

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利说明书

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 215/38 (2006.01)

C07D 305/06 (2006.01)

专利号 ZL 200480017570.6

[45] 授权公告日 2008年7月23日

[11] 授权公告号 CN 100404530C

[22] 申请日 2004.6.14

[21] 申请号 200480017570.6

[30] 优先权

[32] 2003.6.24 [33] US [31] 60/482,176

[86] 国际申请 PCT/IB2004/001983 2004.6.14

[87] 国际公布 WO2004/113322 英 2004.12.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.23

[73] 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 诺尔马·J·汤姆

戴维·H·B·里平

迈克尔·J·卡斯塔尔蒂

[56] 参考文献

WO0140217A1 2001.6.7

CN1402721A 2003.3.12

审查员 旭 昀

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 张平元

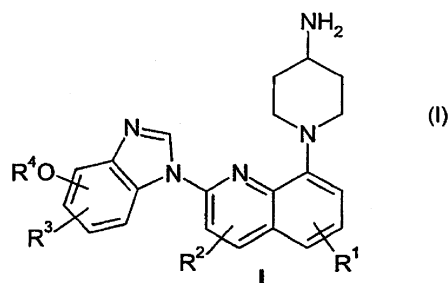
权利要求书3页 说明书17页

[54] 发明名称

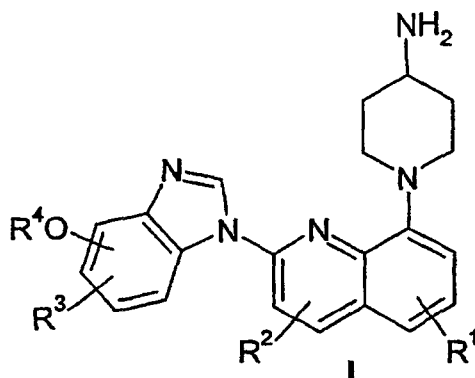
1 - [2 - (苯并咪唑 - 1 - 基) 喹啉 - 8 - 基]  
哌啶 - 4 - 基胺衍生物的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及制备通式(I)的化合物或其药物上可接受的盐、前体药物、水合物或溶剂合物的方法,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如本说明书所定义。通式(I)的化合物用于治疗哺乳动物的异常细胞生长,诸如癌症。



1. 制备通式 I 的化合物或其药物上可接受的盐或溶剂合物的方法,



其中每个  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立地选自 H、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_6)$ 环烷基、卤素、氰基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_3-C_6)$ 环烷基和 $-NR^{12}R^{13}$ ;

其中  $R^4$  为 $-(CR^5R^6)_mH$  或含有一个或多个各自选自 O、S 和 N 的杂原子的 $-(CR^7R^8)_n$ (4-10 员)-芳族或非芳族杂环, 其中  $m$  为 1-5 的整数, 其中  $n$  为 0-5 的整数, 其中所述的 4-10 员杂环在为芳族杂环时任选被 1-3 个  $R^9$  取代基取代, 且其中所述的 4-10 员杂环在为非芳族杂环时任选在任意位置上被 1-3 个  $R^{10}$  取代基取代且任选在不与杂原子相邻或直接连接的任意位置上被 1-3 个  $R^{11}$  取代基取代;

其中每个  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  独立地选自 H 和 $(C_1-C_6)$ 烷基;

其中每个  $R^9$  独立地选自 H、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_6)$ 环烷基、卤素、氰基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_3-C_6)$ 环烷基和 $-NR^{14}R^{15}$ ;

其中每个  $R^{10}$  独立地选自 H、 $(C_1-C_6)$ 烷基和 $(C_3-C_6)$ 环烷基;

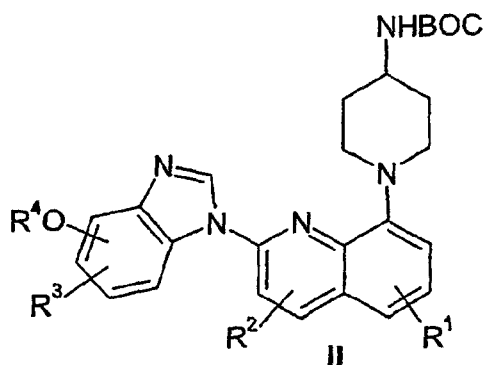
其中每个  $R^{11}$  独立地选自卤素、氰基、 $CF_3$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_3-C_6)$ 环烷基和 $-NR^{16}R^{17}$ ;

其中  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $R^{17}$  独立地选自 H、 $(C_1-C_6)$ 烷基和 $(C_3-C_6)$ 环烷基;

其中上述每个 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基和 $-O(C_3-C_6)$ 环烷基取代基无论在何处出现均任选独立地被 1-3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、氰基、氨基、 $(C_1-C_6)$ 烷基氨基、 $[(C_1-C_6)烷基]_2$ -氨基、全卤代 $(C_1-C_6)$ 烷基、全卤代 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 链烯基、

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、羟基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基;

该方法包括使通式 II 的化合物在有水存在下与金属醇盐反应, 得到式 I 的化合物



其中 BOC 为叔丁氧羰基, 且 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 如上述对通式 I 化合物所定义。

2. 权利要求 1 的方法, 其中每个 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 独立地选自 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、卤素和氰基。

3. 权利要求 1 的方法, 其中 R<sup>4</sup> 为-(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>H。

4. 权利要求 1 的方法, 其中 R<sup>4</sup> 为-(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>n</sub>(4-10 员)-芳族杂环, 其中 n 为 0-5 的整数, 且其中所述的 4-10 员芳族杂环任选被 1-3 个 R<sup>9</sup> 取代基取代。

5. 权利要求 4 的方法, 其中所述的 4-10 员芳族杂环含有 1-4 个各自选自 O、S 和 N 的杂原子, 条件是所述的 4-10 员芳族杂环不含两个相邻 O 或 S 原子。

6. 权利要求 1 的方法, 其中 R<sup>4</sup> 为-(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>n</sub>(4-10 员)-非芳族杂环, 其中 n 为 0-1 的整数, 且其中所述的 4-10 员非芳族杂环任选被 1-3 个 R<sup>10</sup> 取代基取代。

7. 权利要求 6 的方法, 其中所述的 4-10 员非芳族杂环选自四氢硫代吡喃基、硫代吗啉代、二噁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶子基、吗啉代、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、高哌啶基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、氮杂双环[2.2.2]己烷基、3H-吡啶基和 4H-吡喃基。

8. 权利要求 1 的方法, 其中通式 I 的化合物选自下列化合物:

