(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2006-502121
(P2006-502121A)
(43)公表日　平成18年1月19日(2006.1.19)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	107E	4C065
		C07D 471/04	CSP	

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 19 頁）

(21)出願番号	特願2004-523380 (P2004-523380)
(86)(22)出願日	平成15年7月23日 (2003.7.23)
(85)翻訳文提出日	平成17年3月17日 (2005.3.17)
(86)国際出願番号	PCT/US2003/023153
(87)国際公開番号	WO2004/009593
(87)国際公開日	平成16年1月29日 (2004.1.29)
(31)優先権主張番号	60/397,607
(32)優先日	平成14年7月23日 (2002.7.23)
(33)優先権主張国	米国 (US)

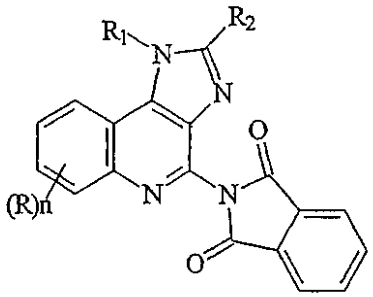
(71)出願人　501309071
テバ　ジョジセルジャール　レースベニュタールシャシャーグ
ハンガリー国，ハー－４０４２　デブレツェン，パラギ　１３
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺　陽一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－フタルイミド中間体を介する１Ｈ－イミダゾ－［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンの調製

(57)【要約】
本発明は、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン、特にイミキモドの合成において有用な１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－フタルイミド中間体を提供する。本発明は更に、前記中間体を調製するための方法及び当該中間体を介して１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンを調製するための方法に関連する。

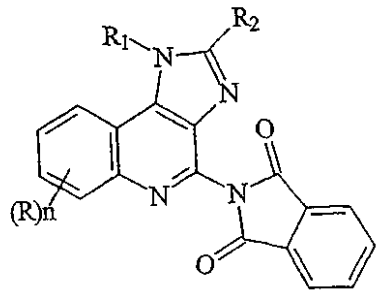
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（II）：
【化１】



(II)

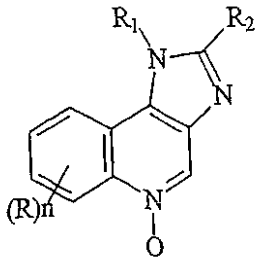
（式中、
R_1は：水素；１～約１０個の炭素原子の直鎖状又は分鎖状のアルキルであって、任意に、低級アルキル、３～約６個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択された置換基によって置換されており、ここで当該シクロアルキルは任意に低級アルキル基により置換されている、アルキル；２～約１０個の炭素原子の直鎖状又は分鎖状のアルケニルであって、当該アルケニル基のオレフィン不飽和は、１位の窒素から１個以上の炭素原子が除去されており、そして当該直鎖状又は分鎖状アルキルは、任意に、低級アルキル、３～約６個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択された置換基によって置換されており、ここで当該シクロアルキルは任意に低級アルキル基により置換されている、アルケニル；１～約６個の炭素原子のヒドロキシアルキル；アシルオキシアルキルであって、ここで当該アシルオキシ成分は、２～約４個の炭素原子のアルカノイルオキシ又はベンゾイルオキシであり、そして当該アルキル成分は１～約６個の炭素原子を含む、アシルオキシアルキル；ベンジル；（フェニル）エチル；及びフェニルからなる群から選択されており、ここで当該ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル置換基は任意に、ベンゼン環上で、低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンからなる群から独立して選択された１又は２個の成分により置換されており、但し、当該ベンゼン環が、２個のかかる成分により置換されている場合、当該成分は一緒に炭素原子を６個超含み；
R_2は：水素；１～約８個の炭素原子を含む直鎖状又は分鎖状のアルキル；ベンジル；（フェニル）エチル；及びフェニルからなる群から選択されており、ここで当該ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル置換基は、任意に、ベンゼン環上で、低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンからなる群から独立して選択された１又は２個の成分により置換されており、但し、当該ベンゼン環が、２個のかかる成分により置換されている場合、当該成分は一緒に炭素原子を６個超含み；
Rは：独立して、１～約４個の炭素原子のアルコキシ；１～約４個の炭素原子のアルキル；及びハロゲンからなる群から選択されており；そして
ｎは０～２の整数であり、但しｎが２であれば、前記基は一緒に炭素原子を６個以下含む）
の化合物。
【請求項２】
R_1がイソブチルであり、R_2が水素であり、そしてｎは０である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】

式（II）：
【化２】



(II)

の１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン４－フタルイミドを調製するための方法であって、
式（III）の化合物
【化３】



(III)

（式中、
R_1は：水素；１～約１０個の炭素原子の直鎖状又は分鎖状のアルキルであって、任意に、低級アルキル、３～約６個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択された置換基によって置換されており、ここで当該シクロアルキルは任意に低級アルキル基により置換されている、アルキル；２～約１０個の炭素原子の直鎖状又は分鎖状のアルケニルであって、当該アルケニル基のオレフィン不飽和は、１位の窒素から１個以上の炭素原子が除去されており、そして当該直鎖状又は分鎖状アルキルは、任意に、低級アルキル、３～約６個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択された置換基によって置換されており、ここで当該シクロアルキルは任意に低級アルキル基により置換されている、アルケニル；１～約６個の炭素原子のヒドロキシアルキル；アシルオキシアルキルであって、ここで当該アシルオキシ成分は、２～約４個の炭素原子のアルカノイルオキシ又はベンゾイルオキシであり、そして当該アルキル成分は１～約６個の炭素原子を含む、アシルオキシアルキル；ベンジル；（フェニル）エチル；及びフェニルからなる群から選択されており、ここで当該ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル置換基は任意に、ベンゼン環上で、低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンからなる群から独立して選択された１又は２個の成分により置換されており、但し、当該ベンゼン環が、２個のかかる成分により置換されている場合、当該成分は一緒に炭素原子を６個超含み；

