя, такого как простой диэтиловый эфир, в котором соль нерастворима.

Соединение согласно изобретению позволяет разработать рецептуры для различных способов введения в фармацевтически переносимом носителе, таком как вода или полиэтиленгликоль, наряду с соответствующими адъювантами, восприимчивыми средствами, и т.д. Отдельные рецептуры легко выбираются специалистами. Подходящие рецептуры для местного применения включают кремы, мази и т.д. Рецептуры обычно содержат менее 10 мас.% соединения формулы I; предпочтительно, примерно 0,1-5 мас.%.

У млекопитающих соединения формулы I проявляет противовирусную активность. Вследствие этого, их можно использовать для контроля вирусных инфекций. Например, соединение формулы I можно использовать в качестве средства для контроля инфекций у млекопитающих, вызванных вирусом простого герпеса типа II. Соединение формулы I можно также использовать для лечения герпесной инфекции путем орального, местного или внутривенного введения.

Ряд соединений формулы I при испытаниях проявили способность индуцировать биосинтез интерферона в клетках человека и у мышей. Кроме того, ряд соединений формулы I при испытаниях проявили способность подавлять опухоли у мышей. Методы испытаний и результаты изложены ниже. Из этих результатов следует, что по меньшей мере некоторые соединения согласно изобретению можно использовать для лечения других болезней, таких как ревматоидный артрит, новообразования, экзема, гепатит В, псориаз, рассеянный склероз, тромбоцитемия, рак, например, базально-клеточная карцинома, а также других опухолевых заболеваний.

В следующих примерах все реакции проводились при перемешивании в атмосфере сухого азота, если не указано особо.

Особые материалы и их количества, указанные в примере, равно как и другие условия и детали, не следует истолковывать как ограничивающие изобретения.

#### Пример 1

1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]-хинолин-2-метанол

3-нитро-4-(2-метилпропиламино)-хинолин (36,8 г; 0,15 моль) добавляли в смесь этилацетата (300 мл), 5 % РТС (приблизительно 1 г) и сульфата магния (30 г). Смесь гидрировали при начальном давлении приблизительно 34,8 кПа. После завершения гидрирования твердые частицы отфильтровывали и этилацетат выпаривали. Полученный промежуточный диамин смешивали с гликолевой кислотой (26,9 г; 0,35 моль), и смесь нагревали при 150-160°C в течение приблизительно трех часов, изредка помешивая вручную. Реакционную смесь затем растворяли в разбавленной соляной кислоте и обрабатывали обесцвечивающим углем, твердую фазу отфильтровывали из смеси. Для осаждения продукта в виде зеленоватой твердой фазы фильтрат превращали в основание с помощью гидроксида аммония. Твер-

дую фазу отфильтровывали и высушивали, получая 34,3 г (89,6 %) сырья. Твердую фазу осаждали повторно, как описано выше, и продукт перекристаллизовывали из этилацетата с получением зеленых кристаллов, температура плавления 165-168°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 70,6; H 6,7; N 16,5;

Получено: C 70,4; H 6,7; N 16,3.

Пример 2

1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилацетат

1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол (51,4 г, 0,2 моль, пример 1) растворяли в дихлорметане (500 мл), содержащем триэтиламин (30,9 мл; 0,22 моль). Раствор перемешивали при комнатной температуре, вводя по каплям ацетилхлорид. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 24 часов, а затем промывали водой и водным бикарбонатом натрия. Органический слой высушивали над сульфатом магния и выпаривали с получением 58,1 г (97 %) ацетата в виде коричневатой твердой фазы. Продукт перекристаллизовывался из этилацетата с получением рыжевато-коричневой твердой фазы с температурой плавления 147-154°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 68,7; H 6,4; N 14,1;

Получено: C 68,1; H 6,4; N 13,8.

Пример 3

1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилбензоат.

Соединение получали из 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола (пример 1), используя хлористый бензоил по общему способу примера 2.

Пример 4

2-ацетоксиметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксид

1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилацетат (63,0 г, 0,21 моль, пример 2) суспендировали в этаноле (475 мл), и в смесь добавляли 32 % надуксусную кислоту (89 мл; 0,42 моль). Смесь нагревали до 50°C в течение двух часов при помешивании. Твердую фазу растворяли нагреванием, и затем приблизительно в течение 1,5 часа образовывался плотный осадок. Осадок отфильтровывали из смеси и высушивали с получением 33,7 г N оксида. Фильтрат концентрировали до 100 мл и получали еще 15,2 г твердой фазы. Общий выход продукта составлял 48,9 г (74,3 %). Материал перекристаллизовывали из этанола с получением бледно-желтых кристаллов с температурой плавления 233-240°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 65,1; H 6,1; N 13,4;

Получено: C 64,6; H 6,1; N 13,2.

Пример 5

2-бензоилоксиметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-5N оксид.

Соединение получали, используя 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо [4,5-с]-хинолин-2-метилбензоат (пример 3) по способу примера 4 и перекристаллизовывали из этилацетата с получением чистого продукта с температурой плавления 192-195°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 70,4; H 5,6; N 11,2;

Получено: C 70,6; H 5,7; N 11,2.

Пример 6

4-хлор-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилацетат

2-ацетоксиметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксид (48,9 г, 0,156 моль, пример 4) суспендировали в дихлорметане (500 мл) и в перемешанную суспензию по каплям добавляли хлороксид фосфора (17,5 мл, 0,187 моль). Бурную реакцию регулировали, корректируя скорость введения. После завершения введения хлороксида фосфора смесь в течение одного часа перемешивали при циклировании потока. Затем смесь осторожно нейтрализовали бикарбонатом натрия. Вся твердая фаза растворялась в дихлорметане. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом магния и выпаривали с получением 43,6 г (84,2%) продукта. Небольшое количество очищали с помощью тонкослойной хроматографии на силикагеле (этилацетат в качестве растворителя для элюирования) и перекристаллизовывали из этилацетата с получением чистой пробы с температурой плавления 182-188°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 61,5; H 5,5; N 12,7;

Получено: C 61,5; H 5,4; N 12,6.

Пример 7

4-хлор-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилбензоат

Соединение получали, используя 2-бензоилоксиметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксид (пример 5) по способу примера 6 и перекристаллизовывали из этилацетата/гексана для анализа и определения характеристик. Температура плавления 143- 150°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 67,1; H 5,1; N 10,7;

Получено: C 67,2; H 5,1; N 10,6.

Пример 8

4-хлор-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

4-хлор-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилбензоат (14,3 г, 0,36 моль, пример 7) суспендировали в сухом метаноле (350 мл). Смесь подщелачивали до pH 10 25% метилатом натрия и перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре, после чего с помощью тонкослойной хроматографии на силикагеле обнаруживали лишь следы сырья (этилацетат в качестве растворителя для элюирования). Смесь подкисляли уксусной кислотой и высушивали. Остаток суспендировали в эфире. Твердую фазу отфильтровывали и суспендировали в водном едком натре. Продукт отфильтровывали из смеси, промывали водой и высушивали с получением 7,5 г (71,4 %) рыжевато-коричневой твердой фазы, которую перекристаллизовывали из этанола с получением 4,8 г чистого продукта с температурой плавления 162-166°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 62,2; H 5,6; N 14,5;

Получено: C 62,2; H 5,6; N 14,3.

Пример 9

4-амино-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

4-хлор-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилбензоат (5,0 г, 0,13 моль, пример 7) добавляли в 15%, раствор аммиака в метаноле (50 мл). Смесь нагревали в сосуде Парра в течение 7 часов при 175°C. Полученный раствор час-

точно упаривали. Клейкую твердую фазу кристаллизовали из раствора, отфильтровывали и суспендировали в водном растворе бикарбоната натрия. Затем взвесь отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением сухого продукта в количестве 2,1 г (61,7%), который затем рекристаллизовали из этанола с получением чистого продукта с температурой плавления 226-231 °С.

Анализ (%):

Вычислено: С 66,6; Н 6,7; N 20,7;

Получено: С 66,4; Н 6,5; N 20,4.

Пример 10

2-хлорметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин гидрохлорид.

5,0 г (0,0185 моль) 4-амино-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола по примеру 9 добавляли небольшими порциями в энергично перемешиваемый тионилхлорид (25 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем разбавляли в 100 мл эфира, твердую фазу отфильтровывали и хорошо просушивали. Продукт был достаточно чистым для проведения последующих реакций. Пробу перекристаллизовывали из этанола с получением чистого продукта, который плавился с разложением при 279-292 °С.

Анализ (%):

Вычислено: С 55,4; Н 5,6; N 17,2;

Получено: С 55,3; Н 5,5; N 17,1.

Пример 11

2-азидометил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин

2-хлорметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин гидрохлорид (2,5 г, 0,0077 моль, пример 10) суспендировали в N-метилпирролидоне (15 мл). В суспензию добавляли раствор азидата лития (2,3 г) в воде (45 мл). Полученную смесь нагревали на паровой бане в течение двух часов и разбавляли водой (приблизительно 45 мл). Рыжевато-коричневую твердую фазу промывали водой и высушивали с получением 1,4 г (60,9%) продукта, который перекристаллизовывали из этанола. Температура плавления чистого продукта 174-178 °С.

Анализ (%):

Вычислено: С 61,0; Н 5,8; N 33,2;

Получено: С 60,9; Н 5,6; N 32,6.

Пример 12

1-(2-метилпропил)-2-морфолинометил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин

Полученный из 2,0 г соответствующего спирта 2-хлорметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин гидрохлорид по примеру 10 добавляли к 5 мл морфолина. Смесь перегоняли с обратным холодильником в течение 4 часов. Полученный раствор охлаждали при комнатной температуре, твердую фазу осаждали, отфильтровывали, суспендировали в водном растворе бикарбоната натрия, вновь отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением 1,7 г (68,0 %) осадка, который перекристаллизовывали из этанола с получением чистого продукта с температурой плавления 228-234 °С.

Анализ (%):

Вычислено: С 67,2; Н 7,4; N 20,6;

Получено: С 67,3; Н 7,9; N 20,6.

Пример 13

1-(2-метилпропил)-2-пирролидинметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин

Метилпирролидин получали из 2-хлорметил-1-(2-метилпропил)-2-пирролидинметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин гидрохлорида по примеру 10 замещением пирролидина морфолином по способу из примера 12. Было получено 1,90 г (63,3%) сырого продукта, который очищали перекристаллизацией из этанола до чистого продукта с температурой плавления 172-187 °С.

Анализ (%):

Вычислено: С 70,6; Н 7,8; N 21,7;

Получено: С 70,6; Н 7,8; N 21,5.

Пример 14

4-амино-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанамин

3,2 г (0,0108 моль) 2-азидометил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин по примеру 11 добавляли к 300 мл этанола и в смесь добавляли приблизительно 1 г 5 % Pd/C. Смесь гидрировали в аппарате Парра до прекращения поглощения водорода. После отдувки водорода смесь промывали струей воды с водородом для регенерации катализатора и продолжали гидрирование. Этот процесс повторяли до полного поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали из смеси и фильтрат выпаривали. Остаток несколько раз перекристаллизовывали из этанола с получением желтоватых кристаллов с температурой плавления 287-291 °С.

Анализ (%):

Вычислено: С 66,9; Н 7,1; N 26,0;

Получено: С 66,5; Н 7,2; N 25,1.

Пример 15

N-ацетил-4-амино-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метиламин

1,1 г (0,004 моль) 4-амино-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метиламин по примеру 14 добавляли к 3 мл ангидрида кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Раствор концентрировали, и остаток превращали в основание водным раствором бикарбоната натрия. Маслянистый остаток экстрагировали дихлорметаном, экстракты объединяли, высушивали над сульфатом магния и полностью упаривали. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата с получением чистого продукта с температурой плавления 214-218 °С.