1-{2-[5-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

(±)-1-{2-[5-(四氢-呋喃-3-基氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

或药物上可接受的盐或溶剂合物。

9. 权利要求 8 的方法，其中所述的盐为苯磺酸盐。

10. 权利要求 1 的方法，其中水的量为 1 当量。

11. 权利要求 1 的方法，其中该反应在有醚溶剂存在下进行。

12. 权利要求 1 的方法，其中所述的金属醇盐为叔丁醇钠。

13. 权利要求 1 的方法，其中所述的溶剂合物为水合物。

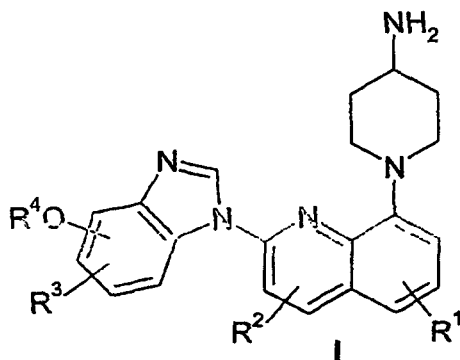
14. 权利要求 8 的方法，其中所述的溶剂合物为水合物。

## 1-[2-(苯并咪唑-1-基)喹啉-8-基]哌啶 -4-基胺衍生物的制备方法

本发明涉及制备用于治疗哺乳动物异常细胞生长，诸如癌症的苯并咪唑衍生物的新方法。本发明还涉及制备可以转化成上述苯并咪唑衍生物的中间体的新方法。苯并咪唑衍生物、用于制备这类苯并咪唑衍生物的中间体和制备这类苯并咪唑衍生物和中间体的方法公开在2001年6月7日公布的国际专利申请 WO 01/40217 和分别公开在2002年8月28日和2002年10月28日提交的美国临时申请顺序号 US60/406,524 和 US60/417,047 中。

### 发明概述

本发明涉及制备通式 I 的化合物或其药物上可接受的盐、前体药物、水合物或溶剂合物的方法，



其中每个  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立地选自 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_6)$  环烷基、卤素、氰基、 $CF_3$ 、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 $-O(C_1-C_6)$  烷基、 $-O(C_3-C_6)$  环烷基和  $-NR^{12}R^{13}$ ;

其中  $R^4$  为  $-(CR^5R^6)_mH$  或含有一个或多个各自选自 O、S 和 N 的杂原子的  $-(CR^7R^8)_n$  (4-10 员)-芳族或非芳族杂环，其中  $m$  为 1-5 的整数，其中  $n$  为 0-5 的整数，其中所述的 4-10 员杂环在为芳族杂环时任选被 1-3 个  $R^9$  取代基取代，且其中所述的 4-10 员杂环在为非芳族杂环时任选在任意位置上被 1-3 个  $R^{10}$  取代基取代且任选在任意不与杂原子相邻或直接连接的位置上被

1-3 个  $R^{11}$  取代基取代;

其中每个  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  独立地选自 H 和  $(C_1-C_6)$  烷基, 诸如甲基、乙基、丙基、丁基和戊基;

其中每个  $R^9$  独立地选自: H、 $(C_1-C_6)$  烷基, 诸如甲基、乙基、丙基、丁基和戊基,  $(C_3-C_6)$  环烷基、卤素、氰基、 $CF_3$ 、二氟甲氧基、三氟甲氧基;  $-O(C_1-C_6)$  烷基、 $-O(C_3-C_6)$  环烷基, 和  $-NR^{14}R^{15}$ ;

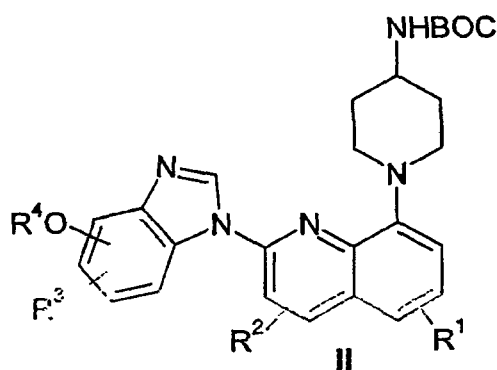
其中每个  $R^{10}$  独立地选自 H、 $(C_1-C_6)$  烷基和  $(C_3-C_6)$  环烷基;

其中每个  $R^{11}$  独立地选自卤素、氰基、 $CF_3$ 、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 $-O(C_1-C_6)$  烷基、 $-O(C_3-C_6)$  环烷基和  $-NR^{16}R^{17}$ ;

其中每个  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $R^{17}$  独立地选自 H、 $(C_1-C_6)$  烷基和  $(C_3-C_6)$  环烷基;

其中上述每个  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_6)$  环烷基、 $-O(C_1-C_6)$  烷基和  $-O(C_3-C_6)$  环烷基取代基无论在何处出现均可以任选独立地被 1-3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、氰基、氨基、 $(C_1-C_6)$  烷基氨基、 $[(C_1-C_6)$  烷基]<sub>2</sub>-氨基、全卤代  $(C_1-C_6)$  烷基、全卤代  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  链烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、羟基和  $(C_1-C_6)$  烷氧基;

该方法包括使通式 II 的化合物在有水存在下与金属醇盐, 优选碱土金属醇盐反应而得到通式 I 的化合物,



其中 BOC 为叔丁氧羰基, 且  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  如上述对通式 I 化合物所定义。优选水的含量约为 1 当量(即相对通式 II 化合物为 1 当量)。碱土金属醇盐优选碱土金属  $(C_1-C_6)$  醇盐。碱土金属优选为钠或钾且  $(C_1-C_6)$  醇盐优选为叔丁醇盐。

该反应优选在有溶剂, 诸如醚存在下进行。所述的醚优选为环醚, 不

过,也可以使用无环醚。合适的醚类的实例包括二噁烷、二甲氧基甲烷、二乙氧基甲烷、四氢呋喃和 2-甲基四氢呋喃或至少其中两种的混合物。尤其优选四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或其混合物。优选该反应在约 50°C-约 110°C 的温度下进行,且在更优选的实施方案中,该反应在约 60°C-约 80°C 的温度下进行。

本发明的一个实施方案涉及这类方法,其中所述的 4-10 员杂环为 4-8 元杂环;在另一个实施方案中,所述的杂环为 4-6 元杂环;在另一个实施方案中,所述的杂环为 6 元杂环;在另一个实施方案中,所述的杂环为 5 元杂环;且在另一个实施方案中,所述的杂环为 4 元杂环。本发明的另一个实施方案涉及这类方法,其中  $m$  为 1-5 的整数,在另一个实施方案中, $m$  为 1,且在另一个实施方案中, $m$  为 2。本发明的另一个实施方案涉及这类方法,其中当所述的 4-10 员杂环为芳族杂环时,它可以任选被 1 个  $R^9$  取代基取代。

