

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51). Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0035637
(43) 공개일자 2006년04월26일

(21) 출원번호 10-2005-7024904

(22) 출원일자 2005년12월26일
번역문 제출일자 2005년12월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/020607
국제출원일자 2004년06월25일

(87) 국제공개번호 WO 2005/003065
국제공개일자 2005년01월13일

(30) 우선권주장 60/483,200 2003년06월27일 미국(US)

(71) 출원인 쓰리엠 이노베이티브 프로퍼티즈 컴파니
미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박스 33427 쓰리엠 센터

(72) 발명자 그리스그라버, 죄지, 더블유.
미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰
리엠 센터

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 술폰아미드 치환된 이미다조퀴놀린

요약

1-위치에 술폰아미드 관능기를 함유하는 이미다조퀴놀린 및 테트라히드로이미다조퀴놀린 화합물은 면역 반응 조절제로서 유용하다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 다양한 시토킨의 생합성을 유도할 수 있으며 바이러스성 질환 및 종양 질환을 비롯한 각종 상태의 치료에 유용하다.

색인어

술폰아미드, 이미다조퀴놀린, 테트라히드로이미다조퀴놀린, 면역, 시토킨

명세서

기술분야

본 발명은 1-위치에 술폰아미드 치환을 갖는 이미다조퀴놀린 화합물 및 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 국면은 이들 화합물의 동물에서 시토킨 생합성을 유도하기 위한 면역조절제로서의 용도의, 및 바이러스성 질환 및 종양 질환을 비롯한 질환의 치료를 위한 용도에 관한 것이다.

배경기술

1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린 고리계에 대한 최초의 믿을만한 보고인 문헌[Backman 등, *J. Org. Chem.* 15, 1278-1284 (1950)]은 항말라리아제로서 가능한 용도를 위한 1-(6-메톡시-8-퀴놀리닐)-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린의 합성을 기재하고 있다. 이어서, 각종의 치환된 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린류의 합성이 보고되었다. 예를들면, 문헌[Jain 등, *J. Med. Chem.* 11, pp. 87-92 (1968)]은 가능한 항경련제 및 심장 혈관약으로서 화합물 1-[2-(4-페페리딜)에틸]-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린을 합성하였다. 또한, 문헌[Baranov 등, *Chem. Abs.* 85, 94362 (1976)]은 몇 가지 2-옥소이미다조[4,5-c]퀴놀린류를 보고하였고, 문헌[Berenyi 등, *J. Heterocyclic Chem.* 18, 1537-1540 (1981)]은 특정의 2-옥소이미다조[4,5-c]퀴놀린류를 보고하였다.

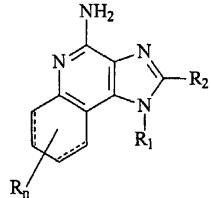
특정의 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 및 그의 1- 및 2-치환된 유도체는 나중에 항바이러스제, 기관지 확장제 및 면역조절제로서 유용한 것으로 밝혀졌다. 이들은 특히 미국 특허 제 4,689,338 호; 4,698,348 호; 4,929,624 호; 5,037,986 호; 5,268,376 호; 5,346,905 호; 및 5,389,640 호에 기재되어 있으며, 이들은 모두 여기에 참고문헌으로 도입된다.

예를들면 WO 98/30562, EP 894 797 및 WO 00/09506에서 보는 바와 같이 상기 이미다조퀴놀린 고리계는 계속 관심을 받고 있다. EP 894 797은 면역 반응 조절 화합물로서 유용한 것으로 개시된 아미드 치환된 이미다조퀴놀린 화합물을 개시하는 한편, WO 00/09506은 술폰아미드 질소가 포화된 헤테로시클릭 고리의 부분인 술폰아미드 치환체를 함유하는 이미다조퀴놀린 화합물을 개시하고 있다. 그러나 이러한 노력에도 불구하고, 시토킨 생합성의 유도 또는 여타 메카니즘에 의해 면역 반응을 조절하는 능력을 갖는 화합물에 대한 계속적인 요구가 존재한다.

발명의 요약

동물에서 시토킨 생합성을 유도하는 데 유용한 새로운 부류의 화합물이 발견되었다. 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:

화학식 I



(식 중, R, R₁ 및 R₂는 본원에 정의된 바와 같다.)

화학식 I의 화합물은 동물에 투여될 경우 시토킨 생합성을 유도하거나 또는 면역 반응을 조절하는 그들의 능력으로 인하여 면역 반응 조절제로서 유용하다. 이는 상기 화합물들을 면역 반응에서 그러한 변화에 반응성인 바이러스성 질환 및 종양과 같은 각종 상태의 치료에 유용하게 한다.

하나의 구현 예에서, 본 발명의 화합물은

N-[4-(4-아미노-2-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드;

N-[4-(4-아미노-2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드;

N-[4-(4-아미노-2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드;

N-[4-(4-아미노-2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드;

N-[4-(4-아미노-2-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드;

N-[4-(4-아미노-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드;

N-[4-(4-아미노-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드;

N-[3-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]메탄술폰아미드;

N-[3-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]벤젠술폰아미드;

N-[4-(4-아미노-2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드;

N-{8-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]옥틸}벤젠술폰아미드;

N-{8-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]옥틸}메탄술폰아미드;

N-[8-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]옥틸}메탄술폰아미드;

N-[3-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]-5-(디메틸아미노)나프탈렌-1-술폰아미드;

N-[3-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]-4-메틸벤젠술폰아미드;

N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드;

N-[8-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)옥틸]벤젠술폰아미드;

N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}벤젠술폰아미드;

N-[4-(4-아미노-2-펜틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드;

N-[4-(4-아미노-2-펜틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드;

N-[8-(4-아미노-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)옥틸]메탄술폰아미드;

N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}-4-메틸벤젠술폰아미드;

N-[4-(4-아미노-2-펜틸-6,7,8,9-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드;

N-{3-[4-아미노-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드;

N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-2,2-디메틸프로필}메탄술폰아미드;

N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}-5-(디메틸아미노)나프탈렌-1-술폰아미드;

N-[3-(4-아미노-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]메탄술폰아미드;

N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-6,7,8,9-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드;

N-{3-[4-아미노-2-(에톡시메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드;

N-{3-[4-아미노-2-(3-페녹시프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드;

N-{4-[4-아미노-2-(3-페녹시프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]부틸}메탄술폰아미드;

N-[4-(4-아미노-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드 하드로클로라이드;

N-[2-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)에틸]-4-메틸벤젠술폰아미드;

1-[4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)부틸]-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민;

2-부틸-1-[4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)부틸]-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민;

N-{2-[4-아미노-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}메탄술폰아미드;

N-[4-(4-아미노-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]에탄술폰아미드;

1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민; 및

N-{4-[4-아미노-2-(시클로프로필메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]부틸}메탄술폰아미드;

또는 그들의 약제학적으로 허용되는 염으로 구성된 군에서 선택된다.

특히 바람직한 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 염은 N-{2-[4-아미노-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}메탄술폰아미드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다. 바람직한 제형 및 독성 성질 뿐만 아니라, 상기 화합물은 인터페론 (α) 유도 활성에 대하여 예상치 않게 높은 IL-12 유도 활성을 갖는다.

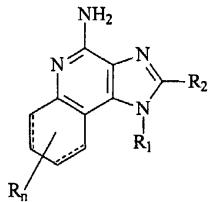
또한 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 염 또는 상기 구현예의 치료적 유효량을 함유하는 약제학적 조성물, 및 유효량의 화학식 I 화합물 또는 염, 또는 상기 구현예의 것을 동물에 투여함으로써 동물에서 시토킨 생합성을 유도하고(하거나), 동물에서 바이러스성 감염을 치료하고(하거나) 종양 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

뿐만 아니라, 화학식 I 화합물의 합성 방법 및 상기 화합물의 합성에 유용한 중간체가 제공된다.

발명의 상세한 설명

앞에서 언급한 바와 같이 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

<화학식 I>



상기 식에서,

R₁은 -알킬-NR₃-SO₂-X-R₄, -알케닐-NR₃-SO₂-X-R₄, 또는 알킬-NR₆-SO₂-R₇이고;

X는 결합 또는 -NR₅-이며;

R₄는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬 또는 알케닐이고, 그 각각은 치환되지 않았거나 다음의 것들로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있으며:

-알킬;

-알케닐;

-아릴;

-해테로아릴;

-해테로시클릴;

-치환된 아릴;

-치환된 해테로아릴;

-치환된 해테로시클릴;

-O-알킬;

-O-(알킬)₀₋₁-아릴;

-O-(알킬)₀₋₁-치환된 아릴;

-O-(알킬)₀₋₁-해테로아릴;

-O-(알킬)₀₋₁-치환된 해테로아릴;

-O-(알킬)₀₋₁-해테로시클릴;

-O-(알킬)₀₋₁-치환된 해테로시클릴;

-COOH;

-CO-O-알킬;

-CO-알킬;

-S(O)₀₋₂-알킬;

-S(O)₀₋₂-(알킬)₀₋₁-아릴;

-S(O)₀₋₂-(알킬)₀₋₁-치환된 아릴;

-S(O)₀₋₂-(알킬)₀₋₁-해테로아릴;

-S(O)₀₋₂-(알킬)₀₋₁-치환된 해테로아릴;

-S(O)₀₋₂-(알킬)₀₋₁-해테로시클릴;

-S(O)₀₋₂-(알킬)₀₋₁-치환된 해테로시클릴;

$-(\text{알킬})_{0-1}-\text{NR}_3\text{R}_3;$

$-(\text{알킬})_{0-1}-\text{NR}_3-\text{CO}-\text{O}-\text{알킬};$

$(\text{알킬})_{0-1}-\text{NR}_3-\text{CO}-\text{아릴};$

$(\text{알킬})_{0-1}-\text{NR}_3-\text{CO}-\text{치환된 아릴};$

$(\text{알킬})_{0-1}-\text{NR}_3-\text{CO}-\text{치환된 혼다로아릴};$

$-\text{N}_3;$

$-\text{할로겐};$

$-\text{할로알킬};$

$-\text{할로알콕시};$

$-\text{CO}-\text{할로알콕시};$

$-\text{NO}_2;$

$-\text{CN};$

$-\text{OH};$

$-\text{SH};$ 및 알킬, 알케닐, 또는 혼다로시클릴의 경우, 옥소;

R_2 는 다음의 것들로 구성된 군에서 선택되고:

$-\text{수소};$

$-\text{알킬};$

$-\text{알케닐};$

$-\text{아릴};$

$-\text{치환된 아릴};$

$-\text{혼다로아릴};$

$-\text{치환된 혼다로아릴};$

$-\text{알킬-O-알킬};$

-알킬-O-알케닐; 및

-다음의 것들로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 치환된 알킬 또는 알케닐:

-OH;

-할로겐;

-N(R₃)₂;

-CO-N(R₃)₂;

-CO-C₁₋₁₀ 알킬;

-CO-O-C₁₋₁₀ 알킬;

-N₃;

-아릴;

-치환된 아릴;

-헤테로아릴;

-치환된 헤테로아릴;

-헤테로시클릴;

-치환된 헤�테로시클릴;

-CO-아릴;

-CO-(치환된 아릴);

-CO-헤테로아릴; 및

-CO-(치환된 헤�테로아릴);

각각의 R₃은 독립적으로 수소 및 C₁₋₁₀ 알킬로 구성된 군에서 선택되며;

R₅는 수소 및 C₁₋₁₀ 알킬로 구성된 군에서 선택되거나, R₄ 및 R₅는 조합하여 3 내지 7원 헤테로시클릭 또는 치환된 헤�테로시클릭 고리를 형성하고;

R₆는 수소 및 C₁₋₁₀ 알킬로 구성된 군에서 선택되며;

R₇은 수소 및 C₁₋₁₀ 알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기에서 R₆ 및 R₇은 조합하여 3 내지 7원 헤�테로시클릭 또는 치환된 헤�테로시클릭 고리를 형성하며;

n은 0 내지 4이고 각각의 R은 독립적으로 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알콕시, 할로겐 및 트리플루오로메틸로 구성된 군에서 선택된다.

화합물의 제조

본 발명의 이미다조퀴놀린은 반응식 I (여기에서 R, R₁, R₂ 및 n은 상기 정의된 바와 같음)에 따라 제조될 수 있다.

반응식 I의 단계 (1)에서는, 화학식 II의 4-클로로-3-니트로퀴놀린을 화학식 R₁NH₂(여기에서 R₁은 상기 정의된 바와 같음)와 반응시켜 화학식 III의 3-니트로퀴놀린-4-아민을 수득한다. 상기 반응은 클로로포름 또는 디클로로메탄과 같은 적합한 용매 중 화학식 II 화합물의 용액에 아민을 가하고 선택적으로 가열함으로써 수행될 수 있다. 화학식 II의 다수의 퀴놀린은 공지 화합물이다 (예를 들면, 미국 특허 제 4,689,338 호 및 거기 인용된 참고문헌을 참조).