Анализ (%):

Вычислено: С 65,6; Н 6,8; N 22,5;

Найдено: С 65,1; Н 6,6; N 22,0.

Пример 16

α-метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

3-амино-4-(2-метилпропиламин)-хинолин (29,0 г, 0,135 моль) и молочную кислоту (36 мл: 0,48 моль) смешивали и нагревали в течение 6 часов при 140 °С. Смесь растворяли в разбавленной соляной кислоте и обрабатывали древесным углем, который затем отфильтровывали. Для получения маслянистого продукта фильтрат обрабатывали гидроксидом аммония. Масло экстрагировали этилацетатом. Раствор продукта в этилацетате обесцвечивали углем, частицы которого отфильтровывали из смеси. Фильтрат полностью упаривали с получением зеленоватого масла, которое было достаточно чистым для проведения последую-

щих реакций. Небольшую пробу растирали в порошок с гексаном для получения твердой фазы, которую перекристаллизовывали из этилацетата для анализа. Температура плавления продукта 152-166°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 71,4; H 7,11; N 15,6;

Найдено: C 71,1; H 7,33; N 15,4

Пример 17

$\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилбензоат

20 г (0,074 моль)  $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола по примеру 16 растворяли в 200 мл дихлорметана и в раствор добавляли 11,4 мл (0,082 моль) триэтиламина. После перемешивания по каплям добавляли 9,5 мл (0,082 моль) бензоилхлорида. Смесь при комнатной температуре перемешивали в течение 6 часов, промывали водой и водным раствором бикарбоната натрия, высушивали над сульфатом магния и выпаривали с получением 26,6 г зеленоватого вязкого масла. Продукт был достаточно чистым для последующего N-окисления, но небольшую пробу очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле с этилацетатом в качестве растворителя при элюировании для анализа. Температура плавления 158-163°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 74,0; H 6,2; N 11,3;

Найдено: C 73,7; H 6,2; N 11,2.

Пример 18

$\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилбензоат 5N оксид

11,7 г (0,031 моль)  $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилбензоата по примеру 17 вводили в этанол и к раствору добавляли 11,1 мл (0,092 моль) 32% надуксусной кислоты. Смесь нагревали в течение 5 часов при 65°C, затем полностью упаривали. Остаток обрабатывали водным раствором бикарбоната натрия, продукт экстрагировали этилацетатом, экстракт высушивали над сульфатом магния и выпаривали экстрагент до получения маслянистого остатка со следами исходного сырья. Полученный промежуточный продукт применяли в последующих реакциях.

Пример 19

4-хлор- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилбензоат

9,2 г (0,0236 моль)  $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилбензоат-5-N-оксида по примеру 18 растворяли в 200 мл дихлорметана, добавляли в раствор 2,6 мл (0,0283 моль) хлороксида фосфора и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2,5 часа. Раствор полностью упаривали, а остаток смешивали с водой и гидроксидом аммония. Масло экстрагировали этилацетатом, экстракт высушивали над сульфатом магния и экстрагент выпаривали с получением 7,6 г (79,2%) стекловидного твердого промежуточного продукта для последующих реакций.

Пример 20

4-амино- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

3,7 г (0,009 моль) 4-хлор- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилбензоата по примеру 19 добавляли к 50 мл 15% раствора аммиака в метаноле, нагревали смесь 6 часов

в сосуде Парра при 165°C, после чего упаривали её досуха, а остаток суспендировали в водном растворе бикарбоната натрия. Продукт экстрагировали дихлорметаном, экстракт высушивали над сульфатом магния и экстрагент выпаривали до получения маслянистой твердой фазы, которую очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением целевого продукта и его 4-(N-метил)производного. Целевой продукт ( $R_f = 0,36$ , тонкослойная хроматография на силикагеле с этилацетатом для элюирования) перекристаллизовали из этанола с получением твердой фазы с температурой плавления 190-195°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 67,6; H 7,1; N 19,7;

Найдено: C 67,6; H 7,1; N 19,7.

4-(N-метил)производное перекристаллизовывали из этилацетата с получением твердой фазы с температурой плавления 145-149°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 68,4; H 7,4; N 18,8;

Найдено: C 68,3; H 7,4; N 18,7.

Пример 21

$\alpha$ - $\alpha$ -диметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

28,7 г (0,133 моль) 3-амино-4-(2-метилпропиламин)-хинолина и 27,8 г (0,267 моль) 2-оксизомасляную кислоту смешивали. Смесь нагревали 5 часов при 160°C. В темную смесь добавляли воду. При этом образовывалось зеленое масло, которое экстрагировали эфиром с получением 8,6 г смеси двух продуктов. Из неё колоночной хроматографией на силикагеле выделяли 3,2 г целевого продукта, небольшую часть которого перекристаллизовывали из этилацетата для анализа. Температура плавления 156-164°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 72,1; H 7,5; N 14,8;

Найдено: C 71,9; H 7,4; N 14,6.

Пример 22

4-хлор- $\alpha$ - $\alpha$ -диметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

3,0 г (0,0106 моль)  $\alpha$ - $\alpha$ -диметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола по примеру 21 растворяли в 30 мл этанола, добавляли 3,8 мл (0,0108 моль) 32% надуксусной кислоты и смесь нагревали при 65°C 4 часа. Раствор концентрировали, остаток суспендировали в водном растворе бикарбоната натрия, маслянистый продукт экстрагировали этилацетатом, а экстракты высушивали над сульфатом магния и выпаривали досуха. Полученные 2,8 г твердого желтого промежуточного N-оксида зносили в дихлорметан, при энергичном перемешивании добавляли в 1,1 мольном избытке хлороксида фосфора. После кратковременного дополнительного перемешивания при комнатной температуре смесь концентрировали, а остаток суспендировали в водном растворе бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Продукт очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (10% раствор этилацетата в дихлорметане). Небольшую часть перекристаллизовывали из этилацетата с получением твердой фазы с температурой плавления 205-210°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 64,2; H 6,3; N 13,2;

Найдено: C 64,2; H 6,3; N 13,1.

Пример 23



4-амино- $\alpha$ - $\alpha$ -диметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

4-хлор- $\alpha$ - $\alpha$ -диметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол по примеру 22 аминировали в сосуде Парра при 150°C 15% раствором аммиака в метаноле. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% раствор метанола в этилацетате для элюирования) и перекристаллизовывали из смеси этилацетата и гексана, получая твердую фазу с температурой плавления 214-217°C.

Анализ (%):

Вычислено: С 68,4; Н 7,4; N 18,8;

Найдено: С 68,2; Н 7,4; N 18,7.

Пример 24

1-фенилметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

9,5 г (0,038 моль) 3-амино-4-(бензиламин)хинолина смешивали с 6,8 г (0,089 моль) гликолевой кислотой, смесь нагревали при 150°C примерно 4 часа и полученную темную массу растворяли в разбавленной соляной кислоте при нагревании. При охлаждении выпадал осадок, который отфильтровывали и растворяли в горячей воде. Из раствора при подщелачивании гидроксидом аммония осаждали основной продукт. Из фильтрата обработкой тем же гидроксидом аммония получали вторую, меньшую и менее чистую порцию продукта в виде основания. Совокупную твердую фазу растирали в этилацетате с получением зеленой суспензии. Общий выход - 82%. Сырой материал перекристаллизовывали из метанола с получением чистого продукта с температурой плавления 211-213°C.

Анализ (%):

Вычислено: С 74,7; Н 5,2; N 14,5;

Найдено: С 74,4; Н 5,1; N 14,4.

Пример 25

1-фенилметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилацетат

7,5 г (0,026 моль) 1-фенилметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола по примеру 24 добавляли к 70 мл дихлорметана. После чего в смесь добавляли 5,7 мл уксусного ангидрида и 3,1 мл пиридина. Смесь перегоняли с обратным холодильником примерно 6 часов, после чего отфильтровывали частицы осадка. Фильтрат частично упаривали, отфильтровывали осадок и последовательно суспендировали его в воде и водометанольной смеси. Твердую фазу отфильтровывали и высушивали, получив 6,7 г (74,4%) продукта, который перекристаллизовывали из метанола. Температура плавления 216-218°C.

Анализ (%):

Вычислено: С 72,5; Н 5,2; N 12,7;

Найдено: С 72,1; Н 5,1; N 12,6.

Пример 26

1-фенилметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилацетат 5N оксид

6,7 г (0,019 моль) 1-фенилметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилацетата по примеру 25 и 4,6 мл (0,0214 моль) 32% надуксусной кислоты добавляли к смеси 125 мл этилацетата и 250 мл этанола. Смесь перегоняли с обратным холодильником 6 часов, затем упаривали досуха. Осадок суспендировали в водном растворе бикарбоната натрия, отфильтровывали твердую фазу, промывали осадок на фильтре водой и высушивали. По-

лученные 7,2 г сырого продукта перекристаллизовывали из этилацетата. Температура плавления 229-232°C.

Анализ (%):

Вычислено: С 69,2; Н 4,9; N 12,1;

Найдено: С 69,1; Н 4,9; N 12,0.

Пример 27

4-амино-1-фенилметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

5,6 г (0,0162 моль) 1-фенилметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилацетат 5N оксид по примеру 26 суспендировали в смеси 150 мл дихлорметана и 55 мл гидроксида аммония. Смесь охлаждали до 0-5°C. В энергично перемешиваемую смесь по каплям добавляли раствор 3,4 г (0,0178 моль) пара-толуолсульфохлорида в 25 мл дихлорметана, поддерживая температуру на указанном уровне. Полученную смесь при комнатной температуре оставляли при перемешивании на ночь, затем выпаривали из нее дихлорметан и отфильтровывали рыжевато-коричневый осадок, который промывали на фильтре водой и высушивали, получив 5,5 г ацетата целевого продукта. Этот ацетат вносили в смесь 300 мл метанола и 100 мл дихлорметана, которую подщелачивали 25% раствором метилата натрия в метаноле. Примерно через полчаса из раствора выпадал осадок продукта, который отфильтровывали, последовательно промывали на фильтре водой и метанолом и высушивали, получая 3,1 г (64,6%) сырого продукта. Очищенный перекристаллизацией из смеси метанола с дихлорметаном целевой продукт имел температуру плавления более 300°C.

Анализ (%):

Вычислено: С 71,0; Н 5,3; N 18,4;

Найдено: С 71,1; Н 5,0; N 18,1.

Пример 28

2-хлорметил-1-фенилметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин гидрохлорид

2,0 г (0,0066 моль) 4-амино-1-фенилметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола по примеру 27 добавляли небольшими порциями в 10 мл тионилхлорида. После 30-минутного перемешивания при комнатной температуре продукт кристаллизовался из раствора. Суспензию разбавляли 75 мл сухого эфира, отфильтровывали твердую фазу, промывали сухим эфиром и тщательно сушили для последующего применения продукта без определения характеристик и очистки.

Пример 29

2-морфолинметил-1-фенилметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин

Полученный по примеру 28 из 2,0 г спирта 2-хлорметил-1-фенилметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин гидрохлорид добавляли к 5 мл морфолина и перегоняли с обратным холодильником смесь в течение 4 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали из нее осадок и суспендировали его в водном растворе бикарбоната натрия, вновь отфильтровывали и сушили. Полученные 2,0 г белого сырого продукта перекристаллизовывали из смеси метанола и дихлорметана. Температура плавления более 300°C.

Анализ (%):

Вычислено: С 70,7; Н 6,2; N 18,8;

Найдено: С 70,4; Н 6,2; N 18,6.