本发明的另一个实施方案涉及这类方法,其中所述的 4-10 员杂环基为芳族杂环基。这类芳族杂环基中合适的实例包括吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吲哚基和苯并呋喃基。

本发明的另一个实施方案涉及这类方法,其中所述的 4-10 员杂环基为非芳族杂环基。这类非芳族杂环基中合适的实例包括四氢硫代吡喃基、硫代吗啉代、二噁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶子基、吗啉代、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、高哌啶基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、氮杂双环[2.2.2]己烷基、3H-吲哚基和 4H-吡喃基。

本发明的另一个实施方案涉及这类方法,其中含有一个或多个选自 O、S 和 N 的杂原子的 4-10 员芳族杂环基含有 1-4 个各自选自 O、S 和 N 的杂原子,条件是所述的 4-10 员芳族杂环不含两个相邻的 O 或 S 原子。在一个优选实施方案中,所述的 4-10 员杂环基含有 1-2 个 O 原子,且在另一个实施方案中,所述的 4-10 员杂环基含有 1 个 O 原子。在另一个实施方案中,所述的 4-10 员杂环基含有 1-2 个 N 原子,且在一个优选的实施方案中,所述的 4-10 员杂环基含有 1 个 N 原子。

本发明的另一个实施方案涉及这类方法,其中通式 I 的化合物选自下

列化合物:

1-{2-[5-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

(±)-1-{2-[5-(四氢-呋喃-3-基氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

(±)-1-{2-[5-(四氢-呋喃-3-基氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

(-)-1-{2-[5-(四氢-呋喃-3-基氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

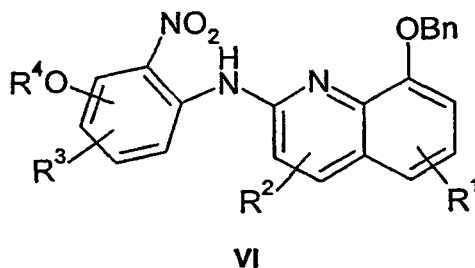
1-{2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

和上述化合物的药物上可接受的盐、前体药物、水合物和溶剂合物。

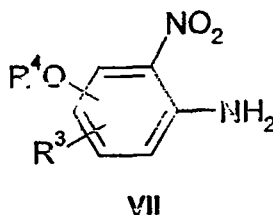
在尤其优选的实施方案中,本发明涉及这类方法,其中通式 I 的化合物为 1-{2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺的苯磺酸盐。

本发明涉及制备通式 VI 化合物的方法,



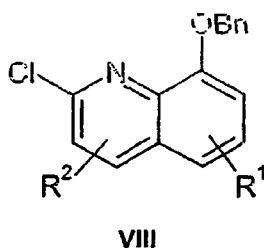
其中 Bn 为苄基,且其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>如上述对通式 I 所定义;

该方法包括使通式 VII 的化合物,



其中 R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>如上述对通式 I 所定义,

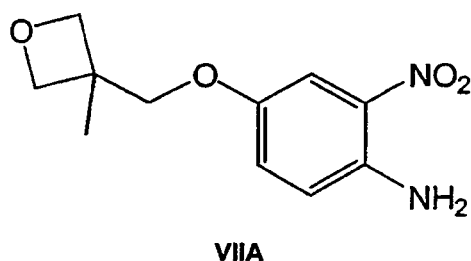
与通式 VIII 的化合物



其中  $R^1$  和  $R^2$  如上述对通式 I 所定义，

在有 1,2-双(二苯基膦基)乙烷、碱和钯催化剂，诸如钯(0)或钯(II)催化剂存在下反应。所述的钯催化剂优选为三(二亚苺基丙酮)合二钯(0)或乙酸钯，最优选后者。合适的碱的实例包括磷酸钾、叔丁醇钠和乙酸铯。本发明的一个尤其优选的实施方案涉及这类方法，其中所述的钯催化剂为乙酸钯，且所述的碱为碳酸铯。该反应优选在有芳族溶剂存在下进行，所述溶剂诸如甲苯、醚，诸如二噁烷、二甲氧基乙烷或四氢呋喃，或极性含氮溶剂，诸如二甲基甲酰胺(DMF)。还可以使用溶剂混合物。该反应可在约 90℃-约 120℃ 的温度下进行。

本发明尤其优选的实施方案涉及这类方法，其中通式 VIII 化合物中的  $R^1$  和  $R^2$  均为氮，且通式 VII 的化合物为通式 VIIA 的化合物：



通式 VI 的化合物用作制备通式 I 化合物的中间体。

除非另有说明，本文所用的术语“卤素”包括氟、氯、溴或碘。优选的卤素基团为氟和氯。

除非另有说明，本文所用的术语“烷基”包括含有直链或支链部分的饱和一价烃基。应理解所述的烷基包括必须含有至少三个碳原子的环状部分。

除非另有说明，本文所用的术语“环烷基”包括含有环状(包括单-或多-

环)部分的饱和一价烷基。

除非另有说明,本文所用的术语"链烯基"包括如上述所定义的含有至少一个碳-碳双键的烷基。

除非另有说明,本文所用的术语"炔基"包括如上述所定义的含有至少一个碳-碳三键的烷基。

除非另有说明,本文所用的术语"烷氧基"包括-O-烷基,其中烷基如上面所定义。

本文所用的术语"溶剂合物"包括进一步包括化学计算量或非化学计算量的通过分子间非共价力结合的溶剂的本发明化合物或其盐。优选的溶剂为挥发性、无毒性 and/或对人局部给药可接受的。

本文所用的术语"水合物"指的是进一步包括化学计算量或非化学计算量的通过分子间非共价力结合的水的本发明化合物或其盐。

除非另有说明,本文所用的术语"4-10 员杂环"包括含有一个或多个各自选自 O、S 和 N 的杂原子的芳族和非芳族杂环基,其中各杂环基在其环系中含有 4-10 个原子。非芳族杂环基包括在其环系上仅含有 4 个原子的基团,而芳族杂环基必须在其环系中含有至少 5 个原子。杂环基包括苯并稠合的环系和被一个或多个氧代部分取代的环系。4 元杂环基的实例为氮杂环丁烷基(来源于氮杂环丁烷)。5 元杂环基的实例为噻唑基且 10 员杂环基的实例为喹啉基。非芳族杂环基的实例为吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、噻唞烷基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂丁环基、高哌啶基、氧杂庚环基、硫杂庚环基、氧杂吡庚因基、二吡庚因基、硫杂吡庚因基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、3H-吲哚基和喹啉基。芳族杂环基的实例为吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、中氮茛基、2,3-二氮杂萘基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯