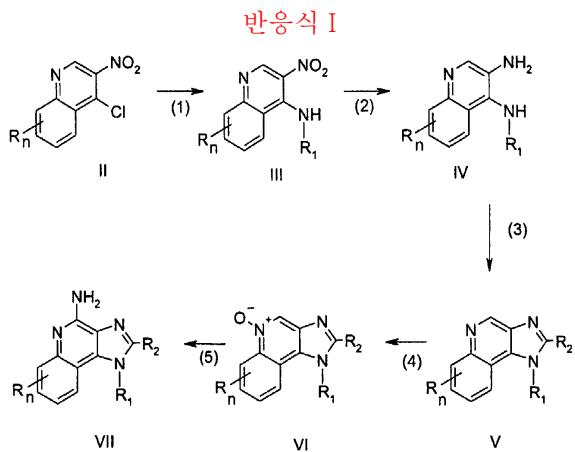
반응식 I의 단계 (2)에서는, 화학식 III의 3-니트로퀴놀린-4-아민을 환원시켜 화학식 IV의 퀴놀린-3,4-디아민을 수득한다. 바람직하게는, 환원은 탄소 상 백금 또는 탄소 상 팔라듐 같은 종래의 불균질 수소화 촉매를 이용하여 수행된다. 반응은 이소프로필 알코올 또는 톨루엔 같은 적합한 용매 중 파르(Parr) 장치 상에서 편리하게 수행될 수 있다.

반응식 I의 단계 (3)에서는, 화학식 IV의 퀴놀린-3,4-디아민을 카르복실산 또는 그의 동등물과 반응시켜 화학식 V의 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린을 수득한다. 카르복실산에 대한 적합한 동등물은 산 할로겐화물, 오르토에스테르 및 1,1-디알콕시알킬 알카노에이트를 포함한다. 상기 카르복실산 또는 동등물은 그것이 화학식 V 화합물에서 원하는 R₂ 치환체를 제공하도록 선택된다. 예를 들면, 트리에틸 오르토포르메이트는 R₂가 수소인 화합물을 제공할 것이고, 트리에틸 오르토아세테이트는 R₂가 메틸인 화합물을 제공할 것이다. 반응은 용매 없이 또는 톨루엔 등의 비활성 용매 중에서 수행될 수 있다. 상기 반응은 반응의 부산물로서 형성되는 임의의 알코올 또는 물을 증발제거하기 위해 충분한 가열 하에 수행된다.

반응식 I의 단계 (4)에서는, 화학식 V의 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린을, N-산화물을 형성할 수 있는 통상의 산화제를 이용하여 산화시켜 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5N-옥사이드를 수득한다. 바람직한 반응 조건은 화학식 V 화합물의 클로로포름 용액을 주위 조건 하에 3-클로로페옥시벤조산과 반응시키는 것을 수반한다.

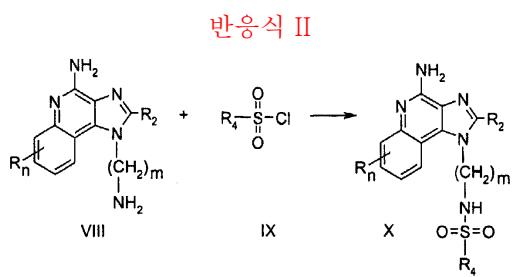
반응식 I의 단계 (5)에서는, 화학식 VI의 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5N-옥사이드를 아민화하여 화학식 I에 속한 화학식 VII의 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민을 수득한다. 단계 (5)는 (i) 화학식 VI의 화합물을 아실화제와 반응시킨 다음 (ii) 그 생성물을 아민화제와 반응시키는 것을 수반한다. 단계 (5)의 부분 (i)은 화학식 VI의 N-옥사이드를 아실화제와 반응시키는 것을 수반한다. 적합한 아실화제로서 알킬- 또는 아릴술포닐 클로라이드(예, 벤젠술포닐 클로라이드, 메탄술포닐 클로라이드, p-톨루엔술포닐 클로라이드)를 들 수 있다. 아릴술포닐 클로라이드가 바람직하다. 파라-톨루엔술포닐 클로라이드가 가장 바람직하다. 단계 (5)의 부분 (ii)는 부분 (i)의 생성물을 과량의 아민화제와 반응시키는 것을 수반한다. 적합한 아민화제로서 암모니아(예, 수산화 암모늄의 형태로) 및 암모늄 염(예, 탄산 암모늄, 중탄산 암모늄, 인산 암모늄)을 들 수 있다. 수산화 암모늄이 바람직하다. 반응은 화학식 VI의 N-옥사이드를 디클로로메탄과 같은 비활성 용매에 용해시키고, 그 용액에 아민화제를 가한 다음 아실화제를 서서히 가함으로써 바람직하게 수행된다. 상기 생성물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 통상의 방법을 이용하여 단리될 수 있다.

별법으로, 단계 (5)는 (i) 화학식 VI의 N-옥사이드를 이소시아네이트와 반응시킨 다음 (ii) 수득되는 생성물을 가수분해함으로써 수행될 수도 있다. 부분 (i)은 N-옥사이드를 이소시아네이트와 반응시키는 것을 수반하며, 여기에서 이소시아네이트 기는 카르보닐기에 결합된다. 바람직한 이소시아네이트로서 트리클로로아세틸 이소시아네이트 및 벤조일 이소시아네이트 같은 아로일 이소시아네이트를 들 수 있다. 이소시아네이트와 N-옥사이드의 반응은 상기 이소시아네이트를 클로로포름이나 디클로로메탄과 같은 비활성 용매 중 N-옥사이드의 용액에 가함으로써 실질적으로 무수 상태에서 수행된다. 부분 (ii)는 부분 (i)에서 수득된 생성물의 가수분해를 수반한다. 가수분해는 물 또는 저급 알칼올의 존재 하에, 선택적으로 알칼리 금속 수산화물 또는 저급 알콕시드와 같은 촉매의 존재 하에 가열하는 등 공지의 방법에 의해 수행될 수 있다.



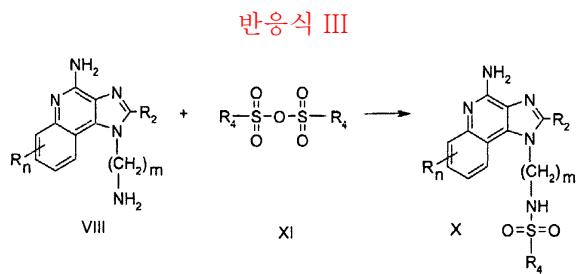
R_1 치환체가 숀폰아미드를 함유하는 본 발명의 화합물은 반응식 II(식 중, R , R_2 , R_4 및 n 은 상기 정의된 바와 같고, m 은 1 내지 20임)에 따라서 제조될 수도 있다.

반응식 II에서는, 화학식 VIII의 아미노알킬 치환된 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민을 화학식 IX의 숀포닐 클로라이드와 반응시켜 화학식 I에 속한 화합물을 수득한다. 상기 반응은 피리딘 또는 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재 하에 디클로로메탄 같은 비활성 용매 중 주위 온도에서 수행될 수 있다. 화학식 VIII으로 표시되는 다수의 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민은 공지 화합물이며 (예를 들면, 미국 특허 제 6,069,149 호(Namba)를 참조); 다른 것들은 공지의 합성 방법을 이용하여 쉽게 제조될 수 있다. 화학식 IX로 표시되는 다수의 숀포닐 클로라이드가 시판되며; 다른 것들은 공지의 합성 방법을 이용하여 쉽게 제조될 수 있다. 상기 생성물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 공지의 방법을 이용하여 단리될 수 있다.



R_1 치환체가 숀폰아미드를 함유하는 본 발명의 화합물은 반응식 III(여기에서 R , R_2 , R_4 및 n 은 상기 정의된 바와 같고, m 은 1 내지 20임)에 따라 제조될 수도 있다.

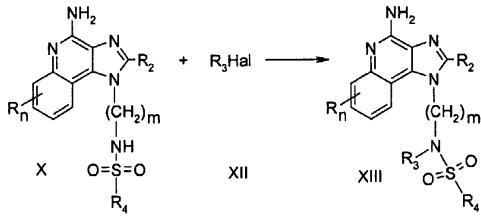
반응식 III에서는, 화학식 VIII의 아미노알킬 치환된 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민을 화학식 XI의 숀폰산 무수물과 반응시켜 화학식 I에 속한 화합물을 수득한다. 상기 반응은 디클로로메탄과 같은 비활성 용매 중, 피리딘 또는 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재 하에 주위 온도에서 수행될 수 있다. 그렇지 않으면, 상기 반응은 아세토니트릴 중 주위 온도에서 수행될 수 있다. 화학식 XI으로 표시되는 다수의 숀폰산 무수물이 시판되며; 다른 것들은 공지의 합성 방법을 이용하여 쉽게 제조될 수 있다. 상기 생성물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 통상의 방법을 이용하여 단리될 수 있다.



본 발명의 삼차 술폰아미드는 반응식 IV (식 중, R, R₂, R₃, R₄ 및 n은 상기 정의된 바와 같고, m은 1 내지 20임)에 따라 제조될 수 있다.

반응식 IV에서는, 화학식 X의 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀리닐 술폰아미드를 화학식 XII의 할로겐화물과 반응시켜 화학식 I에 속한 화학식 XIII의 화합물을 수득한다. 상기 반응은 N,N-디메틸포름아미드 중 화학식 X 화합물의 용액에 수소화 나트륨을 가한 다음 상기 할로겐화물을 가함으로써 주위 온도에서 수행될 수 있다. 화학식 XII로 표시되는 다수의 할로겐화물이 시판되며; 다른 것들은 공지의 합성 방법을 이용하여 쉽게 제조될 수 있다. 상기 생성물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 공지의 방법을 이용하여 단리될 수 있다.

반응식 IV

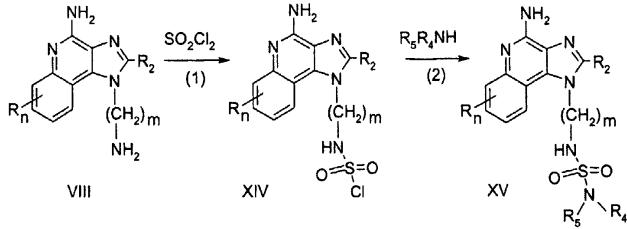


R₁이 설파미드 기를 함유하는 본 발명의 화합물은 반응식 V (식 중, R, R₂, R₄, R₅ 및 n은 상기 정의된 바와 같고 m은 1 내지 20임)에 따라 제조될 수 있다.

반응식 V의 단계 (1)에서는 화학식 VIII의 아미노알킬 치환된 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민을 설파릴 클로라이드와 반응시켜 화학식 XIV의 설파모일 클로라이드를 그 자리에서 생성시킨다. 상기 반응은 설파릴 클로라이드의 디클로로메탄 중 용액을, 1 당량의 4-(디메틸아미노)페리딘의 존재 하에 화학식 VIII 화합물의 디클로로메탄 중 용액에 가함으로써 수행될 수 있다. 상기 반응은 낮은 온도(-78°C)에서 바람직하게 수행된다. 선택적으로, 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온시킬 수 있다.

반응식 V의 단계 (2)에서는 화학식 R₅R₄NH의 아민을 화학식 XIV의 설파모일 클로라이드와 반응시켜 화학식 I에 속한 화학식 XV의 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀리닐 설파미드를 수득한다. 상기 반응은 2 당량의 아민 및 2 당량의 트리에틸아민을 함유하는 디클로로메탄 중 용액을 단계 (1)로부터의 반응 혼합물에 가함으로써 수행될 수 있다. 상기 반응은 낮은 온도(-78°C)에서 바람직하게 수행된다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온시킬 수 있다. 상기 생성물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 공지의 방법을 이용하여 단리될 수 있다.

반응식 V



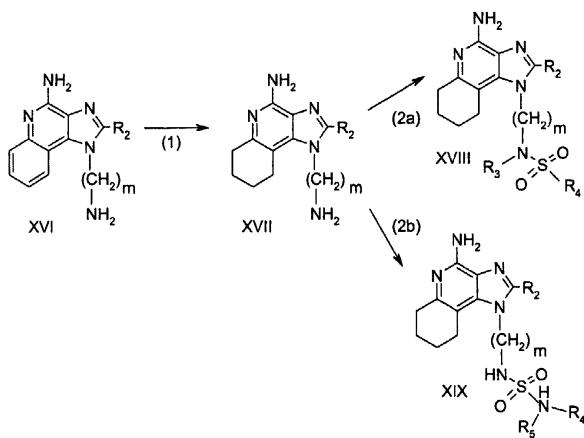
본 발명의 테트라히드로이미다조퀴놀린은 반응식 VI (식 중, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 상기 정의된 바와 같고, m은 1 내지 20임)에 따라 제조될 수 있다.