**Пример 30**

4-амино-N-гидроксиэтил-N-метил-1-фенилметил-1H-имидазо[4,5-c]-хинолин-2-метанамин гемигидрат

Полученный по примеру 28 из 1,4 г спирта 2-хлорметил-1-фенилметил-1H-имидазо[4,5-c]-хинолин-4-амин гидрохлорид добавляли к 20 мл N-метилэтанолamina. Смесь нагревали 3 часа на масляной бане при температуре около 130°C, затем разбавляли водой и многократно (7 раз по 200 мл) экстрагировали продукт диэтиловым эфиром. Совмещенные экстракты промывали насыщенным раствором поваренной соли и упаривали досуха. Оранжевый остаток перекристаллизовывали из смеси метанола и дихлорметана. Температура плавления 188-195°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 68,1; H 6,5; N 18,9;

Найдено: C 68,4; H 6,5; N 18,7.

**Пример 31**

2-метилтиометил-1-фенилметил-1H-имидазо[4,5-c]-хинолин-4-амин

1,33 г (0,028 моль) полученного по примеру 28 из 2,11 г спирта 2-хлорметил-1-фенилметил-1H-имидазо[4,5-c]-хинолин-4-амин гидрохлорида добавляли в раствор 1,33 г (0,028 моль) и 1,5 г (0,028 моль) метилата натрия в метаноле. Исходная твердая фаза растворялась при добавлении и в его процессе выпадала в осадок твердая фаза кремового цвета. После перемешивания суспензии при комнатной температуре в течение нескольких часов её разбавляли водой, отфильтровывали осадок, промывали его водой на фильтре и сушили. Полученные 2,3 г сырого продукта очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (с 10% раствором метанола в этилацетате для элюирования) и перекристаллизовывали из смеси метанола с дихлорметаном с получением твердой фазы с температурой плавления 217-219°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 68,2; H 5,4; N 16,8;

Найдено: C 67,5; H 5,3; N 16,6.

**Пример 32**

2-метоксиметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]-хинолин

5,0 г (0,023 моль) 3-амино-4-(2-метилпропиламин)-хинолина смешивали с 20 мл метилуксусной кислотой, смесь нагревали примерно при 200°C до полного прекращения кипения, затем продолжали нагрев ещё 5-10 мин. Темный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, сильно подщелачивали 50% раствором едкого натра и экстрагировали продукт эфиром. Совмещенные экстракты сушили над сульфатом магния и выпаривали досуха. Полученные 5,2 г продукта были пригодны для последующего использования. Часть его перекристаллизовывали из эфира, получая почти бесцветные кристаллы с температурой плавления 96-99°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 71,4; H 7,1; N 15,6;

Найдено: C 71,1; H 7,0; N 15,6.

**Пример 33**

2-метоксиметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]-хинолин-5N оксид моногидрат

5,0 г (0,0186 моль) 2-метоксиметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]-хинолина по

примеру 32 вводили в смесь 100 мл этилацетата и 4,9 мл (0,0206 моль) 32% надуксусной кислоты. После примерно 15-минутной перегонки раствора с обратным холодильником его выпаривали, остаток суспендировали в водном растворе бикарбоната натрия и твердую фазу отфильтровывали. Вторую порцию продукта получали отстаиванием фильтрата в течение ночи при комнатной температуре. Суммарный выход составил 4,6 г (86,8%). Продукт очищали перекристаллизацией из смеси метанола и дихлорметана. Температура плавления в широком интервале.

Анализ (%):

Вычислено: C 63,5; H 7,0; N 13,8;

Найдено: C 63,5; H 6,7; N 13,8.

**Пример 34**

2-метоксиметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]-хинолин-4-амин

4,0 г (0,014 моль) 2-метоксиметил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]-хинолин 5N оксида по примеру 33 растворяли в 80 мл дихлорметана и добавляли концентрированный 30 мл гидроксид аммония. Смесь охлаждали до 0-5°C. В энергично перемешиваемую смесь по каплям добавляли раствор 2,9 г (0,015 моль) паратолуолсульфохлорида в 15 мл дихлорметана, поддерживая температуру на указанном уровне. Полученную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем смесь отстаивали, отделяли раствор продукта в дихлорметане от водной фазы и выпаривали его досуха. Полученные 1,7 г рыжеватого-коричневого порошка дважды перекристаллизовывали из изопропилового спирта до получения аналитически чистого продукта с температурой плавления 157-160°C. Анализ явно показывал присутствие до четверти моля воды.

Анализ (%):

Вычислено: C 66,5; H 7,2; N 19,4;

Найдено: C 66,9; H 6,9; N 19,0.

**Пример 35**

1-(2-метоксиэтил)-2-метоксиметил-1H-имидазо[4,5-c]-хинолин

16,24 г (0,066 моль) 4-(2-метоксиэтиламин)-3-нитрохинолина вводили в смесь 1500 мл этилацетата, 1 г 5% платины на углеводе и 6 г сульфата магния. Смесь гидрировали в аппарате Парра при начальном давлении примерно 20,9 кПа. После завершения гидрирования твердые частицы отфильтровывали, а этилацетат выпаривали. Полученный промежуточный диамин нагревали с 70 мл метоксиуксусной кислоты при 150°C в течение 2-3 часов и затем при 120°C, в течение 2-3 часов. Реакционную смесь выливали в 400 мл воды, сильно подщелачивали 6N едким натром и затем экстрагировали (3x200 мл) эфиром. Экстракты объединяли, промывали рассолом и выпаривали, получая 9,9 г масла, которое при отстаивании кристаллизовалось. Водные слои вновь экстрагировали (4x200 мл) эфиром, экстракты объединяли, промывали рассолом и выпаривали. Суммарный остаток перекристаллизовывали из этилацетата с получением 1,5 г желтых игольчатых кристаллов.

Анализ (%):

Вычислено: C 66,4; H 6,3; N 15,5;

Найдено: C 66,6; H 6,4; N 16,1.

**Пример 36**



1-(2-метоксиэтил)-2-метоксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксид

13,3 г (0,044 моль) 1-(2-метоксиэтил)-2-метоксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина по примеру 35 растворяли в 150 мл тёплого этилацетата и в раствор медленно добавляли 12,0 мл 32% надуксусной кислоты. Смесь при перегонке с обратным холодильником нагревали 2-3 часа и оставляли для отстаивания на ночь. Полученный осадок отделяли, промывали этилацетатом и вместе с толуолом выпаривали с получением 2,6 г продукта. Этилацетатный маточник также выпаривали, остаток вносили в 300 мл воды и защелачивали концентрированным гидроксидом аммония. Полученный осадок отделяли, промывали водой, сушили и вместе с толуолом выпаривали, получая 5,6 г твёрдой фазы, полученные 8,2 г промежуточного продукта использовали в последующих реакциях.

#### Пример 37

1-(2-метоксиэтил)-2-метоксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин

7,67 г (0,027 моль) 1-(2-метоксиэтил)-2-метоксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксида из примера 36 растворяли в 100 мл дихлорметана и охлаждали до 0-5°C. При добавлении 75 мл холодного концентрированного гидроксида аммония при помешивании и поддержании указанной температуры образовывался осадок. Далее к смеси при непрерывном перемешивании и охлаждении добавляли 5,59 г (0,029 моль) пара-толуолсульфохлорида в 20 мл дихлорметана. После примерно 30-минутного выдерживания смеси при 0-5°C её затем перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Дихлорметан выпаривали, твёрдую фазу вносили в воду, подкисляли концентрированной соляной кислотой и фильтровали. Объём водного фильтрата снижали в потоке азота, фильтрат защелачивали 6N едким натром, осадок отделяли, промывали водой и высушивали, получая 5,1 г твёрдой фазы в виде бесцветных игольчатых кристаллов с температурой плавления 126-127°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 62,9; H 6,3; N 19,6;

Найдено: C 62,9; H 6,05; N 19,3.

#### Пример 38

2-этоксиметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин

30,5 г (0,12 моль) 4-(2-метилпропиламин)-3-нитрохинолина вводили в смесь 800 мл этилацетата, 1,5 г 5% платины на углеороде и 10 г сульфата магния. Смесь гидрировали в аппарате Парра при начальном давлении примерно 20,7 кПа. После завершения гидрирования твёрдые частицы отфильтровывали, а этилацетат выпаривали. Полученный промежуточный диамин смешивали с 80,5 мл этоксиуксусной кислоты и при перемешивании нагревали при 130°C в течение 2-3 часов. Реакционную смесь охлаждали, выливали в 400 мл воды и защелачивали 6N едким натром. Твёрдую фазу зелёного цвета отделяли, получая 8,8 г целевого продукта, структура которого была подтверждена ЯМР-спектроскопией. Фильтрат экстрагировали эфиром (4x150мл), экстракты объединяли и выпаривали, получая 11,2 г зелёной твёрдой фазы. Продукт использовали в последующих реакциях.

#### Пример 39

2-этоксиметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-5N оксид

17,4 г (0,061 моль) 2-этоксиметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина по примеру 38 растворяли в 150 мл тёплого этилацетата и в раствор медленно добавляли 14,5 мл 32% надуксусной кислоты. Смесь перегоняли с обратным холодильником 2-3 часа и охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отделяли, промывали небольшим количеством этилацетата и сушили, получая 6,3 г белого твёрдого целевого продукта для использования в последующих реакциях. Структура подтверждена ЯМР-спектроскопией.

#### Пример 40

2-этоксиметил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин

6,0 г (0,02 моль) 2-этоксиметил-1-(2-метоксипропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксида по примеру 39 суспендировали в 150 мл дихлорметана, охлаждали до 0-5°C и смешивали с 60 мл холодного концентрированного хлорида аммония. В смесь, помешивая, медленно добавляли раствор 4,2 г (0,022 моль) паратоуолсульфохлорида в 20 мл дихлорметан. Смесь оставляли на ночь при перемешивании, затем выпаривали дихлорметан, остаток промывали водой и получали 6,3 г сырого продукта. Его растирали с эфиром, отделяли твёрдую часть, промывали эфиром и сушили, получая аналитически чистую пробу с температурой плавления 133-137°C. Результаты анализа указывают на включение полумоля воды.

Анализ (%):

Вычислено: C 66,5; H 7,4; N 18,2;

Найдено: C 67,0; H 7,3; N 18,2.

#### Пример 41

4-(3-метоксипропиламин)-3-нитрохинолин

19,0 г (0,10 моль) 4-гидрокси-3-нитрохинолина суспендировали в 250 мл дихлорметана, в суспензию медленно добавляли смесь 8,0 мл (0,11 моля) тионилхлорида и 8,5 мл (0,11 моль) диметилформамида и перемешивали. Массу нагревали при перегонке с обратным холодильником примерно 2 часа и медленно при перемешивании вводили в неё смесь 10,25 г (0,115 моля) 3-метоксипропиламина и 15 мл (0,20 моль) триэтиламина. Во время реакции активно выделялось тепло. Смесь упаривали досуха и остаток суспендировали в воде. Суспензию подкисляли концентрированной соляной кислотой. Тёмную твёрдую фазу собирали. Фильтрат делали основным с помощью концентрированного гидроксида аммония. Осадок собирали, промывали водой и сушили, получая соответственно 8,4 г твёрдой фазы жёлтого цвета, с температурой плавления 93-95°C. Тёмную твёрдую фазу взвешивали в 2 л воды, подкисляли концентрированной соляной кислотой, нагревали на паровой бане 2-3 часа и затем в горячем виде фильтровали. Фильтрат делали основным концентрированным гидроксидом аммония. Осадок собирали, промывали и сушили с получением 9,2 г твёрдой фазы жёлтого цвета, точка плавления 93-95°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 59,8; H 5,8; N 16,1;

Найдено: C 59,6; H 5,7; N 16,0.

