

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480044109.X

[43] 公开日 2007 年 10 月 3 日

[11] 公开号 CN 101048404A

[22] 申请日 2004.12.27

[21] 申请号 200480044109.X

[86] 国际申请 PCT/IN2004/000411 2004.12.27

[87] 国际公布 WO2006/070379 英 2006.7.6

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.29

[71] 申请人 USV 有限公司

地址 印度马哈拉施特拉邦

[72] 发明人 范卡苏布拉马尼安·拉德哈克里施南
·塔鲁尔

苏莱施·莫汗德夫·卡达姆

安尼尔·普鲁施欧塔姆·朝什

撒琴·巴班·伽夫哈那

[74] 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所
代理人 刘新宇 李茂家

权利要求书 3 页 说明书 11 页

[54] 发明名称

制备 4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑 [4,5-c]-喹啉(咪喹莫特)的方法

[57] 摘要

一种制备咪喹莫特的方法，其包括将 1-异丁基-1H-咪唑喹啉喹啉(II)氧化得到 1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-5-N-氧化物(III)，将其以它的盐酸盐的纯形式(IV)分离，接着转化为 4-氯衍生物(V)，再转化为相应的新中间体 4-碘衍生物(VI)，将此新的中间体转化为咪喹莫特(VIII)，并通过它的新马来酸盐来纯化。

1. 制备4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(VIII)的方法，其包括：

- a. 在有机溶剂中用过酸氧化1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(II)得到1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-5-N-氧化物(III)；
- b. 以其盐酸盐(IV)纯化；
- c. 用氯化试剂将5-N-氧化物盐酸盐(IV)转化为4-氯衍生物(V)；
- d. 在溶剂介质中4-氯-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(V)与碱金属卤化物反应，得到相应的4-碘衍生物(VI)；
- e. 用酒精氨处理，将所述4-碘衍生物(VI)转化为(VIII)；
- f. 以药物上可接受的马来酸盐(VII)的形式分离产物VIII，和
- g. 将咪喹莫特马来酸盐(VII)转化为咪喹莫特。

2. 根据权利要求1所述的方法，其中，用于氧化的所述过酸是间-氯过苯甲酸。

3. 根据权利要求1和2所述的方法，其中，用于氧化的所述有机溶剂是乙酸乙酯。

4. 根据权利要求1、2和3所述的方法，其中，所述氧化在约60℃-70℃进行。

5. 根据权利要求1、2至4所述的方法，其中，所述氧化反应在约6-10小时内完成。

6. 根据权利要求1所述的方法，其中，所述5-N-氧化物(III)通过在乙醇盐酸中制备它的盐酸盐(IV)来纯化。

7. 根据权利要求1所述的方法，其中，用于将5-N-氧化物盐酸盐(IV)转化为4-氯衍生物(V)的所述氯化试剂是磷酰氯。

8. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 所述碱金属卤化物优选碘化钠。

9. 根据权利要求1和8所述的方法, 其中, 该反应在丙酮中进行。

10. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 将所述4-碘衍生物转化为咪喹莫特在甲醇氨中进行。

11. 根据权利要求1和10所述的方法, 其中, 所述反应在140℃-155℃和15-20Kg压力下进行。

12. 根据权利要求1、10至11所述的方法, 其中, 所述反应在约8小时内完成。

13. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑[4,5-c]-喹啉马来酸盐(VII)的制备在含水甲醇中进行。

14. 根据权利要求1和权利要求13所述的方法, 其中, 该反应温度为约70℃-80℃。

15. 根据权利要求1、13和14所述的方法, 其中, 该产物(VII)在8-10℃下分离。

16. 根据权利要求1、13至15所述的方法, 其中, 获得的产物的纯度大于99%。

17. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑[4,5-c]-喹啉马来酸盐(VII)转化为4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(VIII)在含水甲醇中进行。

18. 根据权利要求1和17所述的方法, 其中, 获得的产物的纯度大于99.5%。

19. 化合物4-碘-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(VI)用¹H NMR、质谱和M.P.表征。