R_2は：水素；１～約８個の炭素原子を含む直鎖状又は分鎖状のアルキル；ベンジル；（フェニル）エチル；及びフェニルからなる群から選択されており、ここで当該ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル置換基は、任意に、ベンゼン環上で、低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンからなる群から独立して選択された１又は２個の成分により置換されており、但し、当該ベンゼン環が、２個のかかる成分により置換されている場合、当該成分は一緒に炭素原子を６個超含み；

Rは：独立して、１～約４個の炭素原子のアルコキシ；１～約４個の炭素原子のアルキル；及びハロゲンからなる群から選択されており；そして

ｎは０～２の整数であり、但しｎが２であれば、前記基は一緒に炭素原子を６個以下含む）

とフタルイミドを反応せしめることを含んで成る方法。

【請求項４】

R_1はイソブチルであり、R_2は水素であり、そしてｎが０である、請求項３に記載の方法。

【請求項５】

前記反応を塩基及び溶媒の存在下で行っている、請求項３又は４に記載の方法。

【請求項６】

前記溶媒を、塩化メチレン及び酢酸エチルからなる群から選択し、そして前記塩基をトリ－ｎ－ブチルアミン、トリエチルアミン、及びトリイソブチルアミンから選択する、請求項５に記載の方法。

【請求項７】

前記溶媒が酢酸エチルであり、そして前記塩基がトリ－ｎ－ブチルアミンである、請求項６に記載の方法。

【請求項８】

前記反応を更に有機酸ハロゲン化物の存在下で行っている、請求項５に記載の方法。

【請求項９】

前記有機酸ハロゲン化物が塩化ベンゾイルである、請求項８に記載の方法。

【請求項１０】

前記反応を約０～約１０℃の温度で行う、請求項３又は４に記載の方法。

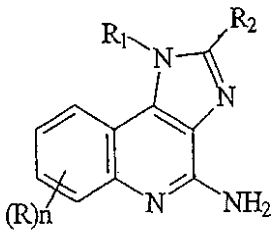
【請求項１１】

式（III）の化合物及びフタルイミドを約１時間に渡り反応させている、請求項３又は４に記載の方法。

【請求項１２】

式（Ｉ）：

【化４】

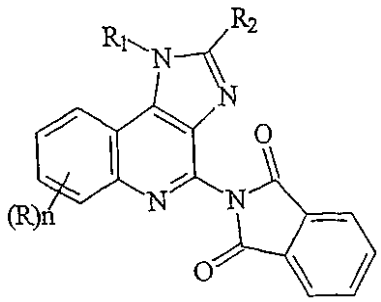


(I)

の化合物を調製するための方法であって、

式（II）：

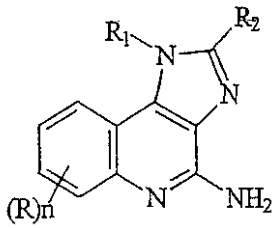
【化５】



(II)

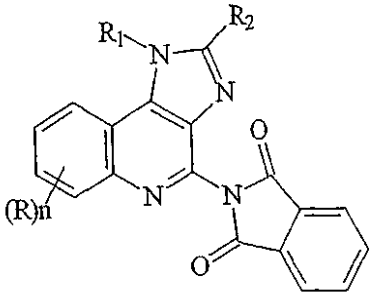
（式中、
R_1は：水素；１～約１０個の炭素原子の直鎖状又は分鎖状のアルキルであって、任意に、低級アルキル、３～約６個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択された置換基によって置換されており、ここで当該シクロアルキルは任意に低級アルキル基により置換されている、アルキル；２～約１０個の炭素原子の直鎖状又は分鎖状のアルケニルであって、当該アルケニル基のオレフィン不飽和は、１位の窒素から１個以上の炭素原子が除去されており、そして当該直鎖状又は分鎖状アルキルは任意に、低級アルキル、３～約６個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択された置換基によって置換されており、ここで当該シクロアルキルは任意に低級アルキル基により置換されている、アルケニル；１～約６個の炭素原子のヒドロキシアルキル；アシルオキシアルキルであって、ここで当該アシルオキシ成分は、２～約４個の炭素原子のアルカノイルオキシ又はベンゾイルオキシであり、そして当該アルキル成分は１～約６個の炭素原子を含む、アシルオキシアルキル；ベンジル；（フェニル）エチル；及びフェニルからなる群から選択されており、ここで当該ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル置換基は任意に、ベンゼン環上で、低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンからなる群から独立して選択された１又は２個の成分により置換されており、但し、当該ベンゼン環が、２個のかかる成分により置換されている場合、当該成分は一緒に炭素原子を６個超含み；
R_2は：水素；１～約８個の炭素原子を含む直鎖状又は分鎖状のアルキル；ベンジル；（フェニル）エチル；及びフェニルからなる群から選択されており、ここで当該ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル置換基は任意に、ベンゼン環上で、低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンからなる群から独立して選択された１又は２個の成分により置換されており、但し、当該ベンゼン環が、２個のかかる成分により置換されている場合、当該成分は一緒に炭素原子を６個超含み；
Rは：独立して、１～約４個の炭素原子のアルコキシ；１～約４個の炭素原子のアルキル；及びハロゲンからなる群から選択されており；そして
ｎは０～２の整数であり、但しｎが２であれば、前記基は一緒に炭素原子を６個以下含む）
の化合物とヒドラジン水和物を反応せしめることを含んで成る方法。
【請求項１３】
R_1がイソブチルであり、R_2が水素であり、そしてｎは０である、請求項１２に記載の化合物。
【請求項１４】
前記反応を溶媒及びイソブチルアルコールの存在下で行っている、請求項１１又は１２に記載の方法。
【請求項１５】
前記溶媒が水である、請求項１４に記載の方法。