#### Пример 42

2-этоксиметил-1-(3-метоксипропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин

14,6 г (0,056 моль) 4-(3-метоксипропил)-3-нитрохинолина по примеру 41 вводили в смесь 1300 мл этилацетата, 1,0 г 5% платины на углеороде и 5 г сульфата магния. Смесь гидрировали в аппарате Парра при начальном давлении водорода примерно 20,9 кПа. После завершения гидрирования твёрдые частицы отфильтровывали, а этилацетат выпаривали. Полученный промежуточный диамин смешивали с 60 мл этоксиуксусной кислоты и при перемешивании нагревали при 120°C примерно 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали в воду, защелачивали 6N едким натром и экстрагировали (5x100 мл) эфиром. Экстракты объединяли, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20% раствор метанола в этилацетате для элюирования) и получали 13,3 г зелёного маслянистого продукта для использования в последующих реакциях.

#### Пример 43

2-этоксиметил-1-(3-метоксипропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-5N оксид

13,3 г (0,044 моль) 2-этоксиметил-1-(3-метоксипропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина по примеру 42 растворяли в 150 мл этилацетата и 12 мл 32% надуксусной кислоты медленно добавляли в раствор, который затем нагревали при перегонке с обратным холодильником 3-4 часа, охлаждали до комнатной температуры и выпаривали. Остаток растворяли в воде (300 мл), защелачивали концентрированным гидроксидом аммония, экстрагировали (7x100 мл) эфиром, и объединённые экстракты сушили над сульфатом магния и выпаривали, получая небольшое количество жёлтого масла. Затем щелочной водный слой экстрагировали (6x100 мл) этилацетатом, экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали, получая жёлтый твёрдый продукт, который выпаривали с толуолом для получения 3,56 г жёлтых кристаллов. Структура продукта подтверждена ЯМР-спектроскопией. Материалы использовали в последующих синтезах.

#### Пример 44

2-этоксиметил-1-(3-метоксипропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин

3,5 г (0,011 моль) 2-этоксиметил-1-(3-метоксипропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксида по примеру 43 растворяли в 25 мл дихлорметана, охлаждали раствор до 0-5°C, добавляли в него 35 мл холодного концентрированного гидроксида аммония и после примерно 15-минутного перемешивания медленно при помешивании вводили 2,33 г (0,012 моль) пара-толуолсульфохлорида в 10 мл дихлорметана. Массу перемешивали при 0-5°C ещё 30 мин, а затем при комнатной температуре всю ночь. Дихлорметан выпаривали, остаток промывали водой и перекристаллизовывали сначала из этилацетата и затем из дихлорэтана, получая твёрдый кристаллический продукт с температурой плавления 123,5-125°C.

Анализ (%%)

Вычислено C 64,95; H 7,05; N 17,8;

Найдено C 65,0; H 7,0; N 17,7.

#### Пример 45

1-(2-метилпропил)-α-фенил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

43,5 г (0,20 моль) 3-амино-4-(2-метилпропил)-хинолина и 300 мл муравьиной кислоты соединяли и нагревали несколько часов на паровой бане. Смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли водой, подщелачивали гидроксидом аммония и дважды экстрагировали эфиром. Экстракты объединяли до общего объема 1200 мл и обрабатывали активированным углём. Объём снижали до 500 мл, охлаждали и отфильтровывали 31,1 г светлого-зелёного кристаллического 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин (4 г, 0,017 моль) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана, охлаждали до -78°C и в хлорный раствор по каплям добавляли 7,75 мл п-бутиллития (2,5 M в гексанах), а через 15 мин вводили 2,7 мл (0,027 моль) бензальдегид. Массу медленно нагревали, реакцию прекращали водой и смесь разбавляли диэтиловым эфиром. Эфир отгоняли, остаток сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя маслянистый вязкий продукт 5% раствором метанола в дихлорметане. Сырой продукт перекристаллизовывали из смеси дихлорметана и гексана, получая белые кристаллы с температурой плавления 160-166°C.

Анализ (%%).

Вычислено C 76,1; H 6,4; N 12,7;

Найдено C 75,9; H 6,3; N 12,7.

#### Пример 46

1-(2-метилпропил)-α-фенил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилацетат

3 г (9 мМоль) 1-(2-метилпропил)-α-фенил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола из примера 45 растворяли в 50 мл дихлорметана, соединяли с 1,3 мл (13,5 мМоль) уксусного ангидрида и 1,6 мл (11,8 мМоль) триэтиламина и перемешивали ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, последовательно промывали водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле с 50% раствором этилацетата в дихлорметане для элюирования и получали твёрдый продукт белого цвета, структура которого подтверждена ЯМР-спектроскопией.

#### Пример 47

2-(α-ацетоксибензил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-5N оксид

3 г (8 мМоль) 1-(2-метилпропил)-α-фенил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилацетата из примера 46 растворяли в 50 мл этилацетата, соединяли с 2,2 г (8,8 мМоль) надуксусной кислоты и нагревали при перегонке с обратным холодильником примерно 1 час. Смесь охлаждали и несколько суток перемешивали. Осадок отделяли, промывали этилацетатом и сушили, получая 2,6 г твёрдого продукта, структура которого была подтверждена ЯМР-спектроскопией.

#### Пример 48

4-амино-1-(2-метилпропил)-α-фенил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

2,6 г (6,7 мМоль) 2-(α-ацетоксибензил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксида из примера 47 растворяли в 40 мл дихлорметана, сое-

диняли с 1,2 г (7,3 мМоль) бензойного изоцианового эфира и нагревали при перегонке с обратным холодильником примерно 1 час. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в метаноле, соединяли с каталитической дозой 25% раствора метилата натрия в метаноле и нагревали при циркуляции несколько часов. Продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием 2-5% раствора метанола в дихлорметане и перекристаллизацией из смеси этилацетата и гексана. Перекристаллизированный материал дважды выпаривали вместе с дихлорметаном и получали около 0,5 г твердого вещества с температурой плавления 125-140°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 72,8; H 6,4; N 16,2;

Найдено: C 71,9; H 5,6; N 15,6.

Масс-спектр  $m/z$  = 347

Пример 49

2-( $\alpha$ -метоксибензил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин

5,0 г (15 мМоль) 1-(2-метилпропил)- $\alpha$ -фенил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола из примера 45 растворяли в 25 мл N,N-диметилформамида и, охладив раствор до 0-5°C, добавляли в него суспензию 0,5 г (16,6 мМоль) гидрида натрия в 100 мл N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре примерно 1 час, соединяли с 1,4 мл (22,6 мМоль) йодистого метила и продолжали перемешивание до завершения реакции по данным тонкослойной хроматографии. Смесь разбавляли эфиром и охлаждали добавлением воды. Эфирный слой отделяли, дважды промывали водой, сушили над сульфатом магния и выпаривали под вакуумом. Остаток растирали в порошок в присутствии смеси метанола и гексана для получения 4,5 г твердого продукта, структура которого подтверждена ЯМР-спектроскопией.

Пример 50

2-( $\alpha$ -метоксибензил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксид

4,5 г (13 мМоль) 2-( $\alpha$ -метоксибензил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина из примера 49 растворяли в 70 мл этилацетата, соединяли с 3,4 г (14 мМоль) надуксусной кислоты и нагревали несколько часов при перегонке с обратным холодильником. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием 1-5% раствора метанола в дихлорметане для элюирования и получали 3,9 г маслянистого продукта, который вскоре отвердел и структура которого была подтверждена ЯМР-спектроскопией.

Пример 51

2-( $\alpha$ -метоксибензил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин

3,9 г (10,8 мМоль) 2-( $\alpha$ -метоксибензил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-5N оксида по примеру 50 растворяли в 60 мл дихлорметана и смешивали с 20 мл гидроксида аммония. Смесь охлаждали на льду, добавляя 2,2 г (11,8 мМоль) пара-толуолсульфохлорида в 20 мл дихлорметана, доводили до комнатной температуры

и несколько часов перемешивали. Органическую фазу отделяли, промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали перекристаллизацией из смеси этилацетата и гексана, получая 2,5 г твердого продукта с температурой плавления 183-184°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 73,3; H 6,7; N 15,5;

Найдено: C 73,1; H 6,7; N 15,3

Пример 52

$\alpha$ -(4-хлорфенил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

2,5 г  $\alpha$ -(4-хлорфенил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина, полученного по способу из примера 45 вводили в реакцию с 4-хлорбензальдегидом, получая 3,1 г твердого целевого продукта желтого цвета, структура которого подтверждена ЯМР-спектроскопией.

Пример 53

$\alpha$ -(4-хлорфенил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилацетат

2,6 г (7,1 мМоль)  $\alpha$ -(4-хлорфенил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола по примеру 52 в соответствии со способом из примера 46 вводили в реакцию с уксусным ангидридом, получая продукт в виде густого масла. Полученная структура подтверждена ЯМР-спектроскопией.

Пример 54

2-( $\alpha$ -ацетокси-4-хлорбензил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксид

По способу из примера 47 2,9 г (7,1 мМоль)  $\alpha$ -(4-хлорфенил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилацетата из примера 53 окисляли надуксусной кислотой, получая 5N оксид в виде масла.

Пример 55

4-амино- $\alpha$ -(4-хлорфенил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

По способу из примера 48 3,3 г (7,8 мМоль) 2-( $\alpha$ -ацетокси-4-хлорбензил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксида из примера 54 вводили в реакцию с бензойным изоциановым эфиром и гидролизвали промежуточный продукт с получением 0,8 твердого целевого продукта с температурой плавления 140-145°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 66,2; H 5,6; N 14,7;

Найдено: C 65,6; H 5,5; N 14,4.

Пример 56

$\alpha$ -бутил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

20 г (89 мМоль) 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина по способу из примера 45 вводили в реакцию с валериановым альдегидом и получали 11,6 г требуемого продукта в твердой фазе.

Пример 57

2-(1-ацетоксипентил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин

11,6 г (37 мМоль)  $\alpha$ -бутил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола по примеру 56 в соответствии с общим способом из примера 46 вводили в реакцию с уксусным ангидридом и получали требуемый продукт.

**Пример 58**

2-(1-ацетоксипентил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксид

11,5 г (32 мМоль) 2-(1-ацетоксипентил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина из примера 57 окисляли надуксусной кислотой в соответствии с общим способом из примера 47, получая требуемый 5N оксид.

**Пример 59**

2-(1-ацетоксипентил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин

12 г (32 мМоль) 2-(1-ацетоксипентил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксида из примера 58 в соответствии с общим способом из примера 51 вводили во взаимодействие с толуолсульфонилхлоридом и гидроксидом аммония, получая требуемый амин

**Пример 60**

4-амино-α-бутил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол гемигидрат

Несколько капель 25% раствора метилата натрия в метаноле добавляли в метанольный раствор 12 г (32 мМоль) 2-(1-ацетоксипентил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин из примера 59 и нагревали смесь при перегонке с обратным холодильником примерно 1 час, а затем концентрировали её под вакуумом с выделением твёрдой фазы. Часть её вносили в большой объём дихлорметана, промывали водой, сушили над сульфатом магния и снижали объём до примерно 50 мл. Осадок отделяли и сушили, получая 2,6 г белого кристаллического продукта с температурой плавления 208-211°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 68,0; H 8,1; N 16,7;

Найдено: C 67,8; H 7,7; N 16,6.