20. 化合物4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑[4,5-c]喹啉马来酸盐(VII)用¹H NMR、质谱和M.P.表征。

21. 一种4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(VIII)的制备方法, 基本参照前述实施例1至5所述。

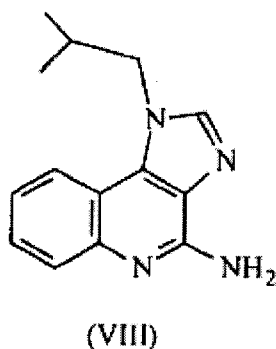
制备4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑[4,5-c]-喹啉(咪喹莫特)的方法

技术领域

本发明涉及4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑[4,5-c]-喹啉的合成方法。本发明还涉及通过新马来酸盐的新纯化方法。

背景技术

咪喹莫特，4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(VIII)是免疫反应修饰剂，用于治疗如生殖器疣的病毒感染。咪喹莫特在美国专利4689338和5238944中公开，具有结构(VIII)。



在现有技术中已知几种方法用于制备咪喹莫特(VIII)。

在WO2004/011462 A1、WO2004/009593 A1中公开了将1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(II)转化为1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-5-N-氧化物(III)的方法，其使用在甲苯作为溶剂中的过乙酸。这种转化在WO92/15581、WO9206093和US5175296中也有报道，其组合使用甲酸和过乙酸。然而，由于产率低、反应不完全，需要开发一种较温和条件下的氧化方法。

已报道的在先技术中描述了多种制备4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑[4,5-c]-喹啉(VIII)(即咪喹莫特)的方法，其中描述了三种在4位引入氨基官能团的方法。第一种方法是用氨、二甲氨或叠氮基团对离去基团(如Cl或三氟甲磺酸盐(triflate))进行亲核取代。

第二种是通过在0-5℃下、在甲苯磺酰氯存在下1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-5-N-氧化物(III)与氢氧化铵或其盐反应。第三种报道的方法是通过1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-5-N-氧化物与苯甲酰异氰酸酯反应。

专利WO2004/009593、WO92/06093和美国专利5395937、5756747、4988815、5602256、5578727、4698348、4689388及欧洲专利EP145340、EP0385630、EP310950、JP04193866以及其中的实施例描述了亲核取代反应。

在WO97/48704中，通过4-氯衍生物与叠氮化钠的反应来引入氨基，由此获得四唑部分。用三苯基膦处理该四唑部分得到4-氨基衍生物。

在美国专利5395937中三氟甲磺酸衍生物与二苄胺反应产生4-二苄基氨基衍生物。接下来的催化反应在4-位产生所需的氨基官能团。

美国专利5756747公开了用氨对相应的4-氯衍生物进行亲核取代，它是通过借助4-羟基衍生物对1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-5-N-氧化物(III)进行异构化，接着与POCl₃反应来制备的。有几件专利公开了在高温高压下用氨对4-氯-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(V)进行亲核取代。这些专利包括US4988815、US5602256、US5578727、US4698348、US4689388、EP145340、EP0385630、EP310950及JP04193866。

专利WO2004/009593、US2004138459公开了通过借助1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-4-苯邻二甲酰亚胺中间体(即苯二(甲)酰亚氨基保护基团)在4-位引入氨基来制备4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(VIII)(即咪喹莫特)的方法。

WO92/06093公开了在甲苯磺酰氯存在下，在0至5℃下1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-5-N-氧化物(III)与氢氧化铵或铵

盐反应来得到咪喹莫特。

WO 92/15581涉及1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-5-N-氧化物(III)与苯甲酰异氰酸酯反应,接下来水解产生咪喹莫特(VIII)。

在WO2004/009593、US4689338中描述了借助形成药用盐,即,使用HCl、H₂SO₄、H₃PO₄、HNO₃和甲烷磺酸来纯化咪喹莫特。仍然存在对以高产率、高纯度制备4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(VIII),即咪喹莫特的需求。