【請求項１６】
前記反応を約９４～９５℃の温度で行っている、請求項１１又は１２に記載の方法。
【請求項１７】
前記式IIの化合物及びヒドラジン水和物を約４～約５時間に渡り反応せしめる、請求項１１又は１２に記載の方法。
【請求項１８】
式（Ｉ）：
【化６】



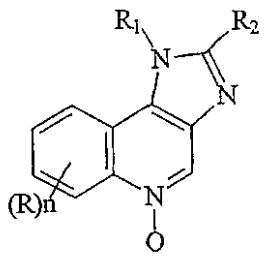
(I)

の化合物を調製するための方法であって、
a）式（II）：
【化７】



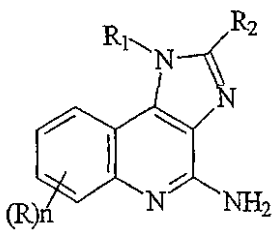
(II)

の化合物を、式（III）：
【化８】



(III)

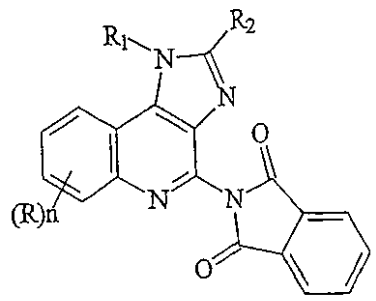
の化合物とフタルイミドを反応せしめることによって調製し；そして
b）式（II）の化合物を式（Ｉ）
（式中、
R_1は：水素；１～約１０個の炭素原子の直鎖状又は分鎖状のアルキルであって、任意に、低級アルキル、３～約６個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択された置換基によって置換されており、ここで当該シクロアルキルは任意に低級アルキル基により置換されている、アルキル；２～約１０個の炭素原子の直鎖状又は分鎖状のアルケニルであって、当該アルケニル基のオレフィン不飽和は、１位の窒素から１個以上の炭素原子が除去されており、そして当該直鎖状又は分鎖状アルキルは任意に、低級アルキル、３～約６個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択された置換基によって置換されており、ここで当該シクロアルキルは任意に低級アルキル基により置換されている、アルケニル；１～６個の炭素原子のヒドロキシアルキル；アシルオキシアルキルであって、ここで当該アシルオキシ成分は、２～約４個の炭素原子のアルカノイルオキシ又はベンゾイルオキシであり、そして当該アルキル成分は１～約６個の炭素原子を含む、アシルオキシアルキル；ベンジル；（フェニル）エチル；及びフェニルからなる群から選択されており、ここで当該ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル置換基は任意に、ベンゼン環上で、低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンからなる群から独立して選択された１又は２個の成分により置換されており、但し、当該ベンゼン環が、２個のかかる成分により置換されている場合、当該成分は一緒に炭素原子を６個超含み；
R_2は：水素；１～約８個の炭素原子を含む直鎖状又は分鎖状のアルキル；ベンジル；（フェニル）エチル；及びフェニルからなる群から選択されており、ここで当該ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル置換基は任意に、ベンゼン環上で、低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンからなる群から独立して選択された１又は２個の成分により置換されており、但し、当該ベンゼン環が、２個のかかる成分により置換されている場合、当該成分は一緒に炭素原子を６個超含み；
Rは：独立して、１～約４個の炭素原子のアルコキシ；１～約４個の炭素原子のアルキル；及びハロゲンからなる群から選択されており；そして
ｎは０～２の整数であり、但しｎが２であれば、前記基は一緒に炭素原子を６個以下含む）
の化合物へ転換することを含んで成る方法。
【請求項１９】
R_1はイソブチルであり、R_2は水素であり、そしてｎが０である、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
式（Ｉ）：
【化９】



(I)

の化合物を調製するための方法であって、
a）式（II）：

【化１０】



(II)

の化合物を調製し；そして

b）当該式（II）の化合物をヒドラジン水和物と反応せしめ、式（Ｉ）の化合物

（式中、

R_1は：水素；１～約１０個の炭素原子の直鎖状又は分鎖状のアルキルであって、任意に、低級アルキル、３～約６個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択された置換基によって置換されており、ここで当該シクロアルキルは任意に低級アルキル基により置換されている、アルキル；２～約１０個の炭素原子の直鎖状又は分鎖状のアルケニルであって、当該アルケニル基のオレフィン不飽和は、１位の窒素から１個以上の炭素原子が除去されており、そして当該直鎖状又は分鎖状アルキルは任意に、低級アルキル、３～約６個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択された置換基によって置換されており、ここで当該シクロアルキルは任意に低級アルキル基により置換されている、アルケニル；１～約６個の炭素原子のヒドロキシアルキル；アシルオキシアルキルであって、ここで当該アシルオキシ成分は、２～約４個の炭素原子のアルカノイルオキシ又はベンゾイルオキシであり、そして当該アルキル成分は１～約６個の炭素原子を含む、アシルオキシアルキル；ベンジル；（フェニル）エチル；及びフェニルからなる群から選択されており、ここで当該ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル置換基は任意に、ベンゼン環上で、低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンからなる群から独立して選択された１又は２個の成分により置換されており、但し、当該ベンゼン環が、２個のかかる成分により置換されている場合、当該成分は一緒に炭素原子を６個超含み；