并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,5-二氮杂萘基和咪喃并吡啶基。螺部分也包括在该定义范围内,包括1-氧杂-6-氮杂-螺[2,5]辛-6-基。如果可能,衍生于上文所列基团的上述基团可以为C-连接的或N-连接的。例如,衍生于吡咯的基团可以为吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。此外,衍生于咪唑的基团可以为咪唑-1-基(N-连接的)或咪唑-3-基(C-连接的)。2个环原子被氧代(=O)部分取代的杂环基的实例为1,1-二氧代-硫代吗啉基。

除非另有说明,本文所用的术语"药物上可接受的盐"包括可以存在于通式I化合物上的酸性或碱性基团的盐。实际上为碱性的通式I的化合物能够与各种无机酸和有机酸形成各种盐。可以用于制备这类通式I的碱性化合物的药物上可接受的酸加成盐的酸是那些形成无毒性的酸加成盐的酸,所述的药物上可接受的酸加成盐即含有药物上可接受的阴离子的盐,诸如乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐(edislyate)、依托酸盐、乙磺酸盐、乙基琥珀酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙二醇阿散酸盐(glycollylarsanilate)、hexylresorcinate、hydrabamine、氢溴酸盐、盐酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、茶磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、扑酸盐(双羟萘酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclate)、甲苯磺酸盐、triethiodode和戊酸盐。由于本发明的单一化合物可以包括一个以上酸性或碱性部分,所以本发明的化合物可以在单一化合物中包括一、二或三-盐。

一般来说,通式I化合物的"前体药物"为易于在体内转化成所需通式I的化合物的官能衍生物。例如,用于选择和制备合适的前体药物衍生物的常规方法描述在"Design of Prodrugs", ed.H.Bundgaard, Elsevier, 1985中。

前体药物可以为需要在体内转化以释放活性药物且具有超过母体药物分子的改善的递送特性的生物活性物质("母体药物"或"母体分子")的药理上无活性的衍生物。例如,在体内的转化可以作为某些代谢过程的结果,诸如羧酸、磷酸或硫酸酯的化学或酶水解或敏感性官能基的还原或氧化的结果。

涉及本发明方法中的带有游离氨基、酰氨基、羟基或羧基的化合物可以被转化成前体药物。前体药物包括这类化合物，其中氨基酸残基或两个或多个(例如 2、3 或 4 个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键与本发明化合物的游离氨基、羟基或羧酸部分共价连接。氨基酸残基包括，但不限于 20 种天然存在的通常用三字母符号命名的氨基酸且还包括 4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、demosine、isodemosine、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 $\beta$ -丙氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸。还包括其它类型的前体药物。例如，可以将游离羧基衍生为酰胺类或烷基酯类。可以如 *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115 中概述的，使用包括，但不限于半琥珀酸酯类、磷酸酯类、二甲氨基乙酸酯类和磷酰氧基甲氧基羰基这类基团衍生游离羟基。还包括羟基和氨基的氨基甲酸酯前体药物，如碳酸酯前体药物、羟基的磺酸酯类和硫酸酯类。还包括羟基衍生为(酰氧基)甲基和(酰氧基)乙醚类，其中酰基可以为任选被包括，但不限于醚、胺和羧酸官能基的基团取代的烷基酯，或其中酰基为如上所述的氨基酸酯。这类前体药物描述在 *J.Med.Chem.*1996, 39,10 中。还可以将游离胺类衍生为酰胺类、磺酰胺类或磷酸酰胺类。所有这些前体药物部分均可以引入包括，但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团。

本发明方法中涉及的化合物可以带有一个或多个不对称中心且由此可以存在对映异构体和非对映异构体。应理解所有这类异构体及其混合物均包括在这类化合物范围内。通式 I 的某些化合物可以带有不对称中心且由此可以不同对映体形式存在。认为通式 I 化合物的所有旋光异构体和立体异构体及其混合物均属于通式 I 化合物的范围。通式 I 的化合物可以包括外消旋物、一种或多种对映体形式、一种或多种非对映体形式或其混合物。通式 I 的化合物还可以互变体存在。关于通式 I 的化合物包括涉及所有这类互变体及其混合物的应用。

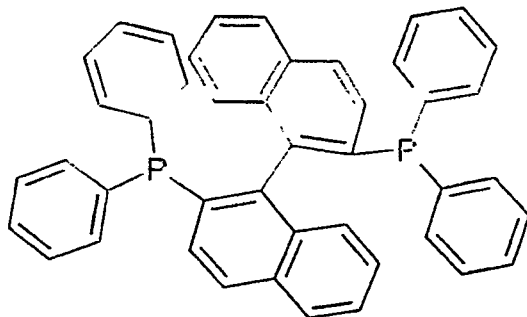
术语"Me"指的是甲基，"Et"指的是乙基，且"Ac"指的是乙酰基。

除非另有说明，本文所用的术语"DMF"指的是二甲基甲酰胺。

除非另有说明，本文所用的术语"NMP"指的是 N-甲基吡咯烷酮(也称作 1-甲基-2-吡咯烷酮)。

除非另有说明，本文所用的缩写"DIPHOS"指的是 1,2-双(二苯基膦基)乙烷。

除非另有说明,本文所用的术语 "BINAP"(2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘的缩写)由如下通式表示:



本发明方法中涉及的化合物还包括同位素标记的化合物,它们与本文涉及的化合物相同,但实际上一个或多个原子被具有原子量或原子数不同于通常自然界发现的原子量或原子数的原子取代。可以引入本发明化合物的同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 和 $^{36}\text{Cl}$ 。含有上述同位素和/或其它原子同位素的本发明涉及的化合物、其前体药物和所述化合物或所述前体药物的药物上可接受的盐属于这类化合物的范围。本发明涉及的某些同位素标记的化合物,例如引入了诸如 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ 这类放射性同位素的那些化合物用于药物和/或底物组织分布试验。氚化,即 $^3\text{H}$ ,和碳-14,即 $^{14}\text{C}$ 同位素特别优选用于所述化合物的便利制备和检测。此外,使用重同位素,诸如氘,即 $^2\text{H}$ 取代可以因较大的代谢稳定性,例如体内半衰期增加或剂量需求降低而提供一定的治疗优势且由此在某些情况中可能是优选的。一般可以通过下文实施方案和/或实施例和制备部分中公开的方法,通过用易于得到的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备本发明通式 I 的同位素苯基的化合物及其前体药物。