**Пример 61**

2-(1-метоксипентил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин

В суспензию 3 г (9,2 мМоль) 4-амино-α-бутил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола по примеру 60 добавляли 0,32 г (10,1 мМоль) гидроксида натрия и массу перемешивали около двух часов, после чего прибавляли хлористый метил и перемешивали всю ночь. По данным тонкослойной хроматографии реакция не завершилась в начале ночи. Поэтому спустя 2 часа после введения 0,82 мл (13,8 мМоль) йодистого метила дополнительно ввели 0,25 г гидроксида натрия. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом, получая масло, которое очищали хроматографией на силикагеле с применением 1-3% раствора метанола в дихлорметане для элюирования. Из элюата было получено 0,5 г твёрдого продукта с температурой плавления 125-128°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 70,55; H 8,3; N 16,5;

Найдено: C 70,2; H 8,3; N 16,0.

**Пример 62**

2-{1-(1-морфолин)-пентил}-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин

1 мл тионилхлорида (13,8 мМоль) вводили в суспензию 3 г (9,2 мМоль) 4-амино-α-бутил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола из примера 60 в 30 мл дихлорметана при 0-5°C и массу несколько часов перемешивали. До-

бавив 8 мл (90 мМоль) морфолина, реакционную смесь нагревали при перегонке с обратным холодильником до получения с помощью тонкослойной хроматографии данных о завершении реакции, затем разбавляли дихлорметаном, добавляли воду и гидроксид аммония. Отделяли органический слой, промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с применением 1-4% раствора метанола в дихлорметане для элюирования. Из элюата был получен 1 г требуемого твёрдого продукта с температурой плавления 95-100°C. Результаты анализа указывают на наличие трети моля воды

Анализ (%):

Вычислено: C 68,8; H 8,45; N 17,4;

Найдено: C 68,7; H 8,1; N 17,4.

**Пример 63**

α-метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанол

20 г (89 мМоль) 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина по общему способу из примера 46 в реакции с ацетальдегидом давали требуемый продукт со структурой, подтверждённой ЯМР-спектроскопией.

**Пример 64**

2-(1-метоксизтил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин

3 г (11 мМоль) α-метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола из примера 63 по общему способу из примера 49 в реакции с йодистым метилом давали 2,4 г целевого продукта со структурой, подтверждённой ЯМР-спектроскопией.

**Пример 65**

2-(1-метоксизтил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин

2,4 г (8,5 мМоль) 2-(1-метоксизтил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина из примера 64 по общему способу из примера 50 в реакции с надуксусной кислотой давали требуемый 5N оксид.

**Пример 66**

2-(1-метоксизтил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин

Для получения 1 г кристаллического твёрдого целевого продукта с температурой плавления 185-189°C аминировали 2,4 г (8 мМоль) 2-(1-метоксизтил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина из примера 65. Результаты анализа свидетельствуют о включении четверти моля воды.

Анализ (%):

Вычислено: C 67,4; H 7,5; N 18,5;

Найдено: C 67,7; H 7,4; N 18,1.

**Пример 67**

α-метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метил ацетат

5,8 г (0,02 моль) α-метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метанола из примера 16 общим способом по примеру 46 в реакции с ук-сусным ангидридом давали требуемый продукт.

**Пример 68**

2-(1-ацетоксизтил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксид

6,3 г (0,02 моль) α-метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилацетата из примера 67 общим способом по примеру 47 в реакции с надуксусной кислотой давали требуемый твёрдый 5N оксид

**Пример 69**

4-амино- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-метилацетатгидрат

Для получения требуемого твердого продукта с температурой плавления 152-155 °С общим способом по примеру 51 аминировали 4,1 г (2,5 ммоль) 2-(1-ацетоксиэтил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5Н оксида из примера 68. Результаты анализа свидетельствуют о включении четверти моля воды.

Анализ (%):

Вычислено: С 65,3; Н 6,8; N 16,9,

Найдено: С 65,5; Н 6,8; N 16,9.

**Пример 70**

2-(2-метоксиэтил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин

2 г (8,4 ммоль) 2-метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина по общему способу из примера 45 в реакции с 0,76 мл (10 ммоль) 2-хлорэтилметилэфира давали требуемый продукт со структурой, подтвержденной ЯМР-спектроскопией.

**Пример 71**

2-(2-метоксиэтил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5Н оксид

Из 1 г (3,5 ммоль) 2-(2-метоксиэтил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина из примера 70 окислением надуксусной кислотой получали способом по примеру 47 0,75 г требуемого твердого 5Н оксида со структурой, подтвержденной ЯМР-спектроскопией.

**Пример 72**

2-(2-метоксиэтил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин

Для получения 0,4 г требуемого твердого продукта с температурой плавления 168-170 °С общим способом по примеру 51 аминировали 0,75 г 2-(2-метоксиэтил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5Н оксида из примера 71

Анализ (%):

Вычислено: С 68,4; Н 7,4; N 18,8;

Найдено: С 68,4; Н 7,4; N 18,6

**Пример 73**

1-[1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-ил]-пропан-2-дион

1 г (4,2 ммоль) 2-метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина растворяли в 20 мл безводного тетрагидрофурана, охлаждали раствор до -78 °С и по каплям добавляли в него 2,8 мл (4,2 ммоль) литийдиизопропиламида, а через 10 мин - 0,45 г (4,4 ммоль) N-метокси-N-метилацетамида, полученного по методу T.A.Oster and T.M.Harris (Tetrahedron Letters, 24, p. 1851, 1983). Через 15 мин реакцию прекращали водой, отделяли выпавший осадок и сушили до получения требуемого твердого продукта со структурой, подтвержденной ЯМР-спектроскопией.

**Пример 74**

$\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-этанол

8 г (28,4 ммоль) 1-[1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-ил]-пропан-2-диола суспендировали в 400 мл этанола, добавляли 1,64 г (43,3 ммоль) бороводорода натрия, перемешивали при комнатной температуре приблизительно два часа, вводили в массу около 20 мл метанола и продолжали перемешивать всю ночь. Затем в реакционную смесь добавляли воду, удаляли из неё

под вакуумом летучие растворители. Остаток разделяли в дихлорметане и воде. Слой дихлорметана отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта со структурой, подтвержденной ЯМР-спектроскопией.

**Пример 75**

2-(2-метоксипропил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин

6,5 г (23 ммоль)  $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-этанола из примера 74 растворяли в 50 мл N,N-диметилформамида. Раствор охлаждали до 0 °С, добавляли к нему 0,8 г (25 ммоль) 80 % дисперсии гидрида натрия в минеральном масле и полученную массу перемешивали около часа при 0 °С, вводили 2,2 мл (34 ммоль) йодистого метила и дополнительно при той же температуре перемешивали ещё около часа, а затем реакционную смесь доводили до комнатной температуры. Реакцию прекращали водой, и смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой отделяли несколько раз, сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с применением 2-5% раствора метанола в дихлорметане для элюирования и получали около 3 г требуемого продукта со структурой, подтвержденной ЯМР-спектроскопией.

**Пример 76**

2-(2-метоксипропил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5Н оксид

3 г (10 ммоль) 2-(2-метоксипропил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолина из примера 75 общим способом по примеру 47 окисляли надуксусной кислотой с получением 2,1 г требуемого твердого 5Н оксида с температурой плавления 125-130 °С и структурой, подтвержденной ЯМР-спектроскопией.

**Пример 77**

2-(2-метоксипропил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин

2 г (6,4 ммоль) 2-(2-метоксипропил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5Н оксида из примера 76 общим способом по примеру 51 аминировали с получением 1,3 г требуемого твердого продукта с температурой плавления 139-141 °С.

Анализ (%):

Вычислено: С 69,2; Н 7,7; N 17,9,

Найдено: С 69,1; Н 7,8; N 17,8.

**Пример 78**

$\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-этилацетат

9,4 г (33 ммоль)  $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-этанола из примера 74 общим способом по примеру 46 вводили в реакцию с уксусным ангидридом с получением требуемого продукта со структурой, подтвержденной ЯМР-спектроскопией.

**Пример 79**

2-(2-ацетоксипропил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5Н оксид

10,7 г (33 ммоль)  $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-этилацетата из примера 78 окисляли надуксусной кислотой с получением требуемого 5Н оксида со структурой, подтвержденной ЯМР-спектроскопией.

**Пример 80**

4-амино- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-этилацетат  
10,6 г (30 мМоль) 2-(2-ацетоксипропил)-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксида из примера 79 аминировали общим способом по примеру 51 с получением требуемого продукта со структурой, подтверждённой ЯМР-спектроскопией.

#### Пример 81

4-амино- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-этанол

Для получения 2 г требуемого продукта в твёрдом виде с температурой плавления 196-197°C 10,2 г (30 мМоль) 4-амино- $\alpha$ -метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-этилацетата общим способом по примеру 60 гидролизировали.

Анализ (%):

Вычислено: С 68,4; Н 7,4; N 18,8;

Найдено: С 68,6; Н 7,5; N 18,9.

#### Пример 82

7-хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропиламин)-3-нитрохинолин

18 г (80 мМоль) 7-хлор-4-гидрокси-3-нитрохинолина общим способом по примеру 41 хлорировали тионилхлоридом. После завершения реакции по данным тонкослойной хроматографии реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли к ней 28 мл (200 мМоль) триэтиламина и 10,3 г (96 мМоль) 2-амино-2-метил-2-пропанола и принудительно нагревали при перегонке с обратным холодильником около 1 часа. Затем реакционную смесь окончательно охлаждали на льду, выделяли выпавший осадок, сушили его и получали требуемый твёрдый продукт со структурой, подтверждённой ЯМР-спектроскопией.

#### Пример 83

7-хлор- $\alpha$ , $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-1-этанол

Для получения требуемого продукта в виде густого зелёного масла 18,5 г (63 мМоль) 7-хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропиламин)-3-нитрохинолина из примера 82 восстанавливали, а полученный диамин обрабатывали ацетоксусной кислотой общим способом по примеру 42.

#### Пример 84

7-хлор-2-этоксиметил-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксид

20,9 г (63 мМоль) 7-хлор- $\alpha$ , $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-1-этанола из примера 83 общим способом по примеру 47 окисляли надуксусной кислотой с получением 14,8 г требуемого 5N оксида со структурой, подтверждённой ЯМР-спектроскопией.

#### Пример 85

4-амино-7-хлор- $\alpha$ , $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

Для получения 8,6 г требуемого продукта в твёрдом виде с температурой плавления 238-240°C 14,8 г (42 мМоль) 7-хлор-2-этоксиметил-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксида из примера 84 аминировали.

Анализ (%):

Вычислено: С 58,5; Н 6,1; N 16,1;

Найдено: С 58,4; Н 6,0; N 16,0.

#### Пример 86

$\alpha$ , $\alpha$ -диметил-2-гидроксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

Для получения 35,7 г требуемого продукта в виде рыжеватого-коричневатого твердого вещества 45 г (0,19 моля) 3-амино-4-(2-гидрокси-2-метилпропиламин)хинолин согласно общему способу по примеру 47 вводили в реакцию с гликолевой кислотой. Структура подтверждена ЯМР-спектроскопией.

#### Пример 87

1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-2-метилацетат

Для получения 32,3 г рыжеватого-коричневого твердого вещества 35 г (0,13 моля)  $\alpha$ , $\alpha$ -диметил-2-гидроксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол согласно общему способу по примеру 2 вводили в реакцию с ацетилхлоридом. ЯМР-спектроскопия показала, что рыжеватого-коричневое вещество наряду с требуемым продуктом содержало 10% диэфира. Материал использовали без доочистки.

#### Пример 88

2-ацетоксиметил-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксид

Для получения 19,6 г 5N оксида 31 г 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-2-метилацетата из примера 87 общим способом по примеру 47 окисляли надуксусной кислотой.