반응식 VI의 단계 (1)에서는, 화학식 XVI의 아미노알킬 치환된 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민을 환원시켜 화학식 XVII의 아미노알킬 치환된 6,7,8,9-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민을 수득한다. 바람직하게는 환원 반응은 화학식 XVI의 화합물을 트리플루오로아세트산에 혼탁 또는 용해시키고, 촉매량의 산화 백금(IV)을 가한 다음, 그 혼합물에 수소 압력을 가함으로써 수행된다. 반응은 파르 장치 상에서 편리하게 수행될 수 있다. 상기 생성물 또는 그의 염은 통상의 방법을 이용하여 단리될 수 있다.

반응식 VI의 단계 (2a)에서는, 화학식 XVII의 아미노알킬 치환된 6,7,8,9-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민을 반응시켜 화학식 I에 속한 화합물을 수득한다. R₃가 수소일 경우, 상기 반응은 위의 반응식 II 및 (III)에 기재된 방법에 따라, 화학식 VIII의 이미다조퀴놀린 대신 화학식 XVII의 테트라하이드로이미다조퀴놀린을 사용하여 한 단계로 수행될 수 있다. R₃가 수소가 아닐 경우, 상기 반응은 반응식 II 및 (III)의 방법에 따라 수행되는 단계 1과 이미다조퀴놀린의 테트라하이드로이미다조퀴놀린 유사물을 이용하는 반응식 IV의 방법에 따라 수행되는 단계 2의 두 단계로 수행될 수 있다. 상기 생성물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 통상의 방법을 이용하여 단리될 수 있다.

반응식 VI의 단계 (2b)에서는, 화학식 XVII의 아미노알킬 치환된 6,7,8,9-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민을 반응시켜 화학식 I에 속한 화합물을 수득한다. 상기 반응은 반응식 V에 기재된 방법에 따라, 화학식 VIII의 이미다조퀴놀린 대신 화학식 XVII의 테트라하이드로이미다조퀴놀린을 사용하여 수행될 수 있다. 상기 생성물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 통상의 방법을 이용하여 단리될 수 있다.

반응식 VI

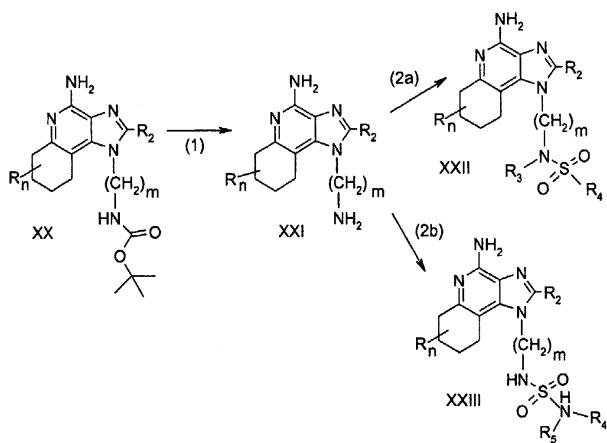


본 발명의 테트라하이드로이미다조퀴놀린은 또한 반응식 VII(식 중, R, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 n은 상기 정의된 바와 같고 m은 1 내지 20이다.)에 따라 제조될 수 있다.

반응식 VII의 단계 (1)에서는 화학식 XX의 6,7,8,9-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀리닐 t-부틸카바메이트를 가수분해하여 화학식 XXI의 아미노알킬 치환된 6,7,8,9-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민을 수득한다. 상기 반응은 화학식 XX의 화합물을 트리플루오로아세트산과 아세토니트릴의 혼합물에 용해시키고 주위 온도에서 교반함으로써 수행될 수 있다. 그렇지 않으면, 화학식 XX의 화합물을 묽은 염산과 합하고 증기욕 상에서 가열할 수 있다. 화학식 XX의 테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀리닐 t-부틸카바메이트는 미국 특허 제 5,352,784 호(Nikolaides)에 개시된 합성 경로를 이용하여 제조될 수 있다. 상기 생성물 또는 그의 염은 통상의 방법을 이용하여 단리될 수 있다.

단계 (2a) 및 (2b)는 반응식 VI에서와 같은 방식으로 수행될 수 있다.

반응식 VII



화학식 I의 일부 화합물은 화학식 I의 다른 화합물로부터 쉽게 제조될 수 있다. 예를 들면, R₄ 치환체가 클로로알킬 기를 함유하는 화합물은 아민과 반응하여 이차 또는 삼차 아미노기에 의해 치환된 R₄ 치환체를 제공할 수 있고; R₄가 니트로기를 함유하는 화합물은 환원되어 R₄ 치환체가 일차 아민을 함유하는 화합물을 제공할 수 있다.

여기에서 사용된 "알킬", "알케닐", "알키닐" 및 접두사 "알크-"는 직쇄 및 분지쇄 및 고리형 기, 즉 시클로알킬 및 시클로알케닐을 모두 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 상기 기들은 1 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하며, 알케닐 및 알키닐기는 2 내지 20 개의 탄소 원자를 함유한다. 바람직한 기는 총 10 개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 고리형기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있고, 바람직하게는 3 내지 10 개의 고리 탄소 원자를 갖는다. 시클릭기의 예로서 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 아다만틸을 들 수 있다.

"할로알킬"이라는 용어는 모든 가능한 수소 원자가 할로겐 원자로 치환된 기를 포함하여, 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 기를 포함한다. 이는 또한 "할로알크-"라는 접두어를 포함하는 기에도 해당된다. 적합한 할로알킬기의 예는 클로로메틸, 트리플루오로메틸 등이다.

여기에서 사용되는 "아릴"이라는 용어는 카보시클릭 방향족 고리 또는 고리계를 포함한다. 아릴기의 예로서 페닐, 나프틸, 비페닐, 플루오레닐 및 인데닐을 들 수 있다. "헤테로아릴"이라는 용어는 적어도 하나의 고리 헤테로 원자(예, O, S, N)를 함유하는 방향족 고리 또는 고리 계를 포함한다. 적합한 헤테로아릴기로서 푸릴, 티에닐, 피리딜, 퀴놀리닐, 테트라졸릴, 이미다조, 피라졸로, 티아졸로, 옥사졸로 등을 포함한다.

"헤테로시클릴"은 적어도 하나의 고리 헤테로 원자(예, O, S, N)를 함유하는 비-방향족 고리 또는 고리 계를 포함한다. 헤테로시클릭기의 예로서 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐 등을 들 수 있다.

달리 명시되지 않는 한, "치환된 시클로알킬", "치환된 아릴", "치환된 헤테로아릴" 및 "치환된 헤테로시클릴"이라는 용어는, 해당 고리 또는 고리 계가 알킬, 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 할로겐, 할로알킬, 할로알킬카르보닐, 할로알콕시(예, 트리플루오로메톡시), 니트로, 알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 아릴카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클로알킬, 니트릴, 알콕시카르보닐, 알카노일옥시, 알카노일티오, 및 시클로알킬 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 구성되는 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 더 치환되는 것을 의미한다.

본 발명의 화합물을 나타내는 구조식에서 어떤 결합은 점선으로 표시된다. 이러한 선들은 점선으로 표시된 결합들이 존재하거나 부재할 수 있음을 의미한다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 이미다조퀴놀린 화합물 또는 테트라히드로이미다조퀴놀린 화합물일 수 있다.

본 발명은 여기에 기재된 화합물을, 부분업체 이성체 및 거울상 이성체와 같은 이성체, 염, 용매화물, 다형체 등을 포함하는 그들의 임의의 약제학적으로 허용되는 형태로 포함한다.

약제학적 조성물 및 생물학적 활성

본 발명의 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 화학식 I 화합물과 함께 약제학적으로 허용되는 담체를 함유한다.

여기에서 사용되는 "치료적 유효량"이라는 용어는 시토킨 유도, 항종양 활성 및/또는 항바이러스 활성과 같은 치료적 효과를 유도하기 충분한 화합물의 양을 의미한다. 본 발명의 약제학적 조성물에 사용되는 활성 화합물의 정확한 양은, 화합물의 물리적 및 화학적 성질 뿐만 아니라 담체의 성질 및 의도된 투여 계획과 같이 당업자에게 공지된 요인들에 따라 변할 것이다지만, 본 발명의 조성물은 대상에 화합물 약 100 ng/kg 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 약 10 µg/kg 내지 약 5 mg/kg의 투여량을 제공하기 충분한 활성 성분을 함유할 것이다. 정제, 트로키, 비경구 제제, 시럽, 크림, 연고, 에어로솔 제제, 경피용 패치, 경점막 패치 등과 같은 통상의 투여 형태 중 임의의 것이 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 이하에 기재된 시험에 따라 수행된 실험에서 특정 시토킨의 생성을 유도하는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 상기 화합물이 다수의 상이한 방식으로 면역 반응을 조절할 수 있는 면역 반응 조절제로서 유용하며, 이들을 다양한 질환의 치료에 유용하게 함을 나타낸다.

본 발명에 따르는 화합물의 투여에 의해 유도될 수 있는 시토kin은 일반적으로 인터페론- α (IFN- α) 및 종양 괴사 인자- α (TNF- α) 뿐만 아니라 특정 인터류킨(IL)을 포함한다. 그 생합성이 본 발명의 화합물에 의해 유도될 수 있는 시토kin은 IFN- α , TNF- α , IL-1, 6, 10 및 12, 및 각종 기타 시토kin을 포함한다. 다른 효과들 중에서도, 시토kin은 바이러스 생산 및 종양 세포 성장을 억제하여, 상기 화합물을 바이러스성 질환 및 종양의 치료에 유용하게 한다.

시토kin의 생성을 유도하는 능력 외에도, 본 발명의 화합물은 본질적인 면역 반응의 다른 국면에 영향을 준다. 예를 들면, 시토kin 유도로 인한 효과일 수 있는, 천연의 킬러 세포 활성이 자극될 수 있다. 상기 화합물은 또한 포식세포를 활성화할 수 있고, 이는 다시 질소 산화물의 분비 및 추가의 시토kin 생성을 자극한다. 또한, 상기 화합물은 B-림프구의 증식 및 분화를 일으킬 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 후천적인 면역 반응에 영향을 준다. 예를 들면, T세포에 대한 어떠한 직접적인 영향 또는 T 세포 시토kin의 직접적인 유도는 없는 것으로 생각되지만, 상기 화합물의 투여 시, T 조력세포 1 형(Th1) 시토kin IFN- γ 가 간접적으로 유도되고 T 조력세포 2 형(Th2) 시토kin IL-4, IL-5 및 IL-13의 생성이 저해된다. 이러한 활성은 상기 화합물이 Th1 반응의 상향조절 및/또는 Th2 반응의 하향조절이 요구되는 질환의 치료에 유용함을 의미한다. Th2 면역 반응을 저해하는 화학식 Ia 화합물의 능력에서 볼 때, 상기 화합물은 예를 들면, 아토피성 피부염, 천식, 알레르기 및 알레르기성 비염과 같은 아토피 질환; 및 전신 홍반 루푸스의 치료에; 세포 매개된 면역을 위한 백신 보조제로서; 및 아마도 재발 진균성 질환 및 클라미디아의 치료로서 유용할 것이 기대된다.

상기 화합물의 면역 반응 조절 효과는 이들을 광범위한 상태의 치료에 유용하게 한다. IFN- α 및/또는 TNF- α 와 같은 시토kin의 생성을 유도하는 그들의 능력 때문에, 상기 화합물은 바이러스성 질환 및 종양의 치료에 특히 유용하다. 상기 면역조절 활성은 본 발명의 화합물이 생식기 사마귀; 일반 사마귀; 발바닥 사마귀; B형 간염; C형 간염; 단순 헤르페스 I 형 및 II 형; 전염물질종; HIV; CMV; VZV; 경부 상피내종양과 같은 상피내종양; 인체 유두종 바이러스(HPV) 및 관련된 신생물; 진균성 질환, 예를 들면, 칸디다, 아스페르길루스 및 효모균성 뇌막염; 종양 질환, 예를 들면 바닥세포 암종, 텔세포 백혈병, 카포시 육종, 콩팥세포 암종, 편평세포 암종, 골수 백혈병, 다발 골수종, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종 및 기타 암; 기생충 질환, 예를 들면, 폐포자충, 와포자충증, 히스토플라스마증, 톡소포자충증, 파동편모충 감염, 리슈만편모충증; 및 세균 감염, 예를 들면, 결핵, 미코박테리움 아비움균과 같은 질환에 유용하지만 이에 국한되지는 않음을 시사한다. 본 발명의 화합물을 이용하여 치료될 수 있는 추가의 질병 또는 상태는 습진; 호산구증가증; 본태 혈소판 과생성(esential thrombocythaemia); 나병; 다발성 경화증; 오멘(Ommen) 증후군; 원반모양 루푸스; 보웬 병; 보웬양 구진증; 및 만성 상처를 포함한 상처의 치유를 향상 또는 자극하는 것을 포함한다.