发明目的

本发明的目的是开发制备咪喹莫特的简单方法。

本发明的另一个目的是提供简单的、可大规模实施的纯化方法。

本发明的又一个目的是生产高纯度的咪喹莫特(VIII)。

发明内容

本发明提供制备4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(VIII)的方法,包括:

- 1)1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(II)与过酸,优选间-氯过苯甲酸在有机溶剂中的反应,基本上得到较纯净的1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-5-N-氧化物(III)。进一步将其纯化为它的盐酸盐(IV)。
- 2)通过用磷酰氯处理,将5-N-氧化物盐酸盐(IV)转化为4-氯衍生物(V)。
- 3)本发明的另一方面涉及通过化合物[4-氯-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(V)]与碱金属卤化物,优选碘化钠反应来生产相应的4-碘衍生物(VI),再用氨处理将其转化为(VIII),来制备4-氨基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(VIII)的方法。

4)以药物上可接受的马来酸盐(VII)的形式分离产物VIII。

5)最后在甲醇氨中将咪喹莫特马来酸盐(VII)转化为咪喹莫特(VIII)，经HPLC分析具有纯度大于99.5%。

本发明的这些方面和其它方面现将参考本发明下面的详细说明来更具体描述。

具体实施方式

本发明涉及制备咪喹莫特，即式(VIII)的4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉的方法。然而，本发明的方法可以用于制备式(VIII)和它的衍生物范围内的任何化合物，包括美国专利5756747、5395937、4689338、EP385630、WO97/48704、WO92/06093及WO92/15581中公开的那些，这些专利作为参考完整地引入。

通过用甲酸处理3-氨基-4-(异丁基氨基)-喹啉(I)使其环化，由此得到1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(II)。通过本领域任何已知方法满意的产率，这些已知方法，包括作为参考完整引入的专利WO 92/06093和US 5175296中公开的那些。

4-碘-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉，即(VI)通过4-氯-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(V)与碱金属卤化物如碘化钠反应制备。

式(III)的1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-5-N-氧化物可通过本领域中已知的任何方法得到，这些已知方法包括作为参考完整引入的美国专利5756747、WO92/06093、WO92/15581中公开的那些。在这里使用间-氯过苯甲酸获得。优选的溶剂是碳链中可以优选C₁-C₄的脂肪族烷基酯。优选乙酸乙酯用作溶剂。该反应优选在20至80℃，更优选40至80℃，最优选约70℃下进行。优选在1至3小时，更优选1至2小时，最优选约1小时30分内加入

间-氯过苯甲酸。当通过TLC检测不到1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(II)时，反应完成。当反应完成时，过滤除去过量的间-氯过苯甲酸，含有1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-5-N-氧化物(III)化合物的有机层用乙酸乙酯洗，并进一步浓缩。与在专利WO2004/011462A1、WO2004/009593A1、WO92/15581、WO9206093、US5175296中公开的已报道的参考比较，本反应很清洁，且得到产率高。

通过在8%的盐酸醇溶液中制备它的盐酸盐(IV)来纯化1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-5-N-氧化物(III)。优选的醇为C1-C4的脂族醇。最优选使用乙醇。