#### Пример 89

4-хлор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-2-метилацетат

16,7 г 5N оксида из примера 88 суспендировали в 1200 мл дихлорметана и в суспензию при энергичном перемешивании в течение примерно 5 мин добавляли 3,5 мл хлороксида фосфора. Через 1,5 часа из реакционной смеси отфильтровывали 7,9 г твердой фазы. Фильтрат на основе дихлорметана соединяли с 1,2 мл хлороксида фосфора и перемешивали при комнатной температуре примерно 20 часов, а затем добавляли 250 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Слои разделяли, при этом водный слой дополнительно обрабатывали дихлорметаном. Дихлорметановые экстракты объединяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом, получая 10,2 г требуемого продукта в виде рыжеватого-коричневого твердого вещества. Структура подтверждена ЯМР-спектроскопией.

#### Пример 90

4-амино- $\alpha$ , $\alpha$ -диметил-2-гидроксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

Для получения 2,3 г требуемого твердого продукта с температурой плавления 264-271 °C 4-хлор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-2-метилацетат (8,3 г, 24 мМоль по примеру 89) аминировали по общему способу из примера 9.

Анализ (%):

Вычислено: С 62,9; Н 6,3; N 19,6;

Найдено: С 62,9; Н 6,3; N 19,3.

#### Пример 91

2-этоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин

4 г (16 мМоль) 3-амино-4-(фенилметиламин)хинолина соединяли с 4,5 мл (48 мМоль) ацетоксусной кислоты и нагревали при 120°C около трёх часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и защелачивали гидроксидом аммония. Выпавший

осадок отделяли и получали 5,3 г требуемого твердого продукта со структурой, подтвержденной ЯМР-спектроскопией

#### Пример 92

2-этоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксид

Для получения 3,2 г требуемого 5N оксида в твердом виде 4,5 г (14 мМоль) 2-этоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолина из примера 91 окисляли надуксусной кислотой общим способом по примеру 47.

#### Пример 93

2-этоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин

Для получения 1,1 г требуемого продукта в твердом виде с температурой плавления 204-205°C аминировали 3,2 г (9,6 мМоль) 2-этоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксида из примера 92.

Анализ (%):

Вычислено: C 72,3; H 6,1; N 16,9;

Найдено: C 72,1; H 5,7; N 16,6.

#### Пример 94

$\alpha$ ,  $\alpha$ -диметил-2-метоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

7,5 г (32 мМоль) 3-амино-4-(2-гидрокси-2-метилпропиламин)хинолина соединяли с 7,5 мл (97 мМоль) метоксиуксусной кислоты и примерно три часа нагревали до температуры около 170°C. Полученный твердый остаток растворяли в 150 мл этилацетата, раствор дважды обрабатывали экстрагентом в виде 0.2N едкого натра, промывали водой, сушили над сульфатом магния, обрабатывали активированным углем и концентрировали до объема около 50 мл. В этилацет добавляли гексан, выпавший осадок отделяли и сушили с получением 0,9 г твердого кристаллического требуемого продукта с температурой плавления 145-148°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 67,3; H 6,7; N 14,7;

Найдено: C 67,2; H 6,6; N 14,6;

#### Пример 95

1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метоксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксид

Для получения 5,7 г требуемого 5N оксида общим способом по примеру 47 6,6 г (23 мМоль)  $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметил-2-метоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанола из примера 94 обрабатывали надуксусной кислотой. Для получения аналитической пробы с температурой плавления 175-197°C часть, полученного целевого продукта перекристаллизовывали из этилацетата.

Анализ (%):

Вычислено: C 63,8; H 6,4; N 14,0;

Найдено: C 63,8; H 6,4; N 13,8.

#### Пример 96

4-амино- $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметил-2-метоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

Для получения 2,4 г твердого целевого продукта с температурой плавления 204-207°C общим способом по примеру 51 аминировали 4,7 г (16 мМоль) 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метоксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин 5N оксида из примера 95.

Анализ (%):

Вычислено: C 64,0; H 6,7; N 18,6;

Найдено: C 64,1; H 6,8; N 18,6.

#### Пример 97

$\alpha$ ,  $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

Для получения 53,6 г сероватого твердого сырого продукта общим способом по примеру 91 46,2 г (0,20 моля) 3-амино-4-(2-гидрокси-2-метилпропиламин)хинолина обрабатывали 62,5 г (0,6 моля) этоксиуксусной кислоты. Для получения 3,6 г бесцветного чистого продукта с температурой плавления 117-120°C часть целевого продукта перекристаллизовывали из толуола.

Анализ (%):

Вычислено: C 68,2; H 7,1; N 14,0;

Найдено: C 68,5; H 7,1; N 14,0.

#### Пример 98

2-этоксиметил-1-(2-гидрокси-2-метоксипропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксид

Для получения 59,9 г твердого 5N оксида общим способом по примеру 47 окисляли надуксусной кислотой 59,9 г (0,2 моля)  $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанола из примера 97.

#### Пример 99

4-амино- $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

Для получения 25,7 г сырого продукта в виде твердой фазы белого цвета общим способом по примеру 51 аминировали 30 г (0,095 моля) 2-этоксиметил-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксида из примера 98. Порцию (20,3 г) сырого продукта суспендировали в 125 мл метанола и добавляли в суспензию 60 мл дихлорметана. Полученный раствор обрабатывали активированным углем и фильтровали. Для удаления дихлорметана и уменьшения суммарного объема фильтрат частично упаривали и охлаждали до комнатной температуры, отделяли выпавший осадок, промывали его метанолом и сушили, получая 12,1 г требуемого продукта в виде бесцветных кристаллов с температурой плавления 190-193°C.

Анализ (%):

Вычислено: C 65,0; H 7,1; N 17,8;

Найдено: C 64,8; H 7,1; N 17,9.

#### Пример 100

4-хлор- $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

2,0 г (7,5 мМоль) 3-амино-2-хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропиламин)хинолина соединяли с 80 мл ацетонитрила и в смесь добавляли 0,92 г (7,5 мМоль) этоксиацетилхлорида. Примерно через пять минут образовывался желтый осадок. Добавляли 0,1 г пара-толуолсульфаниловой кислоты и нагревали реакционную смесь при перегонке с обратным холодильником примерно 120 часов, в течение которых она сохраняла гомогенность. Затем смесь охлаждали и под вакуумом удаляли ацетонитрил. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали разбавленным гидроксидом аммония. Водную фазу экстрагировали (3x25мл) дихлорметаном. Органические фазы соединяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением 2,6 г темно-желтого твердого сырого продукта, после перекристаллизации которого из третбутилметилового эфира получали 1,8 г целевого продукта. Структура подтверждена ЯМР-спектроскопией.



**Пример 101**

4-амино- $\alpha$ , $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанол

1,0 г (3 ммоль) 4-хлор- $\alpha$ , $\alpha$ -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-1-этанола по примеру 100 и 30 мл 7% раствора аммиака в метаноле выдерживали в стальном сосуде при 150-160°C под давлением в течение 6 часов. Затем сосуд охлаждали до температуры ниже комнатной, реакционный раствор удаляли, обрабатывали раствором едкого кали в метаноле, частично упаривали и разбавляли водой. Осадок отделяли, промывали водой и сушили. Полученные 0,7 г твердого сырого продукта перекристаллизовывали из смеси этилацетата и метанола и получали бесцветный твердый продукт.

**Пример 102**

2-метоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин

Для получения 4,4 г этого продукта в виде твердой фазы общим способом по примеру 91 на 4,0 г (16 ммоль) 3-амино-4-(фенилметиламино)-хинолина обрабатывали 3,7 мл метоксиуксусной кислоты. Структура подтверждена ЯМР-спектроскопией.

**Пример 103**

2-метоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксид

Для получения 3,0 г этого продукта в виде твердой фазы общим способом по примеру 47 окисляли 4,4 г (14,5 ммоль) 2-метоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолина из примера 102.

**Пример 104**

2-метоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин-4-амин

Для получения 2,0 г этого продукта в виде твердой фазы с температурой плавления 202-204°C общим способом по примеру 51 аминировали 3 г (9 ммоль) 2-метоксиметил-1-фенилметил-1Н-имидазо-[4,5-с]-хинолин 5N оксида из примера 103.

Анализ (%):

$$100 - \left[ \frac{\sum \text{макс количество поражений группы, подвергнутой лечению} \times 100}{\sum \text{макс количество поражений контрольной группы}} \right]$$

**Индукция интерферона**

Через 24 часа после введения начальной дозы испытуемого соединения у трех анестезированных метоксифлураном морских свинок из каждой опытной группы брали кровь пункцией сердца, отстаивали её до свёртывания при комнатной температуре, центрифугировали при малой скорости, отбирали сыворотку и сохраняли её при -70°C до проведения анализа. Уровни интерферона в сыворотке морских свинок определяли в стандартной микротитровой пробе, используя преобразованные клетки морской свинки (ATCC, CRL - лимфоцит 1405). Пробы интерферона исследовали в микротитрационных планшетах на 96 лунок. Слывающиеся монослои преобразованных клеток морских свинок обрабатывали разведениями сыворотки морской свинки, выполненными со средой 199 (GIBCO, Grand Island, NY). Клеточные и сыво-

Вычислено: C 71,7; H 5,7; N 17,6;

Найдено: C 71,4; H 5,7; N 17,4.

**ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ И ИНДУКЦИЯ ИНТЕРФЕРОНА У МОРСКИХ СВИНОК**

Описанные ниже методы испытаний демонстрируют способность соединений согласно изобретению снижать количество и опасность поражений, развивающихся у морских свинок, зараженных вирусом обыкновенного герпеса типа II, а также индуцировать биосинтез интерферона у морских свинок.

Самок морской свинки Хартли (Hartley) массой 200-250 г анестезировали метоксифлураном (methoxyflurane), выпускаемым Pitman-Moore, Inc., Washington Crossing, Nj товарный знак METAFANE<sup>TM</sup>. Затем влажную область свинок протирали сухим ватным тампоном и интравлагально заражали их ватными тампонами, пропитанными суспензией штамма 333 вируса простого герпеса типа II в разведении 10х3 на мл. Морских свинок распределяли на две: опытную и контрольную (для лечения известными средствами) - группы по 7 особей. Соединения согласно изобретению разводили в воде, содержащей 5%; Tween 80 (полиоксиэтилен сорбитан/моноолеат, выпускаемый Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI). Морским свинкам давали соединение внутрь один раз в день в течение четырех последующих дней через 24 часа после заражения.

**Противовирусная активность**

Противовирусную активность оценивали сравнением развития поражения у морских свинок, которых лечили соединением согласно изобретению и известным средством. Внешние поражения определяли через 4, 7, 8 и 9 дней после заражения, используя следующую шкалу: 0 - отсутствие поражения, 1 - краснота и опухание, 2 - несколько небольших пузырьков, 3 - некоторое количество больших пузырьков, 4 - большие язвы с некрозом и 5 - паралич. Процент снижения поражений подсчитывался следующим образом:

роточные разведения инкубировали при 37°C в течение ночи. На следующий день среду и сыворотку удаляли и в каждую лунку добавляли приблизительно 10 единиц менговируса (Mengovirus), способного к образованию негативной колонии на плотной среде. Контрольные планшеты содержали лунки без сыворотки морских свинок (вирус-положительный контроль) и лунки без вируса (вирус-отрицательный контроль). Клетки и вирусы инкубировали в течение 2-3 дней при 37°C и затем определяли вирусный цитоплазматический эффект окрашиванием 0,05% кристаллическим фиолетом с последующими спектроскопическими измерениями поглощения. Титр интерферона в сыворотке выражали в виде единиц/мл. Эта величина обратная наибольшему разведению, которое защищает клетки от вируса. Результаты показаны в нижеприведенной таблице.