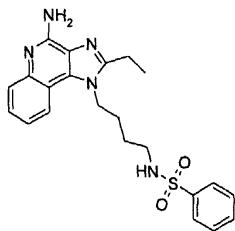
따라서, 본 발명은 화학식 I 화합물의 유효량을 동물에 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 시토kin 생합성을 유도하는 방법을 제공한다. 시토kin 생합성을 유도하는 데 효과적인 화합물의 양은 단핵세포, 포식세포, 가지세포 및 B-세포와 같은 1종 이상의 세포 종류로 하여금, 시토kin의 배경 수준을 상회하여 증가되는, 예를 들면 IFN- α , TNF- α , IL-1, 6, 10 및 12와 같은 1종 이상의 시토kin의 일정량을 생성하도록 하기 충분한 양이다. 정확한 양은 당 분야에 공지된 요인에 따라 변할 것이지만 약 100 ng/kg 내지 약 50 mg/kg의 투여량, 바람직하게는 약 10 μ g/kg 내지 약 5 mg/kg의 투여량으로 예상된다. 본 발명은 또한, 화학식 I 화합물의 유효량을 동물에 투여하는 것을 포함하는, 동물의 바이러스성 감염을 치료하는 방법, 및 동물의 종양 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 바이러스성 감염을 치료 또는 저해하기에 효과적인 양은 바이러스성 병변, 바이러스 부하, 바이러스 생산 속도, 및 처치되지 않은 대조 동물에 비교한 사망율과 같은 바이러스성 감염의 하나 이상의 표현의 감소를 일으킬 양이다. 정확한 양은 당 분야에 공지된 요인에 따라 변할 것이지만 100 ng/kg 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 약 10 μ g/kg 내지 약 5 mg/kg의 투여량으로 예상된다. 종양 상태를 치료하기 효과적인 화합물의 양은 종양 크기 또는 종양 부위의 수의 감소를 일으킬 양이다. 역시, 정확한 양은 당 분야에 알려진 요인에 따라 변할 것이지만 약 100 ng/kg 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 약 10 μ g/kg 내지 약 5 mg/kg의 투여량으로 예상된다.

본 발명을 이하의 실시예에 의해 더 기재하지만, 이는 단지 예시를 위해 제공되는 것이지 어떤 식으로든 한정하고자 함이 아니다.

실시예

실시예 1

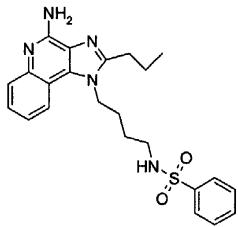
N-[4-(4-아미노-2-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드



1-(4-아미노부틸)-2-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 (2.00 g, 7.1 mmol)과 클로로포름(200 mL)의 혼합물에 트리에틸아민(1.18 mL, 8.5 mmol)을 가하였다. 수득되는 용액을 아세톤/얼음 욕에서 10 분 동안 차게 하였다. 벤젠술 포닐 클로라이드(0.90 mL, 8.5 mmol)를 5 분에 걸쳐 서서히 가하였다. 45 분 후 0.2 당량의 트리에틸아민을 가하였다. 6 시간 후, 상기 반응 혼합물을 염수(2 x 250 mL) 및 물(1 x 100 mL)로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨 다음 감압 하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드로부터 재결정하였다. 재결정된 물질 및 여액을 모두 메탄올로 슬러리화하였다. 수득되는 고체를 여과에 의해 단리하고, 합한 다음 암데르할덴(Abderhalden) 건조 장치에서 밤새 건조시켜 0.80 g의 N-[4-(4-아미노-2-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드를 백색 고체로 수득하였다 (융점 180.6 – 182.0 °C). 분석: C₂₂H₂₅N₅O₂S·0.25 H₂O에 대한 계산치: %C, 61.73; %H, 6.00; %N, 16.36; 실측치: %C, 61.79; %H, 6.04; %N, 16.43.

실시예 2

N-[4-(4-아미노-2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드



부분 A

t-부틸 4-(2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸카바메이트(5.00 g, 13.1 mmol)를 염산(디옥산 중 4.0 M, 50 mL)과 합하고 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(~200 mL)으로 희석하였다. 중탄산 나트륨 포화 용액을 pH 8이 수득될 때까지 가하였다. 물 층에 침전이 형성되었다. 층을 분리하였다. 물 층의 침전물을 여과에 의해 단리하고 물로 슬러리화한 다음 여과에 의해 단리하여 3.6 g의 4-(2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸-1-아민을 수득하였다.

부분 B

부분 A에서 수득된 물질을 클로로포름(600 mL)과 합하고 40°C로 가온하였다. 트리에틸아민(3.48 mL, 25 mmol)을 가하여 용액을 수득하였다. 벤젠술포닐 클로라이드(1.60 mL, 12.5 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 식힌 다음 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄(~100 mL) 중에 취하고, 물로 세척하고 (3 x 125 mL), 황산 마그네슘으로 건조시킨 다음 감압 하에 농축시켜 3.96 g의 N-[4-(2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드를 황색 결정성 고체로 수득하였다 (융점 155.9 – 157.1 °C).

부분 C

N-[4-(2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤zen술폰아미드(1.0 g, 2.4 mmol)의 클로로포름(100 mL) 중 용액에 3-클로로페옥시벤조산(77%, 896 mg)을 5 분에 걸쳐 가하였다. 2.5 시간 후 0.1 당량의 3-클로로페옥시벤조산을 더 가하였다. 3 시간 후 반응을 저하된 온도에서 밤새 유지하였다. 반응 혼합물을 중탄산 나트륨 포화 용액(3 x 150 mL)으

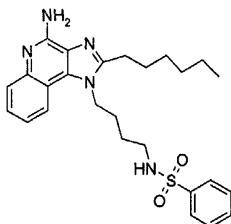
로 세척한 다음 감압 하에 농축시켜 1.44 g의 조 생성물을 수득하였다. 상기 물질을 메틸 아세테이트로부터 재결정하여 0.67 g의 1-{4-[(페닐су포닐)아미노]부틸}-2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5N-옥사이드를 갈색 고체로 수득하였다(융점 203.8 - 205.2°C).

부분 D

부분 C에서 수득된 물질과 디클로로메탄(15 mL)의 혼합물에 수산화 암모늄(27%, 3.5 mL)을 가하였다. 10 분 후 토실 클로라이드(0.35 g)를 5 분에 걸쳐 서서히 가하였다. 45 분 후, 반응 혼합물을 감소된 온도에서 주말 동안 보관하였다. 35 mg의 토실 클로라이드를 더加하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리한 다음 중탄산 나트륨 포화 용액(3 x 80 mL)으로 세척하였다. 물 층에 침전이 형성되었다. 상기 물질을 여과에 의해 단리한 다음 메틸 아세테이트로부터 재결정하였다. 수득되는 고체와 여액을 합하고, 소량의 메탄올을 함유하는 디클로로메탄에 용해시킨 다음 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 10% 메탄올로 용리하는 실리카겔)로 정제하였다. 수득되는 물질을 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 0~7.5% 메탄올로 용리하는 실리카겔)로 정제하였다. 상기 물질을 메틸 아세테이트로부터 3 회 재결정하여 42 mg의 N-[4-(4-아미노-2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드를 백색 고체로 수득하였다(융점 158.8 - 160.8°C). 분석: $C_{23}H_{27}N_5O_2S \cdot 0.25C_3H_6O_2$ 에 대한 계산치: %C, 62.15; %H, 6.22; %N, 15.59; 실효치: %C, 62.41; %H, 5.91; %N, 15.41.

실시예 3

N-[4-(4-아미노-2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드



부분 A

실시예 2 부분 A의 일반적 방법을 이용하여 t-부틸 4-(2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸카바메이트(33.85 g)를 가수분해하여 3.43 g의 4-(2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부탄-1-아민을 회백색 고체로 수득하였다(융점 172.2 - 174.2°C).

부분 B

반응을 주위 온도에서 진행하고, 4-(2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부탄-1-아민(1.20 g, 3.7 mmol)을 벤zen술포닐 클로라이드(429 μL, 3.7 mmol)와 반응시킨 것 외에는 실시예 2 부분 B의 일반적 방법을 이용하여 0.75 g의 N-[4-(2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤zen술폰아미드를 연황색 고체로 수득하였다(융점 137.0 - 138.1°C).

부분 C

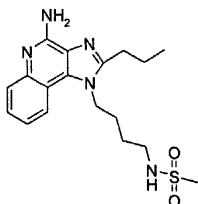
실시예 2 부분 C의 일반적 방법을 이용하여, N-[4-(2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤zen술폰아미드(0.95 g, 2.0 mmol)를 산화시켜 1.21 g의 미정제 1-{4-[(페닐су포닐)아미노]부틸}-2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5N-옥사이드를 수득하였다.

부분 D

실시예 2 부분 D의 일반적 방법을 이용하여, 부분 C에서 수득된 물질을 아민화하여 118 mg의 N-[4-(4-아미노-2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드를 회백색 결정성 고체로 수득하였다 (융점 84.8 - 85.4 °C). 분석: $C_{26}H_{33}N_5O_2S \cdot 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: %C, 63.91; %H, 7.01; %N, 14.33; 실측치: %C, 63.63; %H, 6.93; %N, 14.80.

실시예 4

N-[4-(4-아미노-2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드



부분 A

반응을 주위 온도에서 진행하고, 4-(2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부탄-1-아민(2.00 g, 7.1 mmol)을 메탄술포닐 클로라이드(1.65 mL, 2.13 mmol)와 반응시킨 것 외에는 실시예 2 부분 B의 일반적 방법을 이용하여 1.23 g의 N-[4-(2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드를 연황색 고체로 수득하였다 (융점 133.2 - 134.6 °C).

부분 B

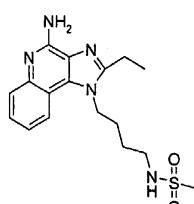
실시예 2 부분 C의 일반적 방법을 이용하여, N-[4-(2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드를 산화시켜 1.44 g의 미정제 1-{4-[((메틸술포닐)아미노)부틸]-2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5N-옥사이드를 연황색 고체로 수득하였다.

부분 C

실시예 2 부분 D의 일반적 방법을 이용하여, 부분 B에서 수득된 물질을 아민화하여 0.21 g의 N-[4-(4-아미노-2-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드를 회백색 결정성 고체로 수득하였다 (융점 186.5 - 187.9 °C). 분석: $C_{18}H_{25}N_5O_2S \cdot 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: %C, 56.89; %H, 6.76; %N, 18.43; 실측치: %C, 56.95; %H, 6.89; %N, 18.13.

실시예 5

N-[4-(4-아미노-2-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드



부분 A

실시예 2 부분 A의 일반적 방법을 이용하여, t-부틸 4-(2-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸카바메이트(20.69 g)를 가수분해하여 14.94 g의 4-(2-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부탄-1-아민을 회백색 고체로 수득하였다 (융점 84.8 - 88.7 °C).

부분 B

실시예 2 부분 B의 일반적 방법을 이용하여, 4-(2-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부탄-1-아민(4.00 g, 14.9 mmol)을 메탄술포닐 클로라이드와 반응시켜 1.78 g의 N-[4-(2-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드를 연황색 고체로 수득하였다.

부분 C

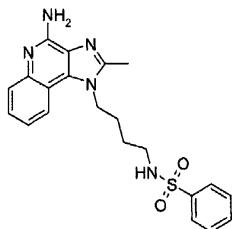
실시예 2 부분 C의 일반적 방법을 이용하여, 부분 B에서 수득된 물질을 산화시켜 약 2.00 g의 미정제 1-{4-[(메틸술포닐)아미노]부틸}-2-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5N-옥사이드를 수득하였다.

부분 D

실시예 2 부분 D의 일반적 방법을 이용하여, 부분 C에서 수득된 물질을 아민화하여 0.42 g의 N-[4-(4-아미노-2-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드를 백색 고체로 수득하였다(융점 203.3 – 204.4°C). 분석: C₁₇H₂₃N₅O₂S에 대한 계산치: %C, 56.49; %H, 6.41; %N, 19.37; 실측치: %C, 56.21; %H, 6.36; %N, 19.09.

실시예 6

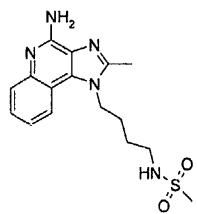
N-[4-(4-아미노-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드



실시예 1의 일반적 방법을 이용하여, 1-(4-아미노부틸)-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(0.50 g, 1.9 mmol)을 벤젠술포닐 클로라이드(0.24 mL, 1.9 mmol)와 반응시켜 0.38 g의 N-[4-(4-아미노-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드를 갈색 과립으로 수득하였다(융점 215.4 – 216.0°C). 분석: C₂₁H₂₃N₅O₂S에 대한 계산치: %C, 61.59; %H, 5.66; %N, 17.10; 실측치: %C, 61.24; %H, 5.65; %N, 16.95.