形成盐酸盐在5至20℃，更优选10至20℃，最优选10至15℃的温度下进行。当形成盐酸盐完成时，将产物(IV)过滤，并用乙醇洗涤。

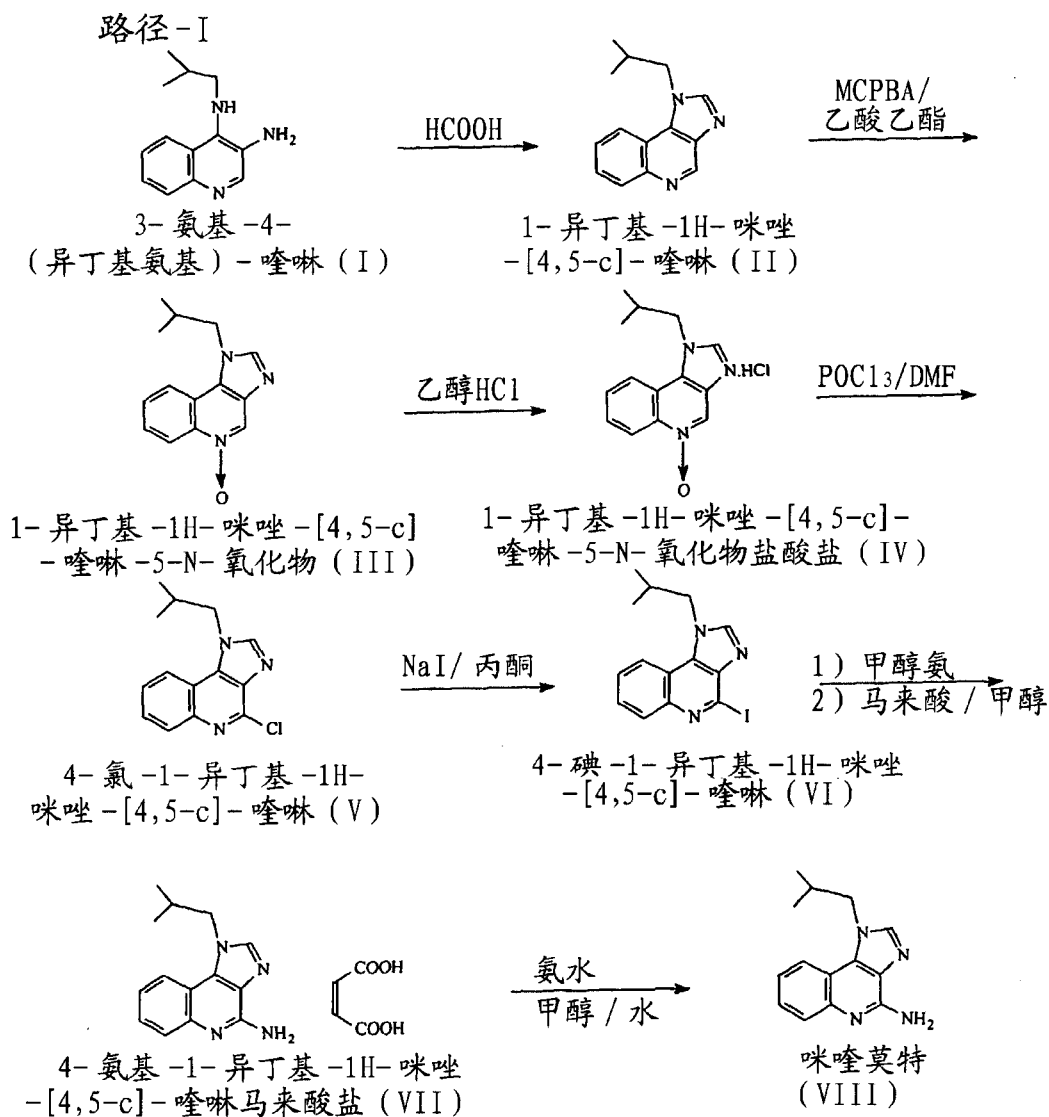
式(V)的中间体4-氯-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉，通过式(IV)的1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-5-N-氧化物盐酸盐与磷酰氯，在非质子溶剂，即二甲基甲酰胺中，以本领域任何已知的方法，包括作为参考完整引入的美国专利US4689338中公开的方法反应得到。

新中间体4-碘-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(VI)，通过4-氯-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(V)在脂族酮中优选碱金属卤化物通过卤素交换反应制备。该反应优选在碘化钠存在下进行。该反应在丙酮作为溶剂中进行。反应优选25至35℃的温度下进行约8-10小时的时间。该新颖的化合物用其M.P.、¹H NMR和质谱表征。

在倒数第二阶段，将4-碘-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(VI)转化为咪喹莫特(粗产物)，将其以其马来酸盐(VII)的形式纯化以提供式(VIII)的本发明的化合物。该反应在氢氧化铵或优选氨存在下进行。