R_2は：水素；１～約８個の炭素原子を含む直鎖状又は分鎖状のアルキル；ベンジル；（フェニル）エチル；及びフェニルからなる群から選択されており、ここで当該ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル置換基は任意に、ベンゼン環上で、低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンからなる群から独立して選択された１又は２個の成分により置換されており、但し、当該ベンゼン環が、２個のかかる成分により置換されている場合、当該成分は一緒に炭素原子を６個超含み；

Ｒは：独立して、１～約４個の炭素原子のアルコキシ；１～約４個の炭素原子のアルキル；及びハロゲンからなる群から選択されており；そして

ｎは０～２の整数であり、但しｎが２であれば、前記基は一緒に炭素原子を６個以下含む）

を形成することを含んで成る方法。

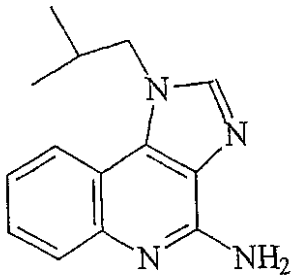
【請求項２１】

R_1がイソブチルであり、R_2が水素であり、そしてｎが０である、請求項２０に記載の方法。

【請求項２２】

請求項３の方法によって生産した、請求項１に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本願は、２００２年７月２３日に提出された仮出願番号第60/397,607号の優先権を主張し、その内容は本明細書中に組み込まれている。
【０００２】
発明の分野
本発明は、１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－アミンの調製において有用な１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－フタルイミド中間体を合成するための方法、かかる中間体を使用することで１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン４－アミンを調製するための方法；及び１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－フタルイミド中間体を調製するための方法に関連する。更に詳細には、本発明は、１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン４－アミン（イミキモド）を調製するための方法であって、１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－フタルイミド中間体を介し、１－イソブチル－１－Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－アミンの４位においてアミノ基を導入することによって調製するための方法、及び１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン４－フタルイミド中間体に関連する。
【０００３】
発明の背景
イミキモド、即ち、１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－アミンは免疫反応調節剤であり、陰部疣贅などのウィルス感染症を治療するために有用である。イミキモドは米国特許第4,689,338号及び第5,238,944号に開示されており、そして構造：
【化１】



を有する。
【０００４】
イミキモドなど、１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－アミンを調製するためにいくつかの方法が当業界で公知である。４位におけるアミノ基は、本質的に３つの方法で導入されている。その第一の方法とは、脱離基の例えば、Cl、トリフレートなどをアンモニア、ジベンジルアミン又はアジド基により求核置換することにより；第二の方法とは、１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－Ｎ－酸化物と水酸化アンモニウム又はアンモニウム塩を、塩化トシルの存在下、０～５℃で反応せしめることにより；そして第三の方法とは、１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－Ｎ－酸化物とイソシアン酸ベンゾイルを反応せしめることによる。
【０００５】
求核置換反応は、例えば、WO97/48704、WO92/06093、米国特許第5,395,937、5,756,747、4,988,815、5,602,256、5,578,727、4,698,348、4,689,388号、欧州特許EP 145340、EP

0385630、EP 310950及びJP 04193866に開示されている。特にWO97/48704において、アミノ基は、トリアゾール成分を獲得するために４－クロロ誘導体とアジ化ナトリウムの反応によって導入される。トリアゾール成分とトリフェニルホスフィンとの反応により、４－アミノ誘導体が獲得される。米国特許第5,395,937号において、４－トリフレート誘導体は、ジベンジルアミンと反応させられている。４－ジベンジルアミノ誘導体の触媒還元によりアミノ基が４位に配置される。米国特許第5,756,474号は、１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－Ｎ－酸化物の４－ヒドロキシ誘導体への異性化、しかる後の$POCl_3$との反応によって獲得された４－クロロ誘導体上でのアンモニアによる求核置換を開示している。以下の特許：4,988,815、5,602,256、5,578,727、4,698,348、4,689,388、EP 145340、JP 04193866、EP 0385630及びEP 310950は全て、１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－クロロのアンモニアによる高温高圧での求核置換を開示している。

【０００６】

WO92/06093は、１－イソブチル－１－Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－Ｎ酸化物と水酸化アンモニウム又はアンモニウム塩を塩化トシルの存在下、０～５℃で反応せしめることを開示している。

【０００７】

WO92/15581は、１－イソブチル－１－Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－N酸化物とイソシアン酸ベンゾイルを反応せしめることを開示している。

【０００８】

しかし当業界では、１－Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン４－アミン、特にイミキモドを高純度且つ高収率で、そして高温又は高圧を要さず調製するための要請がある。

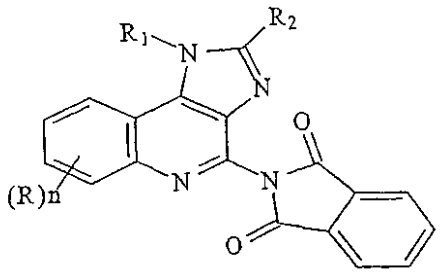
【発明の開示】

【０００９】

発明の概要

１つの観点において、本発明は式（II）：

【化２】



(II)

（式中、

R_1は：水素；１～約１０個の炭素原子の直鎖状又は分鎖状のアルキルであって、任意に、低級アルキル、３～約６個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択された置換基によって置換されており、ここで当該シクロアルキルは任意に低級アルキル基により置換されている、アルキル；２～約１０個の炭素原子の直鎖状又は分鎖状のアルケニルであって、ここで当該アルケニル基のオレフィン不飽和は、１位の窒素から１個以上の炭素原子が除去されており、そして当該直鎖状又は分鎖状アルキルは任意に、低級アルキル、３～６個の炭素原子のシクロアルキルからなる群から選択された置換基によって置換されており、ここで当該シクロアルキルは任意に低級アルキル基により置換されている、アルケニル；１～約６個の炭素原子のヒドロキシアルキル；アシルオキシアルキルであって、ここで当該アシルオキシ成分は、２～約４個の炭素原子のアルカノイルオキシ又はベンゾイ