실시예 7

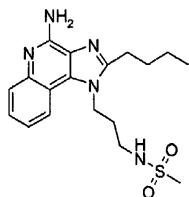
N-[4-(4-아미노-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드



실시예 1의 일반적 방법을 이용하여, 1-(4-아미노부틸)-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.00 g, 3.7 mmol)을 메탄술포닐 클로라이드(0.46 mL, 5.9 mmol)와 반응시켜 0.16 g의 N-[4-(4-아미노-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드를 회백색 고체로 수득하였다(융점 229.4 – 230.5°C). 분석: C₁₆H₂₁N₅O₂S·0.25 H₂O에 대한 계산치: %C, 54.60; %H, 6.16; %N, 19.90; 실측치: %C, 54.80; %H, 6.24; %N, 19.58.

실시예 8

N-[3-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]메탄술폰아미드



부분 A

t-부틸 3-(2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필카바메이트(~80 g)를 서서히 가열하면서 1,4-디옥산(400 mL)에 용해시켰다. 염산(1,4-디옥산 중 4.0M, 55 mL)을 한 번에 가하고 반응물을 환류하도록 가열하였다. 반응을 HPLC로 모니터링하였다. 산(150~200 mL)을 더 가하고 반응 혼합물을 반응이 완결될 때까지 환류시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 식혔다. 고체를 여과에 의해 단리하여 ~72 g의 3-(2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필아민 히드로클로라이드를 수득하였다. 상기 물질을 이전 실험에서 수득된 물질과 조합한 다음 물(400 mL)에 용해시켰다. 용액을 고체 탄산 칼륨으로 중화시켰다. pH 7에서 고체가 침전되었다. 상기 고체를 여과에 의해 단리한 다음 물(1500 mL)에 용해시켰다. pH를 고체 탄산 칼륨을 이용하여 pH 10으로 조절하였다. HPLC 분석이 물 층에 아민이 남아 있지 않음을 보일 때까지 상기 용액을 클로로포름으로 추출하였다. 유기 층을 합한 다음 감압 하에 농축시켜 45 g의 3-(2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필아민을 수득하였다.

부분 B

3-(2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필아민(2.00 g, 7.08 mmol)의 디클로로메탄(~150 mL) 중 용액에 트리에틸아민(1.1 g, 10.6 mmol)을 교반하면서 가하였다. 메탄술포닐 클로라이드(892 mg, 7.79 mmol)를 가하고 반응물을 질소 하에 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1% 중탄산 나트륨 수용액(3 x 50 mL)으로 세척하였다. 수성 세척액을 디클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기물을 합하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨 다음 감압 하에 농축시켜 1.89 g의 N-[3-(2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]메탄술폰아미드를 연갈색 고체로 수득하였다.

부분 C

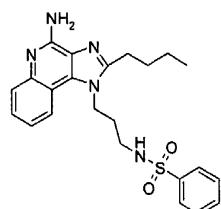
실시예 2 부분 C의 일반적 방법을 이용하여, 부분 B에서 수득된 물질을 산화시켜 1.24 g의 N-[3-(2-부틸-5-옥시도-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]메탄술폰아미드를 수득하였다.

부분 D

실시예 2 부분 D의 일반적 방법을 이용하여, 부분 C에서 수득된 물질을 아민화하여 690 mg의 N-[3-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]메탄술폰아미드를 연다갈색 고체로 수득하였다(융점 239.2 ~ 240.8°C). 분석: C₁₈H₂₅N₅O₂S에 대한 계산치: %C, 57.58; %H, 6.71; %N, 18.65; 실측치: %C, 57.37; %H, 6.78; %N, 18.42.

실시예 9

N-[3-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]벤젠술폰아미드



부분 A

실시예 8 부분 B의 일반적 방법을 이용하여, 3-(2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필아민(2.00 g, 7.08 mmol)을 벤젠솔포닐 클로라이드(1.38 g 7.79 mmol)와 반응시켜 2.83 g의 N-[3-(2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]벤젠솔폰아미드를 연적색 포움으로 수득하였다.

부분 B

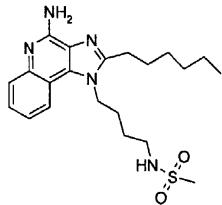
실시예 2 부분 C의 일반적 방법을 이용하여, 부분 A에서 수득된 물질을 산화시켜 3.28 g의 N-[3-(2-부틸-5-옥시도-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]벤zen솔폰아미드를 수득하였다.

부분 C

실시예 2 부분 D의 일반적 방법을 이용하여, 부분 B에서 수득된 물질을 아민화하여 1.08 g의 N-[3-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]벤zen솔폰아미드를 연다갈색 고체로 수득하였다(용점 210.5 – 212.0°C). 분석: $C_{23}H_{27}N_5O_2S$ 에 대한 계산치: %C, 63.13; %H, 6.22; %N, 16.01; 실측치: %C, 62.89; %H, 6.16; %N, 15.74.

실시예 10

N-[4-(4-아미노-2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄솔폰아미드



부분 A

실시예 1의 일반적 방법을 이용하여, 4-(2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부탄-1-아민(1.00 g, 3.1 mmol)을 메탄솔포닐 클로라이드(0.48 mL, 6.2 mmol)와 반응시켜 1.15 g의 N-[4-(2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄솔폰아미드를 백색 고체로 수득하였다.

부분 B

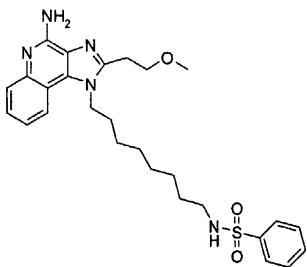
실시예 2 부분 C의 일반적 방법을 이용하여, N-[4-(2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄솔폰아미드(1.47 g, 3.7 mmol)를 산화시켜 3.78 g의 미정제 1-{4-[(메틸솔포닐)아미노]부틸}-2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5N-옥사이드를 황색 잔류물로 수득하였다.

부분 C

실시예 2 부분 D의 일반적 방법을 이용하여, 부분 B에서 수득된 물질을 아민화하여 0.28 g의 N-[4-(4-아미노-2-헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄솔폰아미드를 회백색 고체로 수득하였다(용점 170.2 – 171.1°C). 분석: $C_{21}H_{31}N_5O_2S$ 에 대한 계산치: %C, 60.40; %H, 7.48; %N, 16.77; 실측치: %C, 59.97; %H, 7.26; %N, 16.33.

실시예 11

N-{8-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]옥틸}벤젠솔폰아미드



질소 대기 하에 1-(8-아미노옥틸)-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.0 g, 2.7 mmol)의 디클로로메탄(50 mL) 중 용액을 0°C까지 냉각시켰다. 트리에틸아민(415 μL, 2.98 mmol)에 이어 벤젠술포닐 클로라이드(345 μL, 2.71 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 서서히 가온한 다음 그 온도를 밤새 유지시켰다. 반응 혼합물을 물로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조시킨 다음 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 7.5% 메탄올로 용리하는 실리카겔 50 g)로 정제하였다. 상기 정제된 물질을 프로필 아세테이트로부터 재결정하고, 헥산으로 분쇄한 다음 진공 오븐에서 건조시켜 590 mg의 N-{8-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]옥틸}벤젠술폰아미드를 황색 분말로 수득하였다 (용점 146 – 149°C). 분석: C₂₇H₃₅N₅O₃S에 대한 계산치: %C, 63.63; %H, 6.92; %N, 13.74; 실측치: %C, 62.96; %H, 7.03; %N, 13.09. 칼 피셔(Karl Fisher)는 0.16% 또는 0.045 몰의 물을 나타내었다.

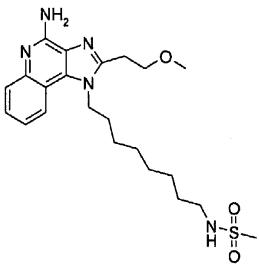
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d J=7.8 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.65–7.55 (m, 5H), 7.45 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.71 (s, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.5 (br s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.38–1.17 (m, 10H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 151.7, 151.3, 144.0, 141.0, 132.8, 132.6, 129.5, 127.0, 126.8, 125.9, 121.9, 120.4, 114.9, 70.5, 58.5, 45.3, 42.8, 30.0, 29.2, 28.8, 28.7, 27.5, 26.2, 26.1;

MS m/z 510 (M + H).

실시 예 12

N-{8-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]옥틸}메탄술폰아미드



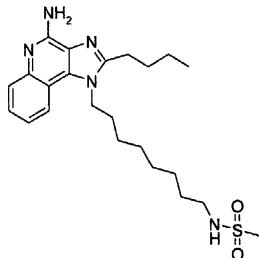
실시 예 11의 일반적 방법을 이용하여, 1-(8-아미노옥틸)-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(800 mg, 2.17 mmol)을 메탄술포닐 클로라이드(172 μL, 2.17 mmol)와 반응시켜 720 mg의 N-{8-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]옥틸}메탄술폰아미드를 황색 분말로 수득하였다 (용점 109 – 110°C). 분석: C₂₂H₃₃N₅O₃S에 대한 계산치: %C, 59.04; %H, 7.43; %N, 15.65; 실측치: %C, 58.78; %H, 7.38; %N, 15.48.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.51 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.83 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.27 (m, 10H);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) 152.0, 151.0, 145.0, 132.6, 132.6, 126.7, 126.6, 121.56, 120.3, 115.1, 70.5, 58.5, 45.3, 42.8, 30.0, 29.7, 28.9, 28.8, 27.5, 26.4, 26.2; MS m/z 448 (M + 1).

실시예 13

N-[8-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)옥틸]메탄술폰아미드



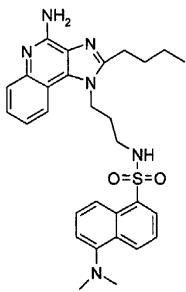
실시예 11의 일반적 방법을 이용하여 1-(8-아미노옥틸)-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.2 g, 3.26 mmol)을 메탄 술포닐 클로라이드(260 μL, 3.26 mmol)와 반응시켜 0.70 g의 N-[8-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)옥틸]메탄술폰아미드를 다갈색 분말로 수득하였다(융점 121 – 124°C). 분석: C₂₃H₃₅N₅O₃S에 대한 계산치: %C, 61.99; %H, 7.92; %N, 15.72; 실측치: %C, 62.01; %H, 7.97; %N, 15.75.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.41 (dt, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (dt, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (t, J=4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.48 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.44 (m, 6H), 1.27 (m, 6H), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3H);

¹³C NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 153.3, 152.1, 145.1, 132.5, 126.8, 126.7, 126.6, 121.5, 120.2, 115.2, 45.1, 42.8, 39.6, 30.1, 30.0, 29.8, 28.9, 28.8, 26.5, 26.4, 26.2, 22.3, 14.1; MS m/z 446 (M + 1).

실시예 14

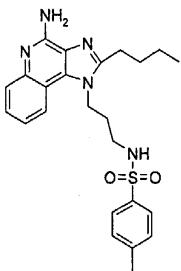
N-[3-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]-5-(디메틸아미노)나프탈렌-1-술폰아미드



1-(3-아미노프로필)-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.5 g, 5.04 mmol)의 1-메틸-2-파롤리딘온(75 mL) 중 용액에 트리에틸아민(765 mg, 7.56 mmol)을 질소 대기 하에 가하였다. 5-디메틸아미노-1-나프탈렌술포닐 클로라이드(1.5 g, 5.55 mmol)의 1-메틸-2-파롤리딘온 중 용액을 가하였다. 반응을 HPLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물(500 mL)과 합하고 고체 탄산 칼륨을 이용하여 pH를 10으로 조절하였다. 수득되는 황색 침전물을 여과에 의해 단리하고, 물로 헹군 다음 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다(클로로포름 중 1-5% 메탄올로 용리하는 실리카겔). 상기 정제된 물질을 아세토니트릴로부터 재결정하여 1.76 g의 N-[3-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]-5-(디메틸아미노)나프탈렌-1-술폰아미드를 고체로 수득하였다(융점 216.5 – 217.5°C). 분석: C₂₉H₃₄N₆O₂S에 대한 계산치: %C, 65.64, %H, 6.46; %N, 15.84; 실측치: %C, 65.52; %H, 6.44; %N, 15.90.

실시예 15

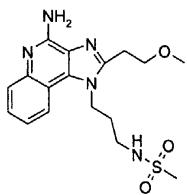
N-[3-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]-4-메틸벤젠술폰아미드



실시예 14의 일반적 방법을 이용하여 1-(3-아미노프로필)-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.5 g, 5.04 mmol)을 p-톨루엔су포닐 클로라이드(1.08 g, 5.55 mmol)와 반응시켜 1.57 g의 N-[3-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]-4-메틸벤젠술폰아미드를 회백색 분말로 수득하였다(융점 197.0 – 198.5°C). 분석: C₂₄H₂₉N₅O₂S에 대한 계산치: %C, 63.83; %H, 6.47; %N, 15.51; 실측치: %C, 63.68; %H 6.40; %N, 15.51.