接下来将咪喹莫特(粗产物)在含水醇中转化为药物上可接

受的马来酸盐(VII)。反应在脂族醇, 最优选甲醇中进行。醇: 水的比例为2:1。盐的形成优选在60至90℃下进行。



马来酸盐的形成在2至3小时完成, 然后将反应物料缓慢冷却至25-35℃, 这时咪喹莫特马来酸盐(VII)结晶出来。该产物通过过滤分离。咪喹莫特马来酸盐(VII)以高产率(~90%)和高纯度(~99%, 由HPLC测定)获得。咪喹莫特马来酸盐(VII)优选在水、甲醇、氨水的混合物中获得。为中和盐, 将反应物料优选加热至60-80℃, 更优选70℃。在碱性pH(~9-11)下, 沉淀出灰白色咪喹莫特(VIII)。将反应物料先冷却至25-30℃, 最后冷却

至8-10℃，此时沉淀出纯咪唑莫特。通过HPLC测定，产品纯度提高到99%-99.5%。

实验数据

实施例1

制备1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(II)

将3-氨基-4-异丁基氨基喹啉(215gm, 1.0摩尔)溶解在甲酸(1000ml)中，进一步将反应物料回流至110-115℃。回流维持8至10小时。反应完成后将过量的甲酸减压除去，将3.5L水加入浓缩的物料中。在20℃下将该稀释的物料用30%的NaOH碱化至pH(10-11)。将反应物料进一步冷却至10℃，再搅拌3小时，得到固体。将固体过滤，用水洗涤，干燥，得到标题化合物(221gm, 98%)，为白色固体。

M.P. 91至94℃

MS-(m/z) M^+ 226

^1H NMR(200MHz, DMSO D_6)

δ值	质子
0.95	(6H, d, $\text{CH}_3 \times 2$)
2.1-2.2	(1H, m, -CH)
4.5	(2H, d, CH_2)
7.7	(2H, m, Ar)
8.2-8.3	(2H, m, Ar)
8.4	(1H, s, $\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$)
9.25	(1H, s, $-\text{CH}=\text{N}-$)

实施例2

制备1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉-5-N-氧化物.HCl(IV)

将来自实施例1的化合物(220gm, 0.978摩尔)加入乙酸乙酯

(1760ml)中。将反应物料加热到60-65℃使其溶解。于60-65℃下在2-3小时内分批加入间-氯过苯甲酸(485gm, 70%, 1.377摩尔), 将该温度维持6-8小时。反应完成后, 将上面的水层分离出。然后将下面的有机层在真空下浓缩。在10-15℃下向该浓缩的物料中加入8%的乙醇盐酸(450ml)。将沉淀出的盐酸盐过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥获得标题产物(255gm, 94%)。

M.P. 200-204℃

MS-(m/z) M^+ 241

^1H NMR(200MHz, DMSO D_6)

δ值	质子
0.95	(6H, d, $\text{CH}_3 \times 2$)
2.2-2.5	(1H, m, -CH)
4.6	(2H, d, CH_2)
8.0-8.1	(2H, m, Ar)
8.5-8.7	(2H, m, Ar)
8.85	(1H, s, - $\text{CH}=\text{N}-$)
10.0	(1H, s, - $\text{CH}=\text{N}-$) $\downarrow$ O

实施例3

制备4-氯-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(V)

然后, 于20℃下将来自实施例2的化合物(100gm, 0.3603摩尔)和磷酰氯(157gm)加入N,N-二甲基甲酰胺(600ml)中。所得溶液于20℃下搅拌30分钟, 再加热至80℃, 加热2小时。将所得悬浮液浸入3.0L冷水中, 用30%氢氧化钠溶液碱化至pH9-10。将沉淀出的固体过滤, 水洗, 干燥, 获得标题产物(70gm, 74%)。

M.P. 134至136℃

MS-(m/z) M^+261 ^1H NMR(200MHz, DMSO D_6)