将本专利申请中涉及的专利、专利申请、公开的国际申请和科学出版物各自的全部内容引入本文作为参考。

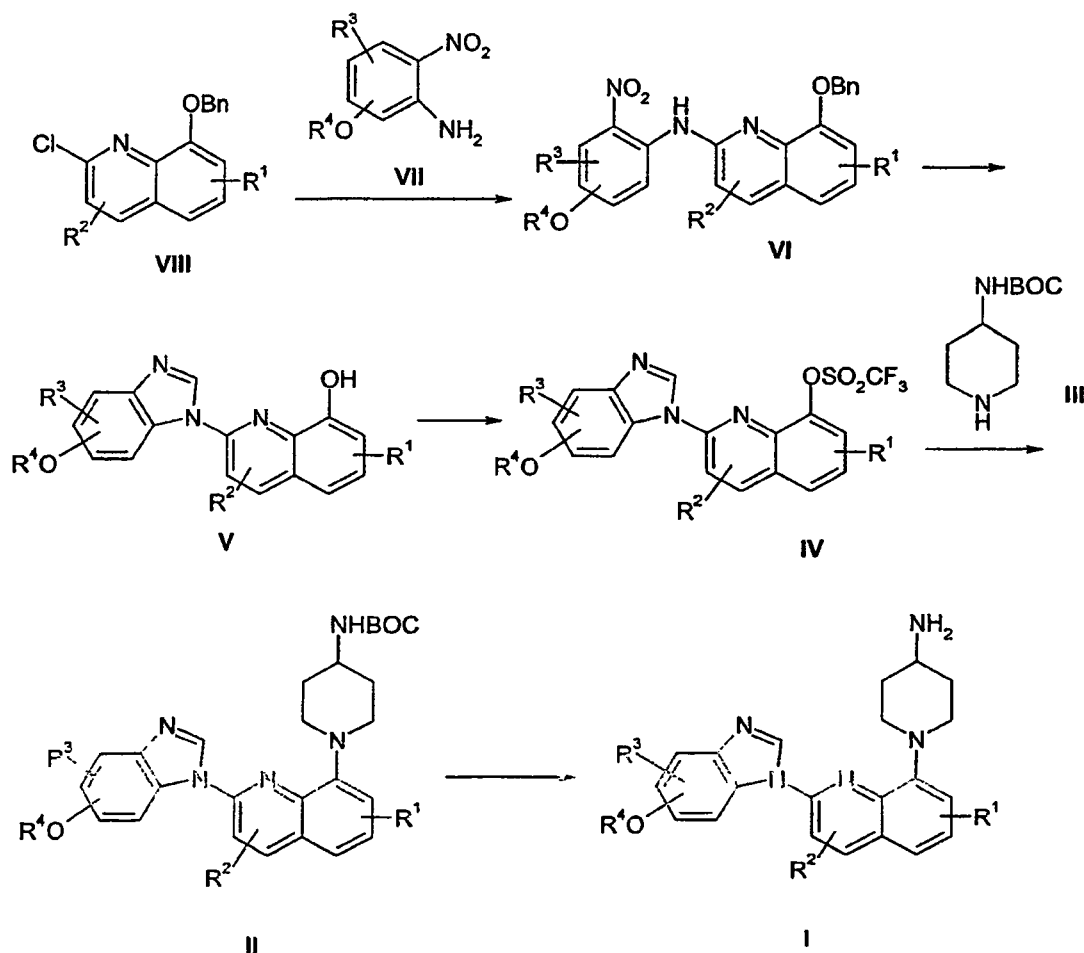
#### 发明详述

美国专利 US5,990, 146 (1999 年 11 月 23 日授权)(Warner-Lambert Co.)和 PCT 公开申请号 WO99/16755(1999 年 4 月 8 日公开)(Merck & Co.)和 WO 01/40217 (2001 年 7 月 7 日公开)(Pfizer, Inc.)中提供了可能涉及制备通式 I

化合物的一般合成方法。

还可以按照如下反应图解和讨论制备通式 I 的化合物。除非另有说明，如下反应方案和讨论中的  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  如上述所定义。

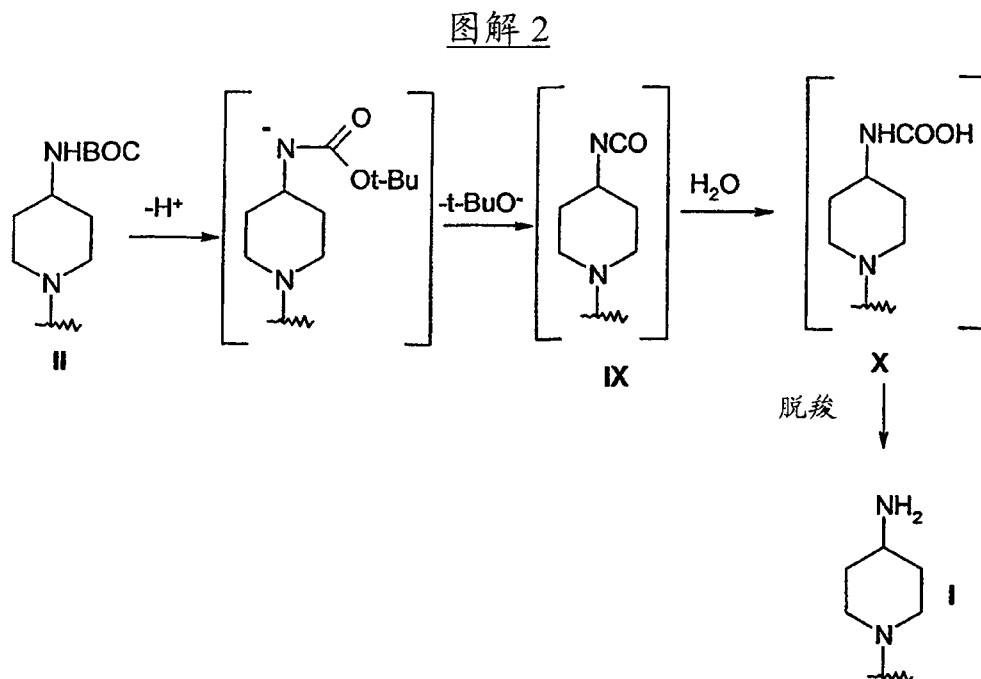
图解 1



就上述方案 1 而言，可以从 2-氯-8-苄氧基喹啉(VIII)和合适的 2-氨基-硝基苯(VII)的钯催化氨基化反应开始制备通式 I 的化合物而得到喹啉(VI)。还原硝基并通过催化氢化除去苄基，随后添加甲脒乙酸盐而得到苯并咪唑(V)，然后可以将其转化成相应的三氟甲磺酸酯(IV)。使用胺(III)进行第二次钯催化的氨基化而得到哌啶基喹啉(II)且随后除去叔丁氧羰基而得到(I)。