실시예 16

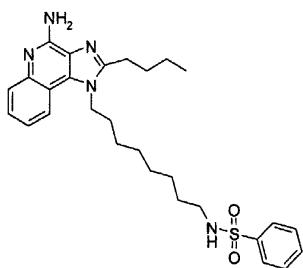
N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드



실시예 11의 일반적 방법을 이용하여 1-(3-아미노프로필)-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.53 g, 5.11 mmol)을 메탄су포닐 클로라이드와 반응시켜 800 mg의 N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드를 연황색 침상결정으로 수득하였다(융점 193–194°C). 분석: C₁₇H₂₃N₅O₃S에 대한 분석: %C, 54.09; %H, 6.14; %N, 18.55; 실측치: %C, 54.09, %H, 5.93; %N, 18.49.

실시예 17

N-[8-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)옥틸]벤젠술폰아미드



실시예 11의 일반적 방법을 이용하여 1-(8-아미노옥틸)-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.0 g, 2.72 mmol)을 벤젠су포닐 클로라이드(350 μL, 2.72 mmol)와 반응시켜 1.38 g의 N-[8-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)옥틸]벤젠술폰아미드를 회백색 분말로 수득하였다(융점 143 – 144°C). 분석: C₂₈H₃₇N₅O₂S에 대한 계산치: %C, 66.24; %H, 7.35; %N, 13.79; 실측치: %C, 66.08; %H, 7.25; %N, 13.72. 칼 피셔 적정은 0.23%의 물을 뺏혀냈다.

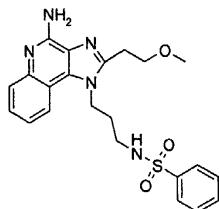
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.62–7.53 (m, 5H), 7.41 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.47 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.70 (q, J=6.3 Hz, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.49–1.17 (m, 12H), 0.95 (t, J=7.3, 3H);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) 153.3, 152.0, 145.0, 141.0, 132.5, 129.5, 126.82, 126.76, 126.7, 126.6, 121.5, 120.3, 120.2, 115.1, 45.1, 42.8, 30.0, 29.2, 28.8, 28.7, 26.5, 26.2, 26.1, 22.3, 14.2, 14.1;

MS m/z 507 (M + 1).

실시예 18

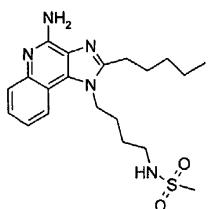
N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}벤젠술폰아미드



실시예 11의 일반적 방법을 이용하여, 1-(3-아미노프로필)-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.53 g, 5.11 mmol)을 벤젠술포닐 클로라이드(993 mg, 5.62 mmol)와 반응시켜 1.37 g의 N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}벤zen술폰아미드를 백색 분말로 수득하였다(융점 149 – 151°C). 분석: C₂₂H₂₅N₅O₃S에 대한 계산치: %C, 60.12; %H, 5.73; %N, 15.93; 실측치: %C, 60.40; %H, 5.82; %N, 15.85.

실시예 19

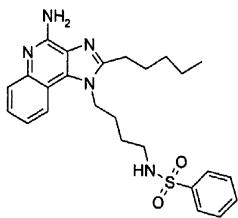
N-[4-(4-아미노-2-펜틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드



실시예 14의 일반적 방법을 이용하여, 1-(4-아미노부틸)-2-펜틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.50 g, 4.6 mmol)을 메탄술포닐 클로라이드(0.57 mL, 7.4 mmol)와 반응시켜 636 mg의 N-[4-(4-아미노-2-펜틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드를 회백색 고체로 수득하였다(융점 136.8 – 138.1°C). 분석: C₂₀H₂₉N₅O₂S에 대한 계산치: %C, 59.53; %H, 7.24; %N, 17.35; 실측치: %C, 59.50; %H, 7.31; %N, 16.80.

실시예 20

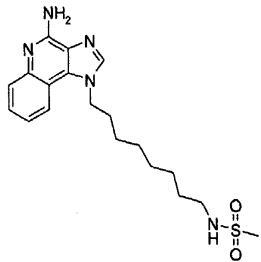
N-[4-(4-아미노-2-펜틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드



실시예 1의 일반적 방법을 이용하여, 1-(4-아미노부틸)-2-펜틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.00 g, 3.1 mmol)을 벤젠술포닐 클로라이드(0.51 mL, 4.0 mmol)와 반응시켜 0.35 g의 N-[4-(4-아미노-2-펜틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]벤젠술폰아미드를 황색 결정성 고체로 수득하였다. 분석: C₂₅H₃₁N₅O₂S·0.5 H₂O에 대한 계산치: %C, 63.27; %H, 6.80; %N, 14.76; 실측치: %C, 62.99; %H, 6.61; %N, 14.42.

실시예 21

N-[8-(4-아미노-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)옥틸]메탄술폰아미드



실시예 11의 일반적 방법을 이용하여 1-(8-아미노옥틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(3.85 mmol)을 메탄술포닐 클로라이드(310 μL, 3.85 mmol)와 반응시켜 0.43 g의 N-[8-(4-아미노-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)옥틸]메탄술폰아미드를 회백색 분말로 수득하였다(용점 153 – 155°C). 분석: C₁₉H₂₇N₅O₂S에 대한 계산치: %C, 58.59; %H, 6.99; %N, 17.98; %S, 8.23; 실측치: %C, 58.40; %H, 6.99; %N, 17.71; %S, 8.14.

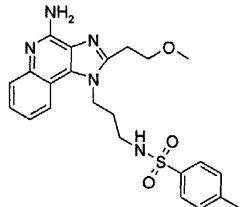
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.63 (d, 2H), 4.59 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.41–1.25 (m, 10H);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) 152.5, 145.2, 143.2, 132.0, 128.5, 127.1, 126.5, 121.6, 120.8, 115.2, 46.9, 42.8, 39.6, 30.0, 29.7, 28.81, 28.78, 26.4, 26.1;

MS m/z 390 (M + 1).

실시예 22

N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}-4-메틸벤젠술폰아미드

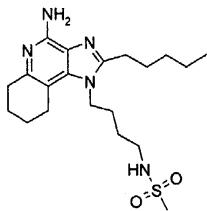


실시예 11의 일반적 방법을 이용하여, 1-(3-아미노프로필)-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.53 g, 5.11 mmol)을 p-톨루엔술포닐 클로라이드(1.07 g, 5.62 mmol)와 반응시켜 750 mg의 N-{3-[4-아미노-2-

(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}-4-메틸벤젠술폰아미드를 고체로 수득하였다 (융점 189 - 191°C). 분석: C₂₃H₂₇N₅O₃S·0.50 H₂O에 대한 계산치: %C, 59.72; %H, 6.10; %N, 15.14; 실측치: %C, 59.73; %H, 5.95; %N, 15.08.

실시예 23

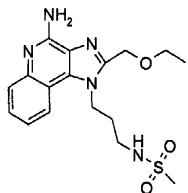
N-[4-(4-아미노-2-펜틸-6,7,8,9-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드



1-(4-아미노부틸)-2-펜틸-6,7,8,9-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.50 g, 3.7 mmol)의 클로로포름 (150 mL) 중 용액을 아세톤/얼음 욕에서 차게 하였다. 메탄술폰산 무수물(0.79 g, 3.7 mmol)을 서서히 가하였다. 1.75 시간 후, 0.018 g의 무수물을 가하였다. 2.5 시간이 되었을 때 0.079 g의 무수물을 가하였다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 1% 탄산 나트륨 수용액으로 세척하였다 (3 x 150 mL). 유기 층을 황산 마그네슘으로 건조시킨 다음 감압 하에 농축시켜 2.2 g의 연황색 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 탄산 나트륨 1% 수용액(200 mL)과 합하고, 고체 탄산 나트륨 및 50% 수산화 나트륨을 가하여 pH를 13으로 조절하였다. 유기 층을 분리하고, 1% 탄산 나트륨 수용액(3 x 200 mL)으로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨 다음 감압 하에 농축시켜 2.18 g의 갈색 잔류물을 수득하였다. 상기 물질을 메틸 아세테이트로 슬러리화하였다. 수득되는 고체를 단리하여 1.25 g의 N-[4-(4-아미노-2-펜틸-6,7,8,9-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드를 백색 고체로 수득하였다 (융점 167.0 - 167.8°C). 분석: C₂₀H₃₃N₅O₂S에 대한 계산치: %C, 58.94; %H, 8.16; %N, 17.18; 실측치: %C, 58.79; %H, 7.92; %N, 17.02.

실시예 24

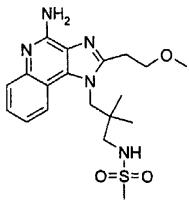
N-{3-[4-아미노-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드



1-(3-아미노프로필)-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(2.0 g, 6.7 mmol), 트리에틸아민 (1.5 mL, 15 mmol) 및 아세토니트릴(75 mL)의 혼합물을 용액이 수득될 때까지 가열하였다. 메탄술폰산 무수물(1.28 g, 7.4 mmol)을 한 번에 가하였다. 5 분 후 소량의 무수물을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 탄산 나트륨 1% 수용액으로 중지시켰다. 물 층을 클로로포름으로 추출하였다. 유기물을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 고 진공에서 3 시간 동안 건조시켜 2.73 g의 유리질 고체를 수득하였다. 상기 물질을 메탄올로부터 재결정하여 1.38 g의 N-{3-[4-아미노-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드를 수득하였다 (융점 208.2 - 209.6°C). 분석: C₁₂H₂₃N₅O₃S에 대한 계산치: %C, 54.09; %H, 6.14; %N, 18.55; 실측치: %C, 53.97; %H, 6.29; %N, 18.32.

실시예 25

N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-2,2-디메틸프로필}메탄술폰아미드



실시예 11의 일반적 방법을 이용하여, 1-(3-아미노-2,2-디메틸프로필)-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(0.22 g, 0.672 mmol)을 메탄술포닐 클로라이드(125 μL)와 반응시켜 270 mg의 N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-2,2-디메틸프로필}메탄술폰아미드를 크림색 분말로 수득하였다 (용점 204.0 - 206.0°C). 분석: C₁₉H₂₇N₅O₃S·0.50 H₂O에 대한 계산치: %C, 55.05; %H, 6.81; %N, 16.89; %S, 7.74; 실측치: %C, 55.10; %H, 6.58; %N, 17.23; %S, 7.51. % H₂O 계산치: 2.17; 실측치: 2.28 (칼 펴셔).

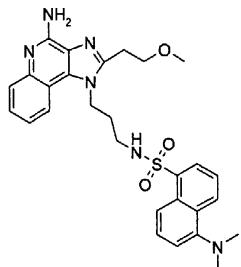
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.81 (br s, 1H), 4.39 (br s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.19 (br s, 2H), 3.02 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 0.82 (br s, 6H);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 152.5, 152.0, 145.3, 133.9, 126.8, 126.7, 126.6, 121.5, 120.7, 115.8, 71.0, 58.5, 51.8, 51.5, 39.7, 39.0, 28.3, 24.4, 23.1;

MS m/z 406 (M + H).

실시예 26

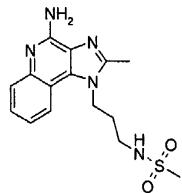
N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}-5-(디메틸아미노)나프탈렌-1-솔폰아미드



용매로 클로로포름을 사용한 것 외에는 실시예 14의 일반적 방법을 이용하여, 1-(3-아미노프로필)-2-(메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.53 g, 5.11 mmol)을 5-디메틸아미노-1-나프탈렌솔포닐 클로라이드(5.87 mmol)와 반응시켜 1.45 g의 N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}-5-(디메틸아미노)나프탈렌-1-솔폰아미드를 황색 고체로 수득하였다 (용점 210 - 215°C). 분석: C₂₈H₃₂N₆O₃S·1.50 H₂O에 대한 계산치: %C, 60.09; %H, 6.30; %N, 15.02; 실측치: %C, 59.89; %H, 6.22; %N, 14.86.

실시예 27

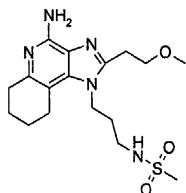
N-[3-(4-아미노-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]메탄술폰아미드



실시예 24의 일반적 방법을 이용하여, 1-(3-아미노프로필)-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(2.0 g, 7.8 mmol)을 메탄술폰산 무수물(1.49 g, 8.6 mmol)과 반응시켜 1.2 g의 N-[3-(4-아미노-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)프로필]메탄술폰아미드를 고체로 수득하였다 (용점 236.0 - 238.0 °C). 분석: C₁₅H₁₉N₅O₂S·0.25 H₂O에 대한 계산치: %C, 53.32; %H, 5.82; %N, 20.72; 실측치: %C, 53.35; %H, 5.72; %N, 20.57.