ルオキシであり、そして当該アルキル成分は１～６個の炭素原子を含む、アシルオキシアルキル；ベンジル；（フェニル）エチル；及びフェニルからなる群から選択されており、ここで当該ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル置換基は任意に、低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンからなる群から独立して選択された１又は２個の成分によりベンゼン環上で任意に置換されており、但し、当該ベンゼン環が、２個のかかる成分により置換されている場合、当該成分は一緒に炭素を６個超含み；

R_2は：水素；１～約８個の炭素原子を含む直鎖状又は分鎖状のアルキル；ベンジル；（フェニル）エチル；及びフェニルからなる群から選択されており、ここで当該ベンジル、（フェニル）エチル及びフェニル置換基は任意に、ベンゼン環上で、低級アルキル、低級アルコキシ、及びハロゲンからなる群から独立して選択された１又は２個の成分により置換されており、但し、当該ベンゼン環が、２個のかかる成分により置換されている場合、当該成分は一緒に炭素原子を６個超含み；

Rは：独立して、１～約４個の炭素原子のアルコキシ；１～約４個の炭素原子のアルキル；及びハロゲンからなる群から選択されており；そして

ｎは０～２の整数であり、但しｎが２であれば、前記基は一緒に炭素原子を６個以下含む）

の化合物に関する。

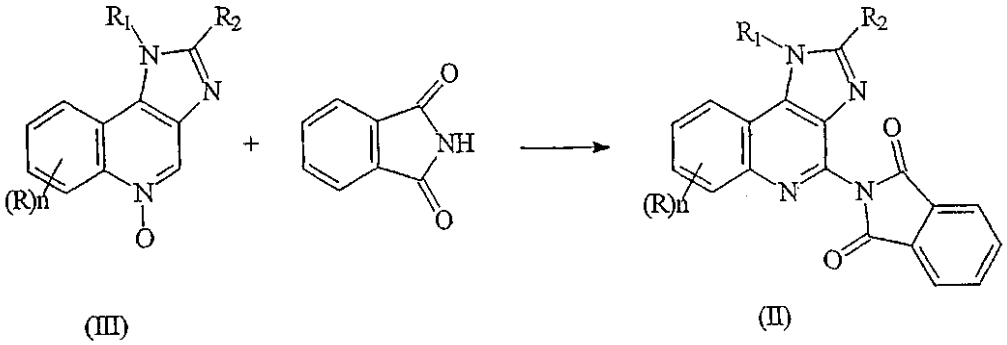
【００１０】

好適な実施態様において、R_1はイソブチルであり、R_2は水素であり、ｎは0である。

【００１１】

他の観点において、本発明は、式（II）の１－Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン４－フタルイミドを調製するための方法に関連し、当該方法は、式（III）：

【化３】



(III) (II)

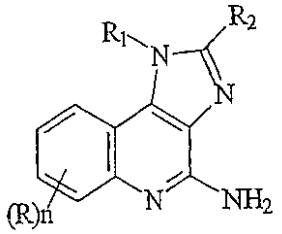
（式中、R、R_1、R_2及びnは上に規定されたとおりである）

の化合物とフタルイミドを適切な有機溶媒の中で反応せしめることを含んで成る。

【００１２】

他の観点において、本発明は式（Ｉ）：

【化４】



(I)

（式中、R、R_1、R_2及びnは上に規定されたとおりである）

の化合物を調製するための方法であって、式（II）の化合物とヒドラジン水和物を適切な溶媒中で反応せしめることを含んで成る方法に関連する。

【００１３】

本発明のこれら及び他の観点は下記の本発明の詳細な説明を参照することにより更に詳細に記載されるだろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１４】

本発明の詳細な説明

１つの観点において、本発明は、式（Ｉ）の１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－アミンを調製するための方法に関連する。好適な１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－アミンはイミキモドである。しかし、本発明の方法は、全て本明細書中に参照によって組み込まれているU.S.特許 5,756,747、5,395,937、4,689,338、EP 385630、WO97/48704、WO92/06093及びWO92/15581において開示されたものなど、式（Ｉ）の範囲内の全ての化合物を調製するために使用されて良い。

【００１５】

本発明は、式（II）の新規１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－フタルイミド中間体にも関連し、それは式（Ｉ）の１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－アミンを調製することにおいても有用であり、そして式（II）の中間体を調製するための方法にも関連する。

【００１６】

式（II）の１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－フタルイミド中間体は、式（III）の１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－Ｎ酸化物をフタルイミドと反応せしめることによって調製されている。この反応は、溶媒及び塩基の中で行われている。好適な溶媒としては、塩化メチレン及び酢酸エチルが挙げられる。好適な塩基としては、トリ－ｎ－ブチルアミン、トリエチルアミン及びトリイソブチルアミンが挙げられる。最も好適な混合物は酢酸エチル及びトリ－ｎ－ブチルアミンである。前記反応は好適に、塩化ベンゾイルの存在下で行われている。前記反応は、好適に約０～１０℃の温度で、約１時間に渡り行われている。

【００１７】

式（III）の１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリンＮ酸化物は、例えば、その全ては本明細書中に参照によって組み込まれている、米国特許第5,756,747号、WO92/06093及びWO92/15581に開示されたような当業界で公知の任意の方法によって獲得されて良い。