Противовирусная активность и индукция интерферона у морских свинок

Соединение по примеру	Доза, мг/кг	% снижения поражений	Эталон эталоны/мМ
9	2	37 %	266
10	0,5	29 %	не проводилось
11	1	100 %	> 12,800
11	0,5	100 %	> 12,800
11	0,1	50 %	не проводилось
12	2	100 %	> 12,800
12	0,5	82 %	> 12,800
13	2	67 %	не проводилось
20	2	100 %	не проводилось

Эти результаты показывают, что испытанные соединения согласно изобретению снижают поражения вирусом простого герпеса типа II морских свинок. Испытанные соединения демонстрируют также способность индуцировать биосинтез интерферона у морских свинок.

#### ИНДУКЦИЯ ИНТЕРФЕРОНА- $\alpha$ В КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

Описанные ниже методы испытаний демонстрируют способность соединений согласно изобретению индуцировать биосинтез интерферона- $\alpha$  в клетках человека. Для оценки индукции интерферона- $\alpha$  соединениями согласно изобретению использовали клеточную систему крови человека *in vitro*. Оценки основаны на биоаналитическом определении интерферона, выделенного в культуральную среду.

Получение клеток крови для культивирования.

Цельную кровь отбирали из вены под вакуумом в пробирки EDTA. Мононуклеары периферической крови (МПК) получали с помощью LeucoPrep Brand Cell Separation Tubes, выпускаемых Becton Dickinson, и культивировали в среде RPMI 1640, выпускаемой GIBCO, Grand Island, NY и содержащей 25 мМ HEPES (2-гидроксиметилтиперазин-N'-2-этансульфокислоту), L-глутамин с добавлением 1 % раствора пенициллина и стрептомицина и 10 % аутологичной сыворотки. Можно использовать и цельную кровь, разведенную 1:10 средой RPMI 1640, также содержащей 25 мМ HEPES и L-глутамин с 1 % раствором пенициллина и стрептомицина. Порции по 200 мл разбавленной цельной крови или МПК в среде помещали в культуральные планшеты на 96 лунок с плоским дном MicroTest TM III.

Получение рабочих растворов

Соединения растворяли в воде, этаноле или диметилтиониле, затем разбавляли дистиллированной водой, 0,01N гидроксидом натрия или 0,01N соляной кислотой. (Выбор растворителя зависел от химических характеристик испытуемого соединения). Вначале соединения испытывали при концентрации приблизительно от 0,1 мкМ/мл до 5 мкМ/мл. Соединения, демонстрирующие индукцию при концентрации 0,5 мкМ/мл, затем испытывали в пределах 0,01 мкМ/мл - 5,0 мкМ/мл.

Инкубация

Раствор испытуемого соединения помещали в объеме, меньшем или равном 50 мкМ, в лунки, содержащие 200 мкМ МПК в среде или разбавленной цельной крови. Растворитель и/или среду добавляли в контрольные, т.е. не содержащие испытуемое соединение лунки, для доведения окон-

чательного объема в каждой лунке до 250 мкМ. Планшеты покрывали пластиковыми крышками, осторожно встряхивали и затем инкубировали в течение 24 часов при 37°C в атмосфере 5 % углекислого ангидрида.

Сепарация

После инкубации планшеты покрывали пленкой PARAFILM TM и центрифугировали 15 минут при 4°C и скорости 1000 об/мин в центрифуге Damon IEC Model CRU-5000. Среду (приблизительно 175 мкМ) удаляли из 4-8 лунок и разливали в 2 мл стерильные с охлаждением пробирки. Перед проведением анализа образцы выдерживали при -70°C.

Анализ / подсчет интерферона

Интерферон определяли биоанализом с использованием клеток A549 рака легких человека, зараженных вирусом энцефаломиокардита. Детальное описание метода приведено в "Automated Bioassay of Interferons in Micro-test Plates". Brotechniques, June/July 78, 1983 (G.L. Brennen, L.H. Kronenberg). Краткое описание метода сводится к следующему: растворы интерферона и клетки A549 инкубируют при 37°C в течение 12-24 часов и заражают прививочным материалом вируса энцефаломиокардита. Инфицированные клетки дополнительно инкубируют при 37°C и затем количественно определяют вирусный цитопатический эффект окрашиванием и последующими спектрофотометрическими измерениями поглощения. Результаты выражены в виде эталонных единиц интерферона- $\alpha$  на мл на основании величины, полученной для стандарта MN-1-IF методом "шахматного анализа" относительно античеловеческого интерферона (бета) кролика и античеловеческого интерферона (альфа) козы с использованием клеточных монослоев, зараженных вирусом энцефаломиокардита. В основном весь интерферон был идентифицирован как интерферон- $\alpha$ . Результаты приведены в нижеследующей таблице, прочерки в которой указывают на то, что соединение с данной дозовой концентрацией не испытывалось. Результаты, отмеченные знаком "<", указывают на то, что интерферон не определялся в количествах, превышающих нижний предел погрешности анализа. Эти результаты показывают, что испытанные соединения согласно изобретению индуцируют биосинтез интерферона в цельной крови человека и/или МПК на определенных уровнях и в широком диапазоне дозовых концентраций.

## Индукция интерферона-α в клетках человека

Соединение из примера	α-эталонные единицы (мл) Дозовая концентрация (мг/мл)						Тип клетки
	0,01	0,05	0,10	0,50	1,0	5,0	
9	<1,8	18	140	750	750	750	МПК
10	-	-	<1,5	98	120	120	кровь
10	<1,3	28	140	750	750	190	МПК
11	-	-	330	330	250	140	кровь
11	330	330	570	570	570	570	МПК
12	-	-	<1,8	37	140	330	кровь
13	-	-	<1,9	10	10	4	МПК
15	-	-	<1,8	250	430	750	МПК
20	-	-	85	440	250	190	кровь
20	<1,8	190	190	1000	1000	1000	МПК
23	-	-	<1,8	<1,8	84	250	кровь
27	<4	24	3300	550	370	490	МПК
29	-	-	<5,4	440	1000	580	МПК
30	-	-	<4	<4	<4	72	МПК
31	<4	18	2500	370	280	370	МПК
34	<4	<4	1800	550	180	200	МПК
37	-	-	<4	2500	2500	210	МПК
40	-	-	680	230	210	210	МПК
44	-	-	3000	430	430	760	МПК
48	-	-	3100	840	330	1300	МПК
51	-	-	<5	<5	1000	330	МПК
55	-	-	<4	1500	1500	490	МПК
60	-	-	1700	430	570	570	МПК
61	-	-	64	1300	330	330	МПК
62	-	-	<5	<5	31	760	МПК
66	-	-	<5	<5	1000	1000	МПК
69	<6,4	6,4	1000	680	390	900	МПК
72	-	-	200	210	220	420	МПК
77	<6,3	6,3	2600	390	250	280	МПК
81	-	-	1100	2200	460	1100	МПК
85	-	-	86	100	220	230	МПК
90	6,4	640	3000	640	420	580	МПК
93	-	-	850	280	300	300	МПК
96	<6,4	44	1200	460	1000	900	МПК
99	28	316	280	790	790	630	МПК
104	<2,7	<2,7	310	180	140	310	МПК

## ИНДУКЦИЯ ИНТЕРФЕРОНА У МЫШЕЙ

Описанные ниже методы испытаний демонстрируют способность соединений согласно изобретению индуцировать биосинтез интерферона у мышей.

Для каждого дозового уровня трём группам голодававших самцов CFW весом 23-25 г (в каждой группе по три мыши) давали внутрь соединение. Через час у первой группы брали пробы крови, которые затем разливали и центрифугировали. Из центрифуги удаляли сыворотку, делили ее на две порции, помещали в пробирки с охлаждением и до анализа содержали при температуре - 70°C.

Через два часа процедуру повторяли, со второй группой мышей и через 4 часа - с третьей.

## Анализ/подсчет интерферона

Образцы исследовали, как описано выше в связи с анализом индукции интерферона в клетках человека.

Результаты показаны в нижеприведенной таблице как α/β-эталонные единицы/мл на основании величины, которая получена для стандарта MN-IIF для мышей.

Результаты в таблицах, отмеченные знаком "<" возле определенного числа, указывают на то, что интерферон не определялся в количествах, превышающих нижний предел погрешности анализа.

## Индукция интерферона у мышей

Соединение из приме- ра	Доза, мг/кг	Этапные единицы (мл)		
		1 час	2 часа	4 часа
9	30	2900	5000	4
9	10	330	740	≤ 47
9	3	≤ 47	≤ 47	<47
9	1	<47	<47	<47
10	10	<120	<120	600
10	3	<120	<120	<120
10	1	<120	<120	<120
10	0,3	<120	<120	<120
11	30	850	2500	40
11	10	1100	2500	280
11	3	490	1900	30
11	1	280	1100	71
12	30	850	5800	40
12	10	850	850	40
12	3	54	40	<18
12	1	94	160	<18
13	10	700	1200	400
13	3	230	400	130
13	1	130	530	≤ 100
13	0,3	<59	≤ 130	<59
15	10	270	3100	270
15	3	<120	270	<120
15	1	<120	<120	<120
15	0,3	<120	<120	<120
20	30	2200	8700	320
20	10	2200	5000	100
20	3	970	1200	140
20	1	140	560	<47
23	30	1200	1200	140
27	10	130	690	<45
27	3	<59	230	<45
27	1	<45	<45	<45
27	0,3	<45	<45	<45
29	10	<45	<45	<45
29	3	<45	<45	<45
29	1	<45	<45	<45
29	0,3	<45	<45	>45
30	10	<120	600	<120
30	3	<120	<120	<120
30	1	<120	<120	<120
30	0,3	<120	<120	<120
31	10	960	5000	550
31	3	420	420	320
31	1	<61	140	≤ 61
31	0,3	<61	<61	<61
34	10	1100	1100	180
34	3	420	420	140
34	1	140	320	≤ 61
34	0,3	≤ 61	≤ 61	≤ 61
37	10	270	≤ 270	≤ 270
37	3	<120	<120	<120
37	1	<120	<120	<120
37	0,3	<120	<120	<120
60	10	870	3400	1100
60	3	380	870	290
60	1	290	1500	120
60	0,3	120	870	≤ 56
61	10	290	1100	160
61	3	290	500	120
61	1	120	220	97
61	0,3	<56	<56	<56

Соединение из приме- ра	Доза, мг/кг	Эталонные единицы (мг)		
		1 час	2 часа	4 часа
62	10	380	1100	380
62	3	220	870	180
62	1	<56	97	<56
62	0,3	<56	<56	<56
66	10	1100	2600	380
66	3	<74	<120	<56
66	1	<56	<56	<56
66	0,3	<56	<56	<56
40	10	1600	1600	170
40	3	990	1100	210
40	1	450	450	110
40	0,3	450	200	<29
44	10	1800	1600	790
44	3	1000	1500	<260
44	1	990	<260	<260
44	0,3	570	510	260
48	10	2000	2000	540
48	3	1600	1600	510
48	1	790	940	<260
48	0,3	<260	<260	<260
69	10	1000	1000	≤ 340
69	3	≤ 270	≤ 150	<150
69	1	<150	<150	<150
69	0,3	<150	<150	<150
85	10	2200	5700	570
85	3	1500	4300	430
85	1	980	3900	≤ 330
85	0,3	670	670	<250
90	10	750	3500	≤ 140
90	3	≤ 130	570	≤ 74
90	1	<74	<74	<74
90	0,3	<74	<74	<74
93	10	2100	2900	630
93	3	1300	1300	260
93	1	660	1500	340
93	0,3	400	360	≤ 150
96	10	2900	4700	350
96	3	3000	10000	960
96	1	3200	5000	1100
96	0,3	2900	3400	620
99	10	2500	4600	220
99	3	1600	750	220
99	1	2200	5100	460
99	0,3	1600	3500	390
104	10	3400	4500	≤ 660
104	3	≤ 660	2200	<380
104	1	780	780	380
104	0,3	<380	<380	<380

Предотвращение опухолей MC-26 у мышей  
Описанные ниже методы испытаний демонстрируют способность соединений согласно изобретению предотвращать рост опухоли у мышей

В день 0 самкам мышей CDF1 вводили суспензию опухолевых клеток MC-26 в разведении  $4 \times 10^6$  в объеме 0,2 мл физиологического раствора на мышь. Мыши погибали через 14 дней. Легкие удаляли и фиксировали в MARF (24 % этанола, 10 % формалина, 2 % уксусной кислоты в воде), после чего выстаивали 30 минут. Отделяли доли и подсчитывали колонии. В каждой опытной группе было 5 мышей: проводили сравнения с контрольными группами. Мышам из опытных групп на 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13 и 14 день давали внутрь суспензию соединения (10 мл/кг) в воде (10 мл/кг)

Мышам из контрольных групп давали физиологический раствор (10 мл/кг) на 3, 4, 5, 6 и 7 день в воду (10 мл/кг) на 10, 11, 12, 13 и 14 день.