실시예 28

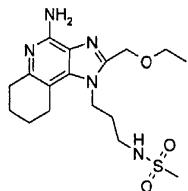
N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-6,7,8,9-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드



실시예 24의 일반적 방법을 이용하여, 1-(3-아미노프로필)-2-(2-메톡시에틸)-6,7,8,9-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(2.0 g, 6.6 mmol)을 메탄술폰산 무수물(1.26 g, 7.3 mmol)과 반응시켜 630 mg의 N-{3-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-6,7,8,9-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드를 고체로 수득하였다 (용점 150.0 - 152.0 °C). 분석: C₁₇H₂₇N₅O₃S에 대한 계산치: %C, 53.52; %H, 7.13; %N, 18.36; 실측치: %C, 53.27; %H, 7.12; %N, 18.37.

실시예 29

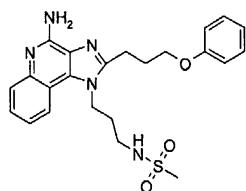
N-{3-[4-아미노-2-(에톡시메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드



아세토니트릴 대신 클로로포름을 사용한 것 외에는 실시예 24의 일반적 방법을 이용하여, 1-(3-아미노프로필)-2-(2-에톡시메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(2.6 g, 8.35 mmol)을 메탄술폰산 무수물(3+ g)과 반응시켜 850 mg의 N-{3-[4-아미노-2-(2-에톡시메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드를 고체로 수득하였다 (용점 212.0 - 214.0 °C). 분석: C₁₇H₂₇N₅O₃S에 대한 계산치: %C, 53.52; %H, 7.13; %N, 18.36; 실측치: %C, 53.25; %H, 7.16; %N, 18.09.

실시예 30

N-{3-[4-아미노-2-(3-페녹시프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드

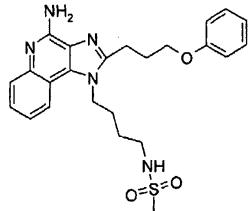


디클로로메탄 대신 클로로포름을 사용한 것 외에는 실시예 11의 일반적 방법을 이용하여, 1-(3-아미노프로필)-2-(3-페녹시프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(2.00 g, 5.32 mmol)을 메탄술포닐 클로라이드(3+ g)와 반응시켜

1.38 g의 N-{3-[4-아미노-2-(3-페녹시프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]프로필}메탄술폰아미드를 고체로 수득하였다 (융점 176 – 178°C). 분석: C₂₃H₂₇N₅O₃S에 대한 계산치: %C, 60.91; %H, 6.00; %N, 15.44; 실측치: %C, 60.71; %H, 5.98; %N, 15.45.

실시예 31

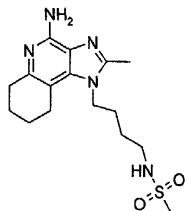
N-{4-[4-아미노-2-(3-페녹시프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]부틸}메탄술폰아미드



아세토니트릴 대신 피리딘을 사용한 것 외에는 실시예 24의 일반적 방법을 이용하여, 1-(3-아미노부틸)-2-(3-페녹시프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(2.00 g, 5.1 mmol)을 과량의 메탄술폰산 무수물과 반응시켜 1.36 g의 N-{4-[4-아미노-2-(3-페녹시프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]부틸}메탄술폰아미드를 고체로 수득하였다 (융점 156.4 – 157.1°C). 분석: C₂₄H₂₉N₅O₃S에 대한 계산치: %C, 60.48; %H, 6.34; %N, 14.69; 실측치: %C, 60.75; %H, 6.36; %N, 14.31.

실시예 32

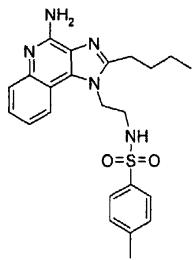
N-[4-(4-아미노-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드 히드로클로라이드



실시예 23의 일반적 방법을 이용하여, 1-(4-아미노부틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.00 g, 3.7 mmol)을 트리에틸 아민(0.76 mL, 5.5 mmol)의 존재 하에 메탄술폰산 무수물(0.96 g, 5.5 mmol)과 반응시켜 목적한 생성물의 유리 염기 0.55 g을 수득하였다. 상기 물질을 메탄올(~20 mL)과 합하고, 가온하고, 주위 온도 까지 식힌 다음 여과하여 일부 불용성 물질을 제거하였다. 여액을 약 10 mL 부피까지 감소시킨 다음 1N 염산(3 mL)과 합하였다. 디에틸 에테르(15 mL)를 가한 다음, 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 수득되는 잔류물을 이소프로필 알코올로 슬러리화하여 백색 고체를 수득하고, 이를 여과에 의해 단리한 다음 건조시켜 0.46 g의 N-[4-(4-아미노-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드 히드로클로라이드를 수득하였다 (융점 > 250°C). 분석: C₁₆H₂₅N₅O₂S·1.00 HCl·1.00 H₂O에 대한 계산치: %C, 47.34; %H, 6.95; %N, 17.25; 실측치: %C, 47.40; %H, 6.49; %N, 17.22.

실시예 33

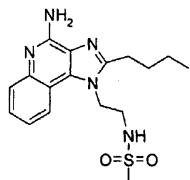
N-[2-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)에틸]-4-메틸벤젠술폰아미드



냉각시킨 (0°C) 1-(2-아미노에틸)-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(3.0 g 10.6 mmol)의 1-메틸-2-피롤리딘온(100 mL) 중 용액에 트리에틸 아민(1.1 g, 15.9 mmol)을 가하였다. 1-메틸-2-피롤리딘온(20 mL)에 용해시킨 토실 클로라이드(2.11 g, 11.1 mmol)의 용액을 적가하는 방식으로 서서히 가하였다. 반응물을 주위 온도까지 가온하고 밤새 유지시켰다. 반응물을 물(1500 mL)에 붓고 pH 9로 조절하였다. 백색 침전을 여과에 의해 단리한 다음, 아세토니트릴(60 mL)로부터 재결정하여 3.9 g의 N-[2-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)에틸]-4-메틸벤젠술폰아미드를 수득하였다 (융점 187.0 – 188.0 $^{\circ}\text{C}$). 분석: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.3\text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: %C, 62.29; %H, 6.28; %N, 15.79; 실측치: %C, 62.52; %H, 6.36; %N, 15.88.

실시예 34

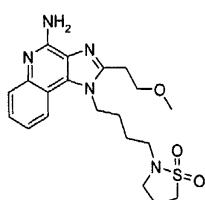
N-[2-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)에틸]메탄술폰아미드



1-(2-아미노에틸)-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(3.0 g, 10.6 mmol)의 피리딘(60 mL) 중 용액에 메탄술포닐 클로라이드(1.27 g, 11.1 mmol)를 서서히 가하였다. 반응을 밤새 주위 온도에서 유지시킨 다음, 농축 건고시켰다. 잔류물을 따뜻한 디클로로에탄 및 물과 합한 다음 여과하여 회백색 고체를 수득하였다. 디클로로에탄 총을 농축시켜 회백색 고체를 수득하였다. 두 고체를 합한 다음 N,N-디메틸포름아미드로부터 재결정하여 1.1 g의 N-[2-(4-아미노-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)에틸]메탄술폰아미드를 백색 고체로 수득하였다 (융점 210.0 – 211.0 $^{\circ}\text{C}$). 분석: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치: %C, 56.49; %H, 6.41; %N, 19.37; 실측치: %C, 56.45; %H, 6.49; %N, 19.50.

실시예 35

1-[4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)부틸]-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민



질소 대기 하에, 1-(4-아미노부틸)-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(500 mg, 1.6 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL) 및 트리에틸아민(0.33 mL, 2.4 mmol)에 용해시켰다. 3-클로로프로필술포닐 클로라이드(0.19 mL, 1.6 mmol)을 적가하고 반응물을 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드(5 mL)에 용해시키고 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(0.48 mL, 3.2 mmol)을 가하였다. 반응물을 72 시간 동안 교반한 다음 물에 붓고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어 염수로 세척하고; 건조시키고 (Na_2SO_4); 가만히 따르고 증발시켜 조 생성물을 갈색 오일로 수득하였다. 정제는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 메탄올/디클

로로메탄 100:0 내지 94:6의 구배 용리)에 이어 아세토니트릴로부터의 재결정을 수반하여, 289 mg의 1-[4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)부틸]-2-(2-메톡시에틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민을 황색 결정성 고체로 수득하였다(용점 156.4 - 157.7 °C).

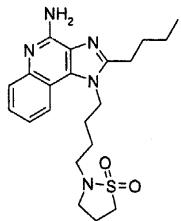
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 1H); 7.42 (ddd, J= 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J=8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.48 (bs, 2H), 4.54 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.84 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 6H), 2.93 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.90-1.65 (m, 4H);

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 151.6, 150.6, 144.8, 132.2, 126.5, 126.3, 121.2, 120.0, 114.7, 70.2, 58.1, 46.5, 46.1, 44.5, 43.6, 27.1, 24.1, 18.3;

C₂₀H₂₇N₅O₃S에 대한 분석 계산치: %C, 57.53; %H, 6.52; %N, 16.77; %S, 7.68. 실측치: %C, 57.52; %H, 6.67; %N, 16.88; %S, 7.71.

실시예 36

2-부틸-1-[4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)부틸]-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민



디클로로메탄 대신 1-메틸-2-피롤리딘온을 사용한 것 외에는 실시예 35의 일반적 방법을 이용하여, 1-(4-아미노부틸)-2-부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(5.0 g, 16.0 mmol)을 3-클로로프로판술포닐 클로라이드(2.83 g, 16.0 mmol)와 반응시켜 0.75 g의 2-부틸-1-[4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)부틸]-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민을 백색 고체로 수득하였다(용점 173.0 - 176.0 °C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.48 (bs, 2H), 4.51 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.18-3.11 (m, 4H), 2.96-2.89 (m, 4H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.92-1.63 (m, 6H), 1.45 (sextet, J=7.4 Hz, 2H), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3H);

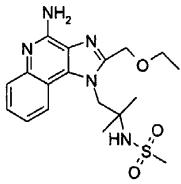
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 153.0, 151.7, 144.7, 132.2, 126.4, 126.2, 121.1, 120.0, 114.7, 46.5, 46.1, 44.3, 43.6, 29.7, 27.1, 26.1, 24.1, 22.0, 18.3, 13.8;

MS (CI) m/e 416.2124 (C₂₁H₃₀N₅O₂S에 대한 계산치 416.2120, M + H);

C₂₁H₂₉N₅O₂S에 대한 분석 계산치: %C, 60.70; %H, 7.03; %N, 16.85; %S, 7.72. 실측치: %C, 60.67; %H, 6.94; %N, 17.02; %S, 7.42.

실시예 37

N-{2-[4-아미노-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}메탄술폰아미드



부분 A

200 mL의 무수 CH_2Cl_2 에 용해시킨 4-클로로-3-니트로퀴놀린(17.3 g, 83.2 mmol)의 교반되는 용액을 질소 하에서 트리에틸아민(23.2 mL, 166.4 mmol) 및 1,2-디아미노-2-메틸프로판(9.57 mL, 91.5 mmol)으로 처리하였다. 밤새 교반 후, 반응 혼합물을 800 mL의 CHCl_3 로 희석하고 H_2O (3 x 300 mL) 및 염수(300 mL)로 세척하였다. 유기 분획을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켜 2-메틸- N^1 -(3-니트로퀴놀린-4-일)프로판-1,2-디아민(21.0 g)을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

부분 B

50 mL의 THF에 용해시킨 2-메틸-N¹-(3-니트로퀴놀린-4-일)프로판-1,2-디아민(2.60 g, 10.0 mmol)의 용액을 질소 하에 0°C로 냉각시키고 10 mL의 1N NaOH 용액으로 처리하였다. 그 후, 신속하게 교반되는 상기 용액에 디-t-부틸 디카보네이트(2.18 g, 10.0 mmol)를 가하였다. 다음, 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온하고 밤새 교반하였다. 디-t-부틸 디카보네이트 400 mg을 더 가하고 교반을 3 일 동안 계속하였다. 다음, 반응물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 처리하고 H₂O (2X) 및 염수로 세척하였다. 유기 분획을 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켜 황색 고체를 수득하고 이를 10% EtOAc/헥산으로 분쇄하였다. 상기 고체를 여과에 의해 단리하고 진공 하에 밤새 건조시켜 t-부틸 1,1-디메틸-2-[(3-니트로퀴놀린-4-일)아미노]에틸카바메이트(2.80 g)을 황색 분말로 수득하였다.

부분 C

150 mL의 툴루엔에 용해시킨 t-부틸 1,1-디메틸-2-[3-니트로퀴놀린-4-일)아미노]에틸카바메이트(3.50 g, 9.72 mmol)의 용액을 0.3 g의 탄소 상 5% Pt로 처리하고 H₂(3 atm, 3 Kg/cm²) 하에 6 시간 동안 진탕하였다. 다음, 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 농축시켜 3.04 g의 미정제 t-부틸 2-[(3-아미노퀴놀린-4-일]-1,1-디메틸에틸카바메이트를 밝은 주황색 포움으로 수득하였다.