【００１８】

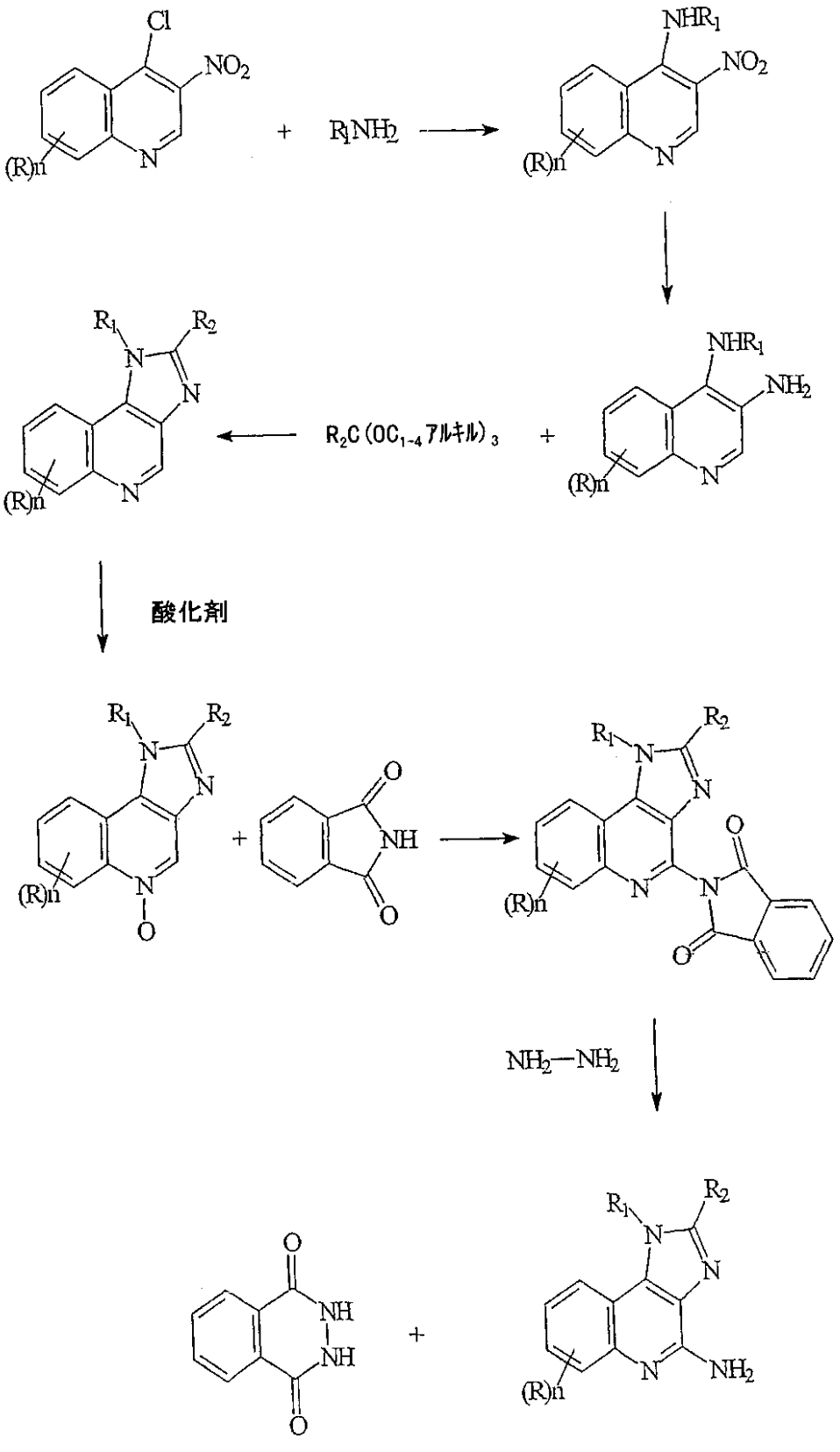
次いで、式（II）の１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン４－フタルイミド中間体は、ヒドラジン水酸化物と適切な溶媒中で反応せしめられ、式（Ｉ）の１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－アミンが形成される。水が好適な溶媒である。好適に、イソオクチルアルコールが、泡の形成を避けるために加えられている。この反応は好適に、約９

４～９５℃の温度で、約４～５時間に渡り行われている。

【００１９】

式（Ｉ）の１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミンを調製するための使用されて良い１つの反応スキームが下に示されている：