Результаты показаны в нижеследующей таблице.

Предотвращение опухолей MC-26 у мышей

Соединение по примеру	Количество колоний
11	204±28
12	149±21
31	221±37
34	196±20
37	123±31
Контроль	385±31

В день 0 самкам мышей CDF1 вводили in vitro суспензию в разведении  $1 \times 10^6$  опухолевых клеток MC-26 в объеме 0,2 мл физиологического раствора на мышь. Мыши погибали через 21 день. Легкие удаляли и фиксировали с помощью WARF, после чего выстаивали 30 минут. Отделяли доли и подсчитывали колонии. В каждой опытной и в контрольной группе имелось 10 мышей.

Мышам из контрольной группы давали внутрь воду (10 мл/кг) на 0, 1, 2, 3 и 4 дни. Четыре мыши из этой группы погибли до 21 дня.

Мышам из первой опытной группы давали внутрь суспензию соединения по примеру 99 (1 мл/кг) в воде (10 мл/кг) на 0, 1, 2, 3 и 4 день. Одна мышь из этой группы погибла до 21 дня.

Мышам из второй опытной группы давали внутрь суспензию соединения по примеру 99 (3 мл/кг) в воде (10 мл/кг) на 0, 1, 2, 3 и 4 день. Все мыши из этой опытной группы дожили до 21 дня.

Результаты показаны в нижеследующей таблице.

Предотвращение опухолей MC-26 у мышей

Лечение	N	Количество колоний
3 мг/кг	10	17±3
1 мг/кг	9	29±4
Контроль	6	55±11

Эти результаты показывают, что испытанные соединения предотвращают образование опухоли MC-26 у мышей.

Косвенное определение противовирусной активности

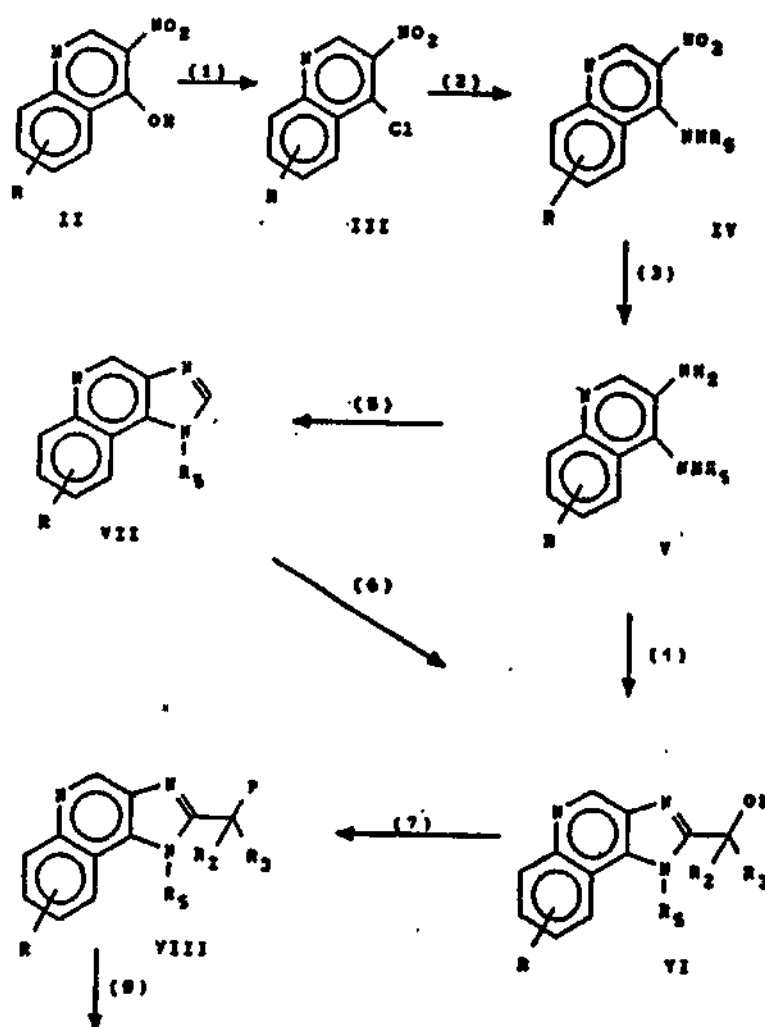
Описанный ниже метод испытаний демонстрирует способность соединений согласно изобретению предотвращать прогрессирование вирусной инфекции.

Цельную кровь отсасывают из вены под вакуумом в пробирки EDTA. МПК изолируют с помощью раствора Ficoll-Paque, выпускаемого Pharmacia LKB Biotechnology Inc., Piscataway, NJ. МПК промывают фосфатным буферным физиологическим раствором, затем разбавляют средой RPMI/640, GIBCO, выпускаемой Grand Island, NY для получения конечного разведения  $2,5 \times 10^6$  клеток/мл. Порции по 1 мл МПК в среде помещают в 15 мл полипропиленовые пробирки. В каждую пробирку добавляют 100 мкМ порцию аутологичной сыворотки. Испытуемое соединение растворено в диметилсульфоксиде, затем разбавлено средой RPMI. Раствор испытуемого соединения добавляют в пробирки, содержащие МПК, до получения конечных концентраций 0,1 мкМ/мл - 10 мкМ/мл. В контрольные пробирки испытуемое соединение не помещают. Затем пробирки инкубируют при 37°C в течение 24 часов в атмосфере углекислого ангидрида. После инкубации пробирки 5 мин центрифугируют при 400 g. Супернатант удаляют. МПК помещают в 100 мкМ среды RPMI 1640 и затем заражают 50 % дозами вируса везикулярного стоматита (VBC) 100 мл, содержащими 10 культуры ткани. Затем пробирки инкубируют при 37°C в течение 30 минут для адсорбции вируса. В каждую пробирку добавляют 1 мл среды RPMI 1640 и пробирки инкубируют 48 часов при 37°C. Трубки замораживают и дают возможность оттаять для растворения клеток. Для удаления клеточного дебриса пробирки центрифугируют при 400 g в течение 5 мин, после чего исследуют супернатант с помощью последовательных десятикратных разведений на Веро-клетках в титрационных микропланшетах на 96 лунок. Перед количественным определением вирусного цитопатического эффекта инфицированные клетки инкубируют 24 часа при 37°C. Вирусный цитопатический эффект определяют путем окрашивания 0,05 % кристаллическим фиолетом. Полученные результаты свидетельствуют о подавлении VBC, они определены в виде  $\log_{10}$  (контрольный урожай VBC/экспериментальный урожай VBC). Результаты показаны в нижеследующей таблице, прочерки в которой указывают на то, что соединение с данной дозой концентрации не испытывали. Контрольные пробирки имели величину 0.

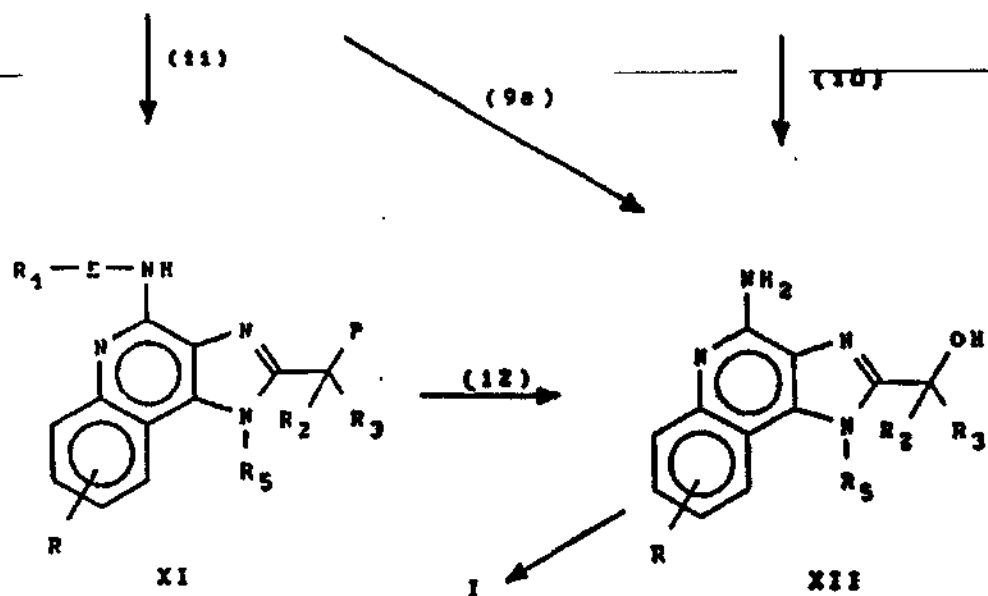
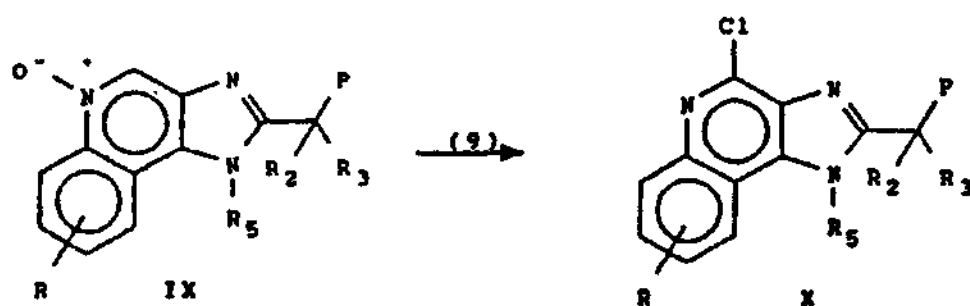
Противовирусная активность Предотвращения ВВС Дозовая концентрация (мг/мл)					
Соединение из полимера	10	5	1,0	0,5	0,1
15	5	5	6	—	—
27	—	—	4	3	4
31	6	5	5	—	—
40	6	7	7	—	—
44	—	—	7	4	3
51	—	—	5	1	0
61	—	—	5	7	5
66	—	—	3	2	2
72	—	—	5	5	5
77	—	—	5	5	3
81	—	—	5	4	5
85	—	—	5	5	5
90	—	—	5	4	5
93	—	—	5	5	0
96	—	—	5	5	6
99	—	—	5	5	5

Эти результаты показывают, что испытанные соединения эффективны против ВВС.

#### Схема реакции



## Схема реакции (продолжение)



Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»  
 Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101  
 (03122) 3 - 72 - 89 (03122) 2 - 57 - 03