δ 值	质子
0.95	(6H, d, $\text{CH}_3 \times 2$)
2.17-2.2	(1H, m, -CH)
4.5	(2H, d, CH_2)
7.7-7.8	(2H, m, Ar)
8.0-8.3	(2H, m, Ar)
8.5	(1H, s, $-\text{CH}=\text{N}-$)

实施例4**制备4-碘-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(VI)**

将来自实施例3的化合物(50gm, 0.19摩尔)加入丙酮(200ml)中。然后将单独制备的碘化钠丙酮溶液(即200ml丙酮中28gm)滴加到反应物质中, 在25-30℃下维持8小时。将沉淀出的氯化钠滤出, 将丙酮真空浓缩, 得到标题产物。

M.P. 125至127℃

MS-(m/z) M^+351 ^1H NMR(200MHz, DMSO D_6)

δ 值	质子
0.93	(6H, d, $\text{CH}_3 \times 2$)
2.1-2.7	(1H, m, -CH)
4.53-4.57	(2H, d, NCH_2)
7.75-7.8	(2H, m, Ar)
8.08-8.11	(1H, m, Ar)
8.33-8.38	(1H, m, Ar)
8.5	(1H, s, $-\text{CH}=\text{N}-$)

实施例5

制备咪喹莫特(粗产物)

将来自实施例4的化合物(67gm, 0.1903摩尔)加入到高压反应器(即高压釜)中的750ml 15%甲醇氨溶液中, 加热至150-155℃(~20Kg压力)。然后将反应物料维持在该温度下, 使所有的产物都沉淀出。将沉淀出的固体滤出, 用50ml甲醇洗涤。将产物在55-60℃下干燥8小时, 得到标题产物(40gm, 86%)。

A部分

制备4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉马来酸盐(VII)

将来自实施例5的化合物(35gm, 0.145摩尔)加入到350ml甲醇与175ml水的混合物中。接着, 将35gm(0.3017摩尔)马来酸一次加入。将该反应物料加热至回流温度74℃。加入木炭并维持反应物料0.5小时。用20ml热甲醇洗hyflo床, 将该热反应物料过滤通过hyflo床。然后将滤液缓慢冷却至RT, 再在1小时内冷却至8-10℃。过滤沉淀出的产物, 用20ml甲醇洗涤。产物在55-60℃下干燥(47.2gm, 91%)。

M.P. 190至192℃

MS-(m/z) M^+241

$^1\text{HNMR}$ (200MHz, DMSO D_6)

δ值	质子
0.95	(6H, d, $\text{CH}_3 \times 2$)
2.1-2.3	(1H, m, -CH)
4.5	(2H, d, NCH_2)
6.09	(2H, s, 马来酸的=C-H)
7.5-7.8	(3H, m, Ar)
8.1	(1H, d, Ar)
8.5	(1H, s, $-\text{CH}=\text{N}-$)
8.8	(2H, brs, $-\text{NH}_2$) D_2O 可交换

B部分**制备4-氨基-1-异丁基-1H-咪唑-[4,5-c]-喹啉(VIII)**

将来自实施例6的化合物(47.2gm, 0.132摩尔)加入到350ml甲醇和175ml水的混合物中。将该反应物料加热至75℃, 进一步加入3.5gm木炭, 维持0.5小时。将该热反应物料通过hyflo床过滤, 接着加入25%氨水(40ml)至碱性pH。沉淀出的产物过滤, 水洗, 干燥, 获得标题产物(31.4gm, 89.7%)。

M.P. 292至294℃

MS-(m/z) M^+ 241

^1H NMR(200MHz, DMSO D_6)

δ 值	质子
0.97	(6H, d, $\text{CH}_3 \times 2$)
2.18-2.25	(1H, m, -CH)
4.5	(2H, d, CH_2)
7.5-7.72	(2H, m, Ar)
7.8-7.9	(2H, m, Ar)
8.5	(1H, s, $-\text{CH}=\text{N}-$)
8.8	(1H, s, NH_2) D_2O 可交换