【化５】



【００２０】
本発明は、以下の限定を意味しない例を参照することにより更に詳細に説明されるだろう。
【００２１】
実施例１
４－イソブチル－３－ニトロキノリンの調製
４－クロロ－３－ニトロ－キノリンをイソブチルアミンと、トリエチルアミン（TEA）の存在下、トルエン中、－１０～＋１５℃で水分を排除しながら行った。洗浄及び相分離の後、有機溶液を、次の段階のために使用可能にした。
【００２２】
実施例２
４－イソブチル－３－アミノキノリンの調製
例１で生産した４－イソブチル－３－ニトロキノリン上のニトロキシド基を、溶媒としてトルエン、触媒としてＰｄ／Ｃ5%（５０％ウェット）を使用する触媒還元によって、４５℃、大気圧で還元し、４－イソブチル－３－アミノキノリンを生産した。還元の速度は撹拌効率に依存する。触媒ろ過の後、この溶液を次の段階のために使用可能にした。
【００２３】
実施例３
１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリンの調製
例２で生産した４－イソブチル－３－アミノキノリンの環化を、トルエン中、１０２～１１０℃で、ＴＥＯＦ（トリエチルオルトフォルメート）及び反応速度を高めるために２０％molのギ酸を使用して行い、１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリンを生産した。TOEFの添加前に、その加水分解を避けるために、触媒還元の間に形成された水を共沸蒸留によって除去することは欠かせない。エタノールとトルエンの混合物をこの反応中に蒸発させて、初期温度を１０２～１１０℃に維持した。
【００２４】
実施例４
１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリンＮ－酸化物の調製
例３において生産した１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリンの酸化を、トルエン中、４０～４５℃で、パラ酢酸を酸化剤として使用して行い、１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリンＮ－酸化物を生産した。この産物を、硫酸ナトリウム溶液と水酸化アンモニウムの添加後にろ過によって単離した。
【００２５】
実施例５
１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－フタルイミドの調製
９３mlの塩化メチレン及び１５gの１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリンＮ酸化物（HPLC＝９５％）を２５０mlの三つ首丸底フラスコに装填した。次いで、２４．５５gのトリｎ－ブチルアミン（９８％）及び１０．０６gのフタルイミド（９９％）をこのフラスコに窒素下で入れて撹拌した。形成された懸濁を０℃に冷却し、そして次なる溶液、即ち、１３mlの塩化メチレン中の塩化ベンジル１２．７g（９８％）をこの懸濁中へと、温度を０～１０℃に維持しつつ、１時間に渡り滴下した。この混合物を室温で約３０分に渡り撹拌し、そして試料を溶かした。HPLC分析により、０．３２％の出発物質、８７．７２％の目的産物、及び０．４３％の４－ヒドロキシ誘導体があることが示された。この溶液をろ過して、フィルターケーキを１０mlの塩化メチレンで３回洗浄した。この湿ったフィルターケーキを１００mlのメタノール中、２５℃で７時間以上に渡り再度懸濁させた。再懸濁後、この溶液をろ過してフィルターケーキを１０mlのメタノールで２回洗浄した。第二のろ過の前に、HPLCにより出発物質が０．４％以下、そして４－ヒドロキシ誘導体が０．０５％以下において存ることが示された。この固体を真空下５０℃で１５時間に渡り乾燥させた。乾燥固体重量は１８gであった。HPLC分析により、出発物質（１－イソブチル－１－イミダゾ［４，５－c］キノリンＮ酸化物）に基づいてこの固体は純度

９８．９８％であり、そして収率は８１．５２％であることが示された。

【００２６】

実施例６

１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－アミンの調製

７２mlの水及び１８gの１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－フタルイミド（HPLC＝９８．９８％）を２５０mlのリアクター中で７０℃に加熱した。４．８gのヒドラジン水和物を撹拌する間にこのリアクターに滴下し、次いで、２mlのイソオクチルアルコールをこのリアクターに対して加えた。この反応混合物を４時間に渡り９４～９５℃で加熱し、そして試料を採取した。HPLC分析により、６．１６％の出発物質、９４％の目的物質があることが示された。開始物質の完全な転換を達成するために、この反応を更なる時間に渡り進めた。この反応混合物を６０℃に冷却し、そして１８０mlのメタノールを加えた。この反応混合物を１５分に渡り還流温度で加温し、次いで室温で冷却した。この溶液をろ過して、そのケーキをメタノールと水の３．５：１混合物１５mlで３回洗浄した。重量２２．４gの湿った乾燥固体を獲得した。HPLC分析により、この固体は純度９８．２３％であることが示された（フタルヒドラジン成分はない）。この湿った固体を１８０mlの水及び５．２gの３７％ＨＣｌで、９０～９３℃で３０分に渡り処理した。熱い懸濁をろ過して、ケーキを１５mlの水で３回洗浄した。この固体は、重量４．５gのフタルヒドラジドである。この熱い溶液を９０～９３℃で０．１１５gの$Na_2S_2O_4$及び０．５７６gのチャコールで処理した。３０分後、このチャコールをろ過して、そのケーキを１０mlの水で２回洗浄した。この溶液を７０～７５℃に冷却して１０gの３０％ＮａＯＨを加えてpH１１．５４にし、このときに固体が沈殿する。混合物を室温に冷却し、そして１時間後、この固体をろ過して、そのケーキを１０mlの水で３回洗浄した。１５．１gの粗製の湿ったイミキモド（薄いピンク色）を獲得した。イミキモドを乾燥させたら全量１０．５７gであった。HPLCにより純度９８．１２％であることが示された。１．５５％のフタルヒドラジンが存在した。

【００２７】

実施例７

１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－アミンの精製

５３．５５mlの水、２３．６２mlブチルアルコール、１０．５７gの粗製のイミキモド及び４．７７gの３７％ＨＣｌを１００mlのリアクター中に入れた。この混合物を５５～６０℃に加熱して溶液を獲得した。この溶液を室温に冷却し、そして白色結晶を沈殿させた。この固体をろ過し、そして５mlのブチルアルコールで２回洗浄した。１３．６３gの湿ったイミキモドクロリドレートを獲得した。HPLC分析により、９９．８９％のイミキモド及び０．０１％のフタルヒドラジドが存った。１２０mlの水及び１３．６３gの湿ったイミキモドクロリデートを２５０mlのリアクターに装填し８５～９０℃に加熱した。この熱い溶液をろ過してケーキを５mlの熱水で洗浄した。次いで、０．０２４gの$Na_2S_2O_4$を加えた。この無色溶液を７０～７５℃に冷却し、そして５．３gの３０％ＮａＯＨを加えてpHを９．７にし、この時に固体が沈殿する。この懸濁を２０℃に冷却してろ過した。そのケーキを５mlの水で３回洗浄し、そして５mlのメタノールで２回洗浄した。洗浄の間、硝酸銀により、塩化物は検出されなかった。固体を真空下５０℃で８時間に渡り乾燥させた。８．９８gのイミキモド（オフホワイト色）を獲得した。HPLCにより純度が９９．９４％であることが示され、そして出発物質（１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－c］キノリン－４－N酸化物）に基づいて６３．３％の収率であることがわかった。