尽管不希望受到理论约束，但是认为目前要求保护的在碱性(强碱)条件下由通式 II 的化合物制备通式 I 的化合物的方法通过异氰酸酯中间体(IX)进行，所述的异氰酸酯中间体(IX)因对(II)脱质子化(对 NH 质子)，随后消去叔丁氧基而得到。认为异氰酸酯(IX)的水解产生氨基甲酸(X)，使其进行脱羧而生成(I)。该机理在如下的方案 2 中说明。可以通过该机理解释作为反

应剂存在的水。



使通式 VIII 的化合物与通式 VII 的化合物在有乙酸钨和 DIPHOS(1,2-双(二苯基膦基)乙烷)存在下反应而生成通式 VI 的化合物, 这一反应比使用乙酸钨、BINAP 和  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  进行的相同反应特别且令人意外的有利。在 DIPHOS 存在下的反应产生较高(例如 15-25%以上)收率的产物且完成反应所需的时间较短, 特别是在大规模(例如 100 克和 100 克以上)合成中。该方法在生产用于药物制剂的活性组分方面具有显著的商业化优势。

图解 1 中所用的原料易于商购或易于使用本领域技术人员众所周知的方法制备。

在该图解中讨论或解释的各反应中, 除非另有说明, 压力并不关键。约 0.5 个大气压-约 5 个大气压的压力一般是可接受的, 且为便利起见, 优选环境压力, 即约 1 个大气压。

下文提供的实施例和制备进一步解释和举例说明本发明的化合物、这类化合物的制备方法和本发明的方法。应理解本发明的范围并不以任何方式限于下列实施例和制备。在如下实施例中, 除非另有说明, 带有单一手性中心的分子以外消旋混合物存在。除非另有说明, 那些带有两个或多个

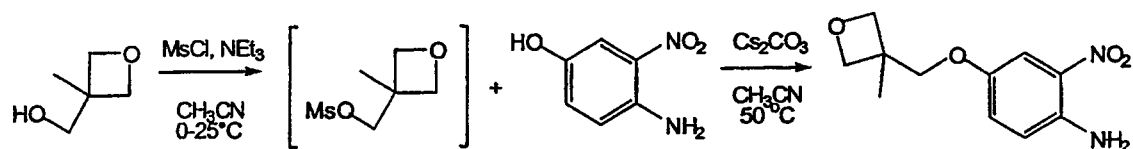
手性中心的分子以非对映体的外消旋混合物存在。可以通过本领域技术人员公知的方法获得单一对映体/非对映体。

尽管下文的制备和实施例涉及了 HPLC 色谱法，但是除非另有说明，所用的一般条件如下。所用的柱为 150 mm 长和 4.6 mm 内径的 ZORBAX RXC18 柱(由 Hewlett Packard 生产)。将样品注入 Hewlett Packard-1100 系统。使用梯度溶剂法，用 100% 乙酸铵/乙酸缓冲液(0.2 M)-100% 乙腈进行 10 分钟。然后使用 100% 乙腈使该系统进行 1.5 分钟的洗涤循环且然后使用 100% 缓冲溶液 3 分钟的洗涤循环。在该期限中的流速为 3 mL/分钟的恒定值。

通过下列实施例解释本发明。不过，应理解本发明并不限于下列实施例的具体描述。

### 实施例 1

#### 4-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2-硝基-苯基胺的制备

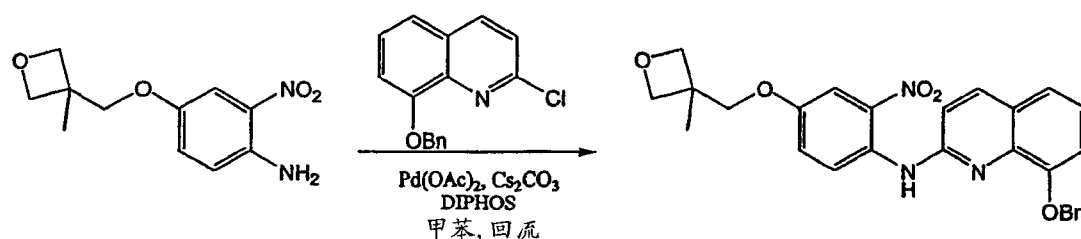


将化合物 3-甲基-3-氧杂环丁烷甲醇(4.68g, 45.8 mmol, 1.05 当量)、乙腈(25 mL, 5 个体积)和三乙胺(6.7 mL, 48mmol, 1.1 当量)加入到 100 mL 圆底烧瓶中且然后冷却至 5-15°C。以保持温度低于 45°C 的速率加入甲磺酰氯(3.4 mL, 43.6 mmol, 1.0 当量)。将该混合物在 15-20°C 下搅拌 2-6 小时，然后冷却至 0-5°C。通过塞力特硅藻土填料过滤固体，然后用 10 mL 乙腈洗涤烧瓶和滤饼一次。此后，向滤液中加入 4-氨基-3-硝基苯酚(6.73 g, 43.6 mmol, 1 当量)和碳酸铯(18.5 g, 56.7 mmol, 1.3 当量)并将该混合物在 45-60°C 下加热 24 小时。在反应完成后，向烧瓶中加入乙酸乙酯(30 mL, 6 个体积)。将该混合物在 35-40°C 下搅拌 15-60 分钟且然后在 35-40°C 下通过塞力特硅藻土填料过滤。用 2×6 个体积的乙酸乙酯冲洗烧瓶与滤饼。然后用 25 个体积的 0.5 N 氢氧化钠溶液洗涤滤液，随后用 25 个体积的饱和氯化钠溶液洗涤。将所得溶液浓缩至小体积并加入异丙醇(25 mL, 5 个体积)。在 20-25°C 下使固体粒化(granulate)至少 10 小时且然后收集并在 40°C 真空下干燥，并放出少量氮