부분 D

50 mL의 CH_2Cl_2 에 용해시킨 t-부틸 2-[3-(아미노퀴놀린-4-일)-1,1-디메틸에틸카바메이트(3.04 g, 9.21 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고 트리에틸 아민(1.41 mL, 10.13 mmol) 및 에톡시아세틸 클로라이드(1.02 mL, 10.17 mmol)로 처리하였다. 2 시간 후, 반응 혼합물을 간접 하에 농축시켰다. 수득되는 시럽을 100 mL의 EtOH에 취하고 4.5 mL의 트리에틸아민으로 처리하였다. 용액을 밤새 환류하도록 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 100 mL의 CH_2Cl_2 에 취한 다음 H_2O (2X) 및 염수로 세척하였다. 유기 분획을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 수득되는 시럽을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 80% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 t-부틸 2-[2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸카바메이트(1.57 g)를 복숭아색 포움으로 수득하였다.

부분 E

30 mL의 CH_2Cl_2 에 용해시킨 t-부틸 2-[2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸카바메이트(1.57 g, 3.94 mmol)의 용액을 3-클로로페옥시벤조산(77%, 1.01 g, 4.57 mmol)로 처리하였다. 2 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 30 mL의 추가 CH_2Cl_2 로 처리하고 1% Na_2CO_3 용액(2 x 30 mL), H_2O 및 염수로 세척하였다. 다음, 유기 분획을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켜 t-부틸 2-[2-(2-(에톡시메틸)-5-옥시도-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸카바메이트(1.58 g)를 연갈색 포움으로 수득하였다.

부분 F

20 mL의 1,2-디클로로에탄에 용해시킨 t-부틸 2-[2-(2-(에톡시메틸)-5-옥시도-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸카바메이트(1.57 g, 3.79 mmol)의 용액을 70°C로 가열하고 2 mL의 진한 수산화암모늄 용액으로 처리하였다. 용액을 신속히 교반하면서 고체 p-톨루엔솔포닐 클로라이드(795 mg, 4.17 mmol)를 가하였다. 다음, 반응 혼합물을 압력 용기 내에 봉하고 가열을 2 시간 동안 계속하였다. 그 후 반응 혼합물을 식히고 50 mL의 CHCl₃로 처리하였다. 다음, 반응 혼합물을 H₂O, 1% Na₂CO₃ 용액 (3X) 및 염수로 세척하였다. 유기 분획을 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켜 생성물을 연갈색 오일로 수득하였다. 수득되는 오일을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 2-5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 t-부틸 2-[4-아미노-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸카바메이트(1.26 g)를 연황색 포움으로 수득하였다.

부분 G

t-부틸 2-[4-아미노-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸카바메이트(1.26 g, 3.05 mmol)을 10 mL의 EtOH에 용해시키고 10 mL의 EtOH 중 2M HCl로 처리하였다. 2 시간 동안 환류 하에 가열한 후, 반응 혼합물을 식히고 감압 하에 농축시켰다. 수득되는 황색 고체를 50 mL의 H₂O에 용해시키고 CHCl₃(20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 폐기하고 수성 분획을 진한 수산화암모늄 용액을 가함으로써 염기성(pH ~12)으로 만들었다. 이를 CHCl₃(4 x 20 mL)로 추출하고 합쳐진 유기 분획을 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켜 1-(2-아미노-2-메톡시프로필)-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(808 mg)을 연갈색 분말로 수득하였다.

융점 161.0 - 162.0°C;

MS m/z 314 (M + H);

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.30 (d J=7.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=1.2, 8.3 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=1.0, 7.2, 8.1 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=1.2, 7.0, 8.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.94 (br s, 2H), 4.61 (br s, 2H), 3.52 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.07 (s, 6H);

¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO) δ 152.4, 151.1, 145.7, 134.3, 126.8, 126.7, 121.7, 120.8, 115.7, 65.6, 65.2, 55.8, 52.5, 29.2, 15.4.

C₁₇H₂₃N₅O에 대한 분석 계산치: %C, 65.15; %H, 7.40; %N, 22.35. 실측치: %C, 65.04; %H, 7.52; %N, 22.07.

부분 H

1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(111 mg, 0.355 mmol)을 5 mL의 무수 CH₂Cl₂에 용해시키고 질소 하에 0°C로 냉각시켰다. 교반되는 용액에 Et₃N(99 μL, 0.71 mmol) 및 메탄솔포닐 클로라이드(28 μL, 0.36 mmol)를 가하고 반응물을 밤새 주위 온도로 가온하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 용액(5 mL)를 가하여 중지시켰다. 유기 층을 분리하고 H₂O (2 x 5 mL) 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 감압 하에 농축시켜 다갈색 포움을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 2.5%-5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 N-{2-[4-아미노-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}메탄솔폰아미드(75 mg)를 백색 포음으로 수득하였다.

융점 105.0 - 110.0°C;

MS m/z 392 (M + H)⁺

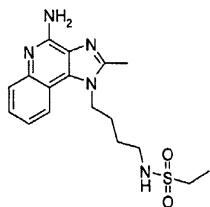
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (dd, J=1.0, 8.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=1.1, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J=1.3, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J=1.3, 7.0, 8.3 Hz, 1H), 5.90 (br s, 1H), 5.51 (br s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.92 (br s, 2H), 3.74 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.55 (br s, 6H), 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.0, 150.8, 145.5, 135.2, 127.8, 127.6, 127.2, 122.2, 120.6, 116.0, 67.2, 65.4, 58.4, 55.8, 45.3, 26.6, 15.3.

C₁₈H₂₅N₅O₃S·0.75H₂O에 대한 분석 계산치: C, 53.38; %H, 6.60; %N, 17.29. 계산치: %C, 53.49; %H, 6.23; %N, 16.93.

실시예 38

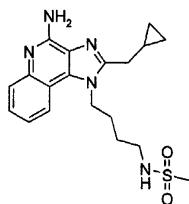
N-[4-(4-아미노-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]에탄술폰아미드



실시예 1의 일반적 방법을 이용하여, 1-(4-아미노부틸)-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.00 g, 3.7 mmol)을 에탄술포닐 클로라이드(2.11 mL, 22.3 mmol)와 반응시켜 85 mg의 N-[4-(4-아미노-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]에탄술폰아미드를 회백색 고체로 수득하였다 (융점 210.7 – 211.6°C).

실시예 39

N-{4-[4-아미노-2-(시클로프로필메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]부틸}메탄술폰아미드



디클로로메탄 대신 클로로포름을 사용한 것 외에는 실시예 38 부분 B의 일반적 방법을 이용하여, 1-(4-아미노부틸)-2-(시클로프로필메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(1.00 g, 3.2 mmol)을 메탄술폰산 무수물(1.29 g, 7.4 mmol)과 반응시켜 0.42 g의 N-{4-[4-아미노-2-(시클로프로필메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]부틸}메탄술폰아미드를 갈색 고체로 수득하였다 (융점 199.7 – 200.7°C).

인체 세포에서 시토킨의 유도

본 발명의 화합물에 의한 시토킨 유도를 평가하기 위해 생체 외 인체 혈액 세포계를 사용하였다. 활성은 문헌[Testerman 등, "Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", Journal of Leukocyte Biology, 58, 365-372 (September, 1995)]에 기재된 배양 배지 내에 분비된 인터페론 및 종양 고사 인자(a)(각각 IFN 및 TNF)의 측정에 근거한다.

배양을 위한 혈액 세포의 준비

건강한 제공인으로부터 온혈액을 정맥천자에 의해 EDTA 진공채혈관 내에 수집하였다. 히스토페크(Histopaque^(R))-1077(Sigma Chemicals, St. Louis, MO)를 이용하는 밀도 구배 원심분리에 의해 주변 혈액 단핵 세포(PBMCs)를 온혈액으로부터 분리하였다. 10% 소태아 혈청, 2 mM L-글루타민 및 1% 페니실린/스트렙토마이신 용액(완전RPMI)를 함유하는 RPMI 1640 배지에 PBMC를 $3-4 \times 10^6$ 세포/mL로 혼탁시켰다. 시험 화합물을 함유하는 같은 부피의 RPMI 완전 배지가 담긴 48 웰 편평 바닥 멸균 조직 배양 판(Costar, Cambridge, MA 또는 Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ)에 PBMC 혼탁액을 가하였다.

화합물의 준비

화합물을 디메틸 솔록시드(DMSO)에 용해화시켰다. DMSO 농도는 배양 웰에 가하기 위한 최종 농도 1%를 넘지 않아야 한다.

향오

시험 화합물의 용액을 완전 RPMI가 담긴 첫 번째 웰에 60 μM 로 가하고, 일련의 (3 배 또는 10 배) 희석을 만들었다. 다음, PBMC 혼탁액을 같은 부피로 상기 웰에 가하고, 시험 화합물 농도를 원하는 범위로 하였다. PBMC 혼탁액의 최종 농도는 $1.5-2 \times 10^6$ 세포/mL였다. 상기 판을 멸균 플라스틱 덮개로 덮고, 가만히 혼합한 다음 5% 이산화 탄소 대기 중 37°C에서 18 내지 24 시간 동안 항온처리하였다.

분리

항온처리 후 상기 판을 4°C에서 1000 rpm(~200 x g)으로 5-10 분 동안 원심분리하였다. 세포 배양 상청액을 멸균 폴리프로필렌 괴allet으로 꺼내어 멸균 폴리프로필렌 판으로 옮겼다. 시료를 분석할 때까지 -30 내지 -70°C에서 유지시켰다. 시료를 ELISA에 의해 인터페론 (a) 및 종양 괴사 인자 (a)에 대하여 분석하였다.

인터페론 (a) 및 종양 괴사 인자 (a)의 ELISA에 의한 분석

인터페론 (a) 농도는 피비엘 바이오메디칼 러보러토리즈(PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ)의 제품인 휴먼 멀티-스페시즈 (Human Multi-Species) 키트를 이용하여 ELISA에 의해 측정되었다.

종양 괴사 인자 (a) (TNF) 농도는 젠자임(Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis, MN) 또는 파밍겐(Pharmingen, San Diego, CA)으로부터 시판되는 ELISA 키트를 이용하여 측정되었다.

이하의 표는 각 화합물에 대하여 인터페론을 유도하는 것으로 밝혀진 최저 농도 및 종양 괴사 인자를 유도하는 것으로 밝혀진 최저 농도를 나타낸다. "***"는 시험 농도(0.12, 0.37, 1.11, 3.33, 10 및 30 μM)의 어느 것에서도 유도가 나타나지 않은 것을 나타낸다. "****"는 시험 농도(0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1 및 10 μM)의 어느 것에서도 유도가 나타나지 않은 것을 나타낸다.

인체 세포에서 시토킨의 유도		
실시예 번호	최저 유효 농도 (μM)	
	인터페론	종양 괴사 인자
1	0.12	1.11
2	0.37	1.11
3	1.11	1.11
4	0.04	1.11
5	0.01	0.12
6	0.37	0.04
7	0.04	0.37
8	0.01	1.11
9	0.37	3.33
10	0.12	1.11
11	0.01	0.01

12	0.01	0.01
13	0.01	0.01
14	3.33	**
15	1.11	3.33
16	0.01	0.01
17	0.12	0.01
18	0.01	1.11
19	0.01	0.12
20	0.12	10
21	0.37	1.11
22	0.04	0.12
23	0.01	1.11
24	0.12	3.33
25	0.01	0.04
26	1.11	3.33
27	0.37	10
28	0.01	10
29	0.01	0.37
30	**	10
31	**	10
32	0.12	**
33	1.11	1.11
34	0.01	0.04
36	0.01	0.12
37	0.04	0.12

본 발명을 그 몇 가지 구현예를 들어 기재하였다. 앞의 상세한 설명 및 실시예는 단지 이해를 명확히 하기 위해 제공된 것이며, 그로부터 불필요하게 한정되는 것으로 이해되어서는 아니된다. 본 발명의 정신 및 범위에서 벗어나지 않고 기재된 구현예에 많은 변화가 가해질 수 있음이 당업자에게는 분명할 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 여기 기재된 조성 및 구조의 정확한 세부사항으로 한정되어서는 아니되며, 이하의 청구의 범위의 정의에 의한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

N-{2-[4-아미노-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}메탄술폰아미드, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 2.

약제학적 유효량의 제 1 항에 따르는 화합물 또는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 3.

제 1 항에 따르는 화합물 또는 염의 유효량을 동물에 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 시토킨 생합성을 유도하는 방법.

청구항 4.

제 1 항에 따르는 화합물 또는 염의 약제학적 유효량을 동물에 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 바이러스성 질환을 치료하는 방법.

청구항 5.

제 1 항에 따르는 화합물 또는 염의 약제학적 유효량을 동물에 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 종양 질환을 치료하는 방법.