【００２８】

従って、本発明は特に好適な実施態様を参照に記載されており、そしてそれは例により説明されている。当業者は本発明に対する記載されて説明されたような、本明細書中に開示された発明の精神及び範囲を逸脱することない変更を理解するだろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/23153

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 A61K31/47 A61P31/12 //(C07D471/04,235:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 689 338 A (GERSTER JOHN F) 25 August 1987 (1987-08-25) cited in the application reaction scheme on page 3 and column 6, lines 27 to 36 the whole document	3,12,20
A	WO 92 06093 A (MINNESOTA MINING & MFG) 16 April 1992 (1992-04-16) cited in the application step (5) according to reaction scheme on page 4 the whole document	3,12,20
A	WO 92 15582 A (MINNESOTA MINING & MFG) 17 September 1992 (1992-09-17) page 12, line 12 - line 31 reaction scheme on page 14, step (11)	1,3,12, 20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 November 2003	03/12/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Goss, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/23153

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4689338 A	25-08-1987	CZ 9103904 A3	17-03-1993
		MX 9203474 A1	01-07-1992
		SK 390491 A3	12-09-2000
		AT 49763 T	15-02-1990
		AT 84525 T	15-01-1993
		AU 2991189 A	15-06-1989
		AU 581190 B2	16-02-1989
		AU 3540284 A	23-05-1985
		BR 1100396 A3	31-08-1999
		CA 1271477 A1	10-07-1990
		DE 3481124 D1	01-03-1990
		DE 3486043 D1	25-02-1993
		DE 3486043 T2	03-06-1993
		DK 135791 A	16-07-1991
		DK 135891 A ,B,	16-07-1991
		DK 135991 A ,B,	16-07-1991
		DK 136091 A ,B,	16-07-1991
		DK 136191 A ,B,	16-07-1991
		DK 542684 A ,B,	19-05-1985
		EP 0145340 A2	19-06-1985
		EP 0310950 A1	12-04-1989
		ES 8603477 A1	16-04-1986
		IE 57874 B1	05-05-1993
		IL 73534 A	23-12-1990
		IL 84537 A	23-12-1990
		JP 5086391 B	10-12-1993
		KR 9005557 B1	31-07-1990
		NO 844565 A ,B,	20-05-1985
		NO 890822 A ,B,	20-05-1985
		NO 890823 A ,B,	20-05-1985
		NO 890824 A ,B,	20-05-1985
		NO 890825 A ,B,	20-05-1985
		NO 890826 A ,B,	20-05-1985
		NZ 210228 A	27-01-1989
		PH 22338 A	12-08-1988
WO 9206093 A	16-04-1992	AT 121088 T	15-04-1995
		CA 2093132 A1	06-04-1992
		DE 69108920 D1	18-05-1995
		DE 69108920 T2	30-11-1995
		DK 553202 T3	03-07-1995
		EP 0553202 A1	04-08-1993
		ES 2071340 T3	16-06-1995
		HU 63416 A2	30-08-1993
		HU 217080 B	29-11-1999
		IE 913307 A1	08-04-1992
		NZ 239873 A	23-12-1993
		WO 9206093 A1	16-04-1992
		US 5367076 A	22-11-1994
WO 9215582 A	17-09-1992	AT 179711 T	15-05-1999
		AT 229943 T	15-01-2003
		AU 658621 B2	27-04-1995
		AU 1566992 A	06-10-1992
		AU 673309 B2	31-10-1996
		AU 2715795 A	21-09-1995
		CA 2104782 A1	02-09-1992
		CA 2289219 C	20-05-2003

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/23153

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9215582 A		CZ 9301788 A3	18-10-1995
		DE 69229114 D1	10-06-1999
		DE 69229114 T2	04-11-1999
		DE 69232878 D1	30-01-2003
		DE 69232878 T2	20-11-2003
		DK 582581 T3	08-11-1999
		DK 872478 T3	31-03-2003
		EP 0582581 A1	16-02-1994
		EP 0872478 A2	21-10-1998
		ES 2131070 T3	16-07-1999
		ES 2186034 T3	01-05-2003
		HU 67026 A2	30-01-1995
		HU 211242 B3	28-11-1995
		HU 220667 B1	29-04-2002
		HU 222247 B1	28-05-2003
		HU 222251 B1	28-05-2003
		HU 222250 B1	28-05-2003
		IE 920605 A1	09-09-1992
		IE 990988 A1	13-12-2000
		IL 101110 A	08-12-1995
		IL 114570 A	31-10-1996
		JP 2955019 B2	04-10-1999
		JP 6504789 T	02-06-1994
		KR 235389 B1	15-12-1999
		NO 933069 A	01-11-1993
		NZ 241784 A	27-06-1995
		SG 46492 A1	20-02-1998
		SG 70625 A1	22-02-2000
		US 5977366 A	02-11-1999
		WO 9215582 A1	17-09-1992
		US 5605899 A	25-02-1997
		US 6348462 B1	19-02-2002
		US 5741909 A	21-04-1998
		US 5389640 A	14-02-1995
		US 2002115861 A1	22-08-2002
		ZA 9201540 A	25-11-1992

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100082898
弁理士 西山 雅也
(72)発明者 メルリ, バレリアーノ
イタリア国, ２３８９４ クレメラ レッコ, ビア チェザーレ バティスティ ノルド ２１
(72)発明者 ビアンキ, ステファーノ
イタリア国, ２２１００ ブレッキア コモ, ビア ロンチェット ノルド ２０
(72)発明者 マントバーニ, シルビア
イタリア国, ４５０２６ レンディナーラ, ビア スド マリア ヌオバ １１／１

Ｆターム(参考) 4C065 AA05 AA18 BB06 CC09 DD03 EE02 HH01 JJ08 KK01 LL01
PP10 QQ04