气,得到 7.7 g 红橙色松软固体(收率 74%)。 $^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ : $\delta$  7.41 (d, 1 H,  $J = 2.9$  Hz), 7.29(br s, 2H), 7.18 (dd, 1 H,  $J = 9.1, 2.9$  Hz), 6.98 (d, 1 H,  $J = 9.1$  Hz), 4.46 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.26 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 3.98 (s, 2H), 1.32 (s, 3H)。

### 实施例 2

#### (8-苄氧基-喹啉-2-基)-[4-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2-硝基-苯基]-胺的制备

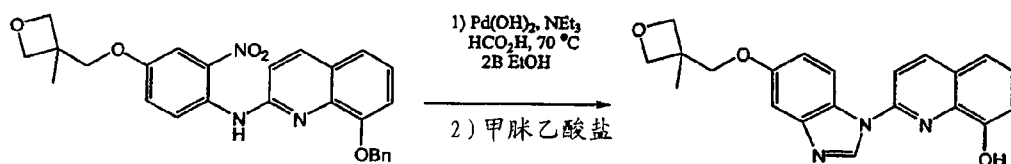


将化合物 8-苄氧基-喹啉-2-醇(5 g, 18.5 mmol, 1.0 当量)、4-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2-硝基-苯基胺(5.3 g, 22.2 mmol, 1.2 当量)、碳酸铯(8.46 g, 26 mmol, 1.4 当量)、DIPHOS(1,2-双(二苄基膦基)乙烷(443 mg, 111  $\mu\text{mol}$ , 0.06 当量)和甲苯(75 mL, 15 个体积)加入到 100 mL 圆底烧瓶中。使该反应物脱氧。加入乙酸钯(83 mg, 37  $\mu\text{mol}$ , 0.02 当量)并再次使反应脱氧。将该反应体系加热至  $100^\circ\text{C}$  下 24-30 小时。在反应完成后,将该反应体系冷却至  $55^\circ\text{C}$  并加入二氯乙烷("DCE"; 75 mL, 15 个体积)。将淤浆通过塞力特硅藻土填料过滤且然后再用 DCE(50 mL, 10 个体积)冲洗烧瓶与滤饼。将有机层浓缩至小体积并加入乙酸乙酯(50 mL, 10 个体积)。将该反应体系加热至回流并使其冷却至  $20\text{-}25^\circ\text{C}$ 。使固体粒化 10-20 小时,过滤并在  $40^\circ\text{C}$  真空下干燥,放出少量氮气,得到 6.72 g (8-苄氧基-喹啉-2-基)-[4-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2-硝基-苯基]-胺,为橙色固体(收率 77%)。根据 NMR 判断该物质的纯度约为 95%,含有~5%的 DIPHOS 双-氧化物。

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ : $\delta$  9.78 (s, 1H), 8.73 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 8.11(d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 7.55(m, 2H), 7.36(m, 4H), 7.22 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 4.52 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.34(d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.12 (s, 2H), 1.40 (s, 3H)。

### 实施例 3

### 2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-醇的制备



将化合物(8-苄氧基-喹啉-2-基)-[4-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2-硝基-苯基]-胺(5 g, 10.6 mmol, 1.0 当量)、乙醇(50 mL, 10 个体积)、三乙胺(7.8 mL, 56.2 mmol, 5.3 当量)和氢氧化钯/碳(500 mg, 0.1 重量当量)加入到 100 mL 圆底烧瓶中。使该反应物脱氧且然后加热至 50°C, 缓慢加入甲酸(2.2 mL, 56.2 mmol, 5.3 当量)以控制任何放热或废气放出。然后将该反应体系在 55°C 下加热 15-25 小时。在通过 APCI MS 注意到硝基还原和除去苄基后, 将该反应体系冷却至 40°C 并通过塞力特硅藻土填料过滤。用乙醇(2.5 个体积)将烧瓶和滤饼洗涤一次。然后将滤液加入到另一个含有甲脒乙酸盐(2.3 g, 22.3 mmol, 2.1 当量)的 100 mL 圆底烧瓶中并将该反应体系在回流状态下加热~8 小时。在反应完成后, 将该反应体系冷却至 20-25°C 并使其粒化 10-20 小时。通过过滤分离固体并在 40°C 的真空下干燥, 放出少量氮气, 得到 3.14 g 的 2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-醇, 为黄色固体(收率 82%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9.88 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.61 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 8.51 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 8.10 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 7.44 (m, 2H), 7.35 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 7.18 (dd, 1H,  $J = 7.5, 1.7$  Hz), 7.08 (dd, 1H,  $J = 8.7, 2.5$  Hz), 4.51 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.31 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.12 (s, 2H), 1.39 (s, 3H).

#### 实施例 4

三氟-甲磺酸 2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯的制备

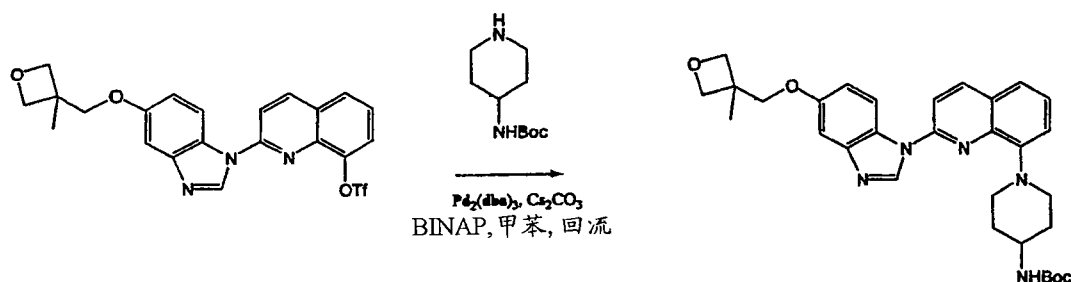


将N-苯基三氟甲磺酰亚胺( $\text{PhN}(\text{Tf})_2$ , 2.72 g, 7.6 mmol, 1.1 当量)、2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-醇(2.5 g, 6.9 mmol, 1.0 当量)、DMF(7.5 mL, 3 个体积), 且然后三乙胺(1.9 mL, 13.8 mmol, 2 当量)加入到 50 mL 圆底烧瓶中。将该淤浆在 20-30 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 20-30 小时。在搅拌期限后, 过滤该反应体系并用 DMF(2.5 mL, 1 个体积), 随后用异丙醚(5 mL, 2 个体积)洗涤, 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 真空下干燥, 放出少量氮气, 得到 2.9 g 三氟甲磺酸 2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯, 为米黄色固体(收率 85%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9.18 (s, 1H), 8.75 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 8.65 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 8.33 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 8.18 (dd, 1H,  $J = 8.3, 1.2$  Hz), 7.94 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 7.70 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.36 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.02 (dd, 1H,  $J = 9.1, 2.5$  Hz), 4.51 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.31 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.12 (s, 2H), 1.39 (s, 3H).

### 实施例 5

#### (1-{2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯的制备



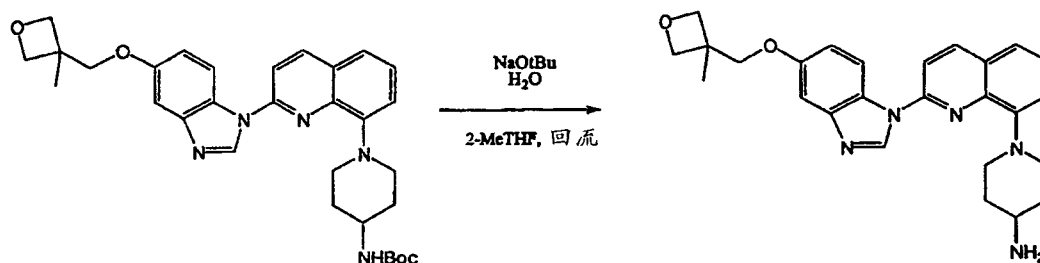
将 BINAP(379 mg, 608 $\mu\text{mol}$ , 0.06 当量)、三(二亚苄基丙酮)合二钯(186 mg, 203  $\mu\text{mol}$ , 0.02 当量)和甲苯(35 mL, 7 个体积)加入到 100 mL 圆底烧瓶中。使该溶液脱氧并在 20-25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌~30 分钟。接下来加入三氟甲磺酸 2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯(5 g, 10.1 mmol, 1 当量), 哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(4.06g, 20.3mmol, 2.0 当量), 和碳酸铯(4.62 g, 14.2 mmol, 1.3 当量)。再次给该反应体系脱氧且然后加热至 85 $^{\circ}\text{C}$ 下 24-32 小时。在反应完成后, 将该反应体系冷却至 30 $^{\circ}\text{C}$ 并加入二氯乙烷(5 个体积)和塞力特硅藻土(0.5wt 当量)。将淤浆通过塞力特硅藻土填料过

滤并用二氯乙烷(5个体积)冲洗。然后将母液浓缩至小体积并加入乙酸乙酯(75mL, 15个体积)。将该稀薄的淤浆在 20-25℃ 下粒化 8-15 小时且然后过滤。收集母液并用 2.5% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 溶液(3 x 9 个体积)洗涤。再次将有机层浓缩至小体积并加入乙腈(25mL, 5 个体积)。使淤浆粒化 10-20 小时, 且然后过滤固体并在 40℃ 真空下干燥, 放出少量氮气, 得到 4.33 g(1-{2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯, 为黄色固体(收率 79%)。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 9.17 (s, 1H), 8.89 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.47 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.35 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.54 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 4.32 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.13 (s, 2H), 3.75 (d, 2H, J = 11.6 Hz), 3.45 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

### 实施例 6

#### 1-{2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺的制备



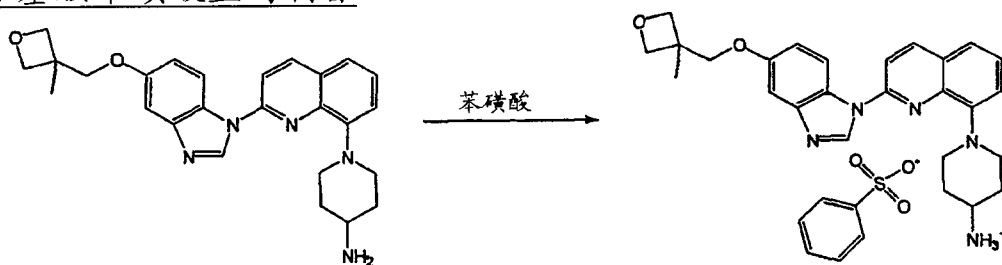
将化合物(1-{2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯(2 g, 3.68 mmol, 1 当量)、叔丁醇钠(1.77 g, 18.4 mmol, 5 当量)、2-甲基四氢呋喃(30 mL, 15 个体积)和水(66 mL, 1 当量)加入到 100 mL 圆底烧瓶中。将该混合物加热至回流并在回流状态下保持 24-30 小时。在反应完成后, 将该混合物冷却至 20-30℃。将该反应体系猝灭入 20%柠檬酸溶液(10 个体积)并在 20-30℃ 下搅拌 30-60 分钟。在此过程中柠檬酸盐从溶液中沉淀出来。加入 50%氢氧化钠溶液(~1 当量)以碱化反应混合物(pH10-12)。在 30-40℃ 下分离各层。用乙酸乙酯(10 个体积)洗涤水层且然后将合并的有机层浓缩至小体积。加入乙酸乙酯(14 mL, 7 个体积)并

使淤浆粒化 10-20 小时。过滤固体并分离 1-{2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺(1.4 g, 收率 86%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9.17 (s, 1H), 8.88 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 8.51 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 8.14 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 7.57 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.46 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.37 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 7.26 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.15 (dd, 1H,  $J = 9.1, 2.5$  Hz), 4.53 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.31 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.13 (s, 2H), 3.71 (d, 2H,  $J = 10.4$  Hz), 2.73 (m, 3H), 1.87 (d, 2H,  $J = 11.4$  Hz), 1.77 (m, 2H), 1.39 (s, 3H).

### 实施例 7

1-{2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺苯磺酸盐的制备



将化合物 1-{2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺(2.44 g, 5.5 mmol, 1 当量)和乙醇(24 mL, 10 个体积)加入到 100 mL 圆底烧瓶中。将该溶液加热至回流以溶解原料且然后冷却至室温。加入苯磺酸(918 mg, 5.2 mmol, 0.95 当量)在乙醇(5 mL, 2 个体积)中的溶液并将该反应体系加热至回流~30 分钟。将该反应体系冷却至 20-30°C 并使该反应体系粒化 16-32 小时。然后过滤物质并在真空下干燥, 放出少量氮气, 得到 1-{2-[5-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺苯磺酸盐(2.8 g, 收率 85%), 为米黄色固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9.19 (s, 1H), 8.87 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 8.54 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 8.16 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 7.94 (br s, 3H), 7.63 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.56 (m, 2H), 7.48 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.39 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 7.26 (m, 5H), 4.53 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.31 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.12 (s, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.39 (s, 3H).