

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D471/04

A61K 31/437 A61P 35/00

A61P 31/12

//(C07D471/04,235 : 00,
221 : 00)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01820167.9

[43] 公开日 2004 年 4 月 7 日

[11] 公开号 CN 1487939A

[22] 申请日 2001.12.6 [21] 申请号 01820167.9

[30] 优先权

[32] 2000.12.8 [33] US [31] 60/254,218

[86] 国际申请 PCT/US01/46359 2001.12.6

[87] 国际公布 WO02/46188 英 2002.6.13

[85] 进入国家阶段日期 2003.6.6

[71] 申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 斯蒂芬·L·克鲁克斯

乔治·W·格里斯格雷伯

菲利普·D·黑普纳

布里翁·A·梅里尔

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 丁业平 王维玉

权利要求书 11 页 说明书 67 页

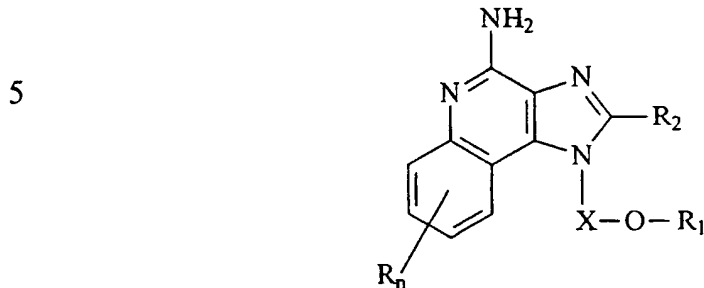
[54] 发明名称 酰胺基醚取代的咪唑并喹啉

[57] 摘要

在 1-位上具有醚和酰胺官能团的咪唑并喹啉和四氢咪唑并喹啉化合物可以作为免疫应答调节剂,本发明化合物和组合物可以诱导细胞因子的生物合成,并可以治疗包括病毒性疾病和肿瘤疾病的许多种疾病。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 式 (I) 化合物或其可药用盐:



(I)

10 其中:

X 表示 $-\text{CHR}_5-$, $-\text{CHR}_5$ -烷基-, 或者 $-\text{CHR}_5$ -烯基-;

R_1 表示选自下述的基团:

$-\text{R}_4-\text{CR}_3-\text{Z}-\text{R}_6$ -烷基;

$-\text{R}_4-\text{CR}_3-\text{Z}-\text{R}_6$ -烯基;

15 $-\text{R}_4-\text{CR}_3-\text{Z}-\text{R}_6$ -芳基;

$-\text{R}_4-\text{CR}_3-\text{Z}-\text{R}_6$ -杂芳基;

$-\text{R}_4-\text{CR}_3-\text{Z}-\text{R}_6$ -杂环基;

$-\text{R}_4-\text{CR}_3-\text{Z}-\text{H}$;

$-\text{R}_4-\text{NR}_7-\text{CR}_3-\text{R}_6$ -烷基;

20 $-\text{R}_4-\text{NR}_7-\text{CR}_3-\text{R}_6$ -烯基;

$-\text{R}_4-\text{NR}_7-\text{CR}_3-\text{R}_6$ -芳基;

$-\text{R}_4-\text{NR}_7-\text{CR}_3-\text{R}_6$ -杂芳基;

$-\text{R}_4-\text{NR}_7-\text{CR}_3-\text{R}_6$ -杂环基; 和

$-\text{R}_4-\text{NR}_7-\text{CR}_3-\text{R}_8$;

25 每个 Z 独立为 $-\text{NR}_5-$, $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$;

R_2 表示选自下述的基团:

-氢;

-烷基;

-烯基;

30 -芳基;

- 杂芳基；
 -杂环基；
 -烷基-Y-烷基；
 -烷基-Y-烯基；
 5 -烷基-Y-芳基；和
 被一个或多个选自下述的取代基取代的-烷基或-烯基：
 -OH；
 -卤素；
 -N(R₅)₂；
 10 -CO-N(R₅)₂；
 -CO-C₁₋₁₀ 烷基；
 -CO-O-C₁₋₁₀ 烷基；
 -N₃；
 -芳基；
 15 -杂芳基；
 -杂环基；
 -CO-芳基；和
 -CO-杂芳基；
 各个 R₃ 表示=O 或=S；
 20 各个 R₄ 各自独立地表示烷基或者烯基，其可以被一个或多个-O-基所打断；
 各个 R₅ 各自独立地表示 H 或 C₁₋₁₀ 烷基；
 R₆ 表示键，烷基，或者烯基，其可以被一个或多个-O-基所打断；
 R₇ 表示 H，C₁₋₁₀ 烷基，或芳基烷基；或者 R₄ 和 R₇ 连接到一起形
 25 成环；
 R₈ 表示 H 或 C₁₋₁₀ 烷基；或者 R₇ 和 R₈ 连接到一起形成环；
 各个 Y 各自独立地表示-O-或-S(O)₀₋₂-；
 n 是 0-4；和
 各个存在的 R 各自独立地选自下述的基团：C₁₋₁₀ 烷基，C₁₋₁₀ 烷氧
 30 基，羟基，卤素和三氟甲基。

2. 根据权利要求 1 的化合物或盐, 其中杂芳基选自 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 2-噻唑基和 4-吡唑基。

5 3. 根据权利要求 1 的化合物或盐, 其中 X 表示-CH(烷基)(烷基)-, 其中所述烷基可相同或不同。

4. 根据权利要求 1 的化合物或盐, 其中 X 表示-CH₂-CH₂-。

10 5. 根据权利要求 1 的化合物或盐, 其中 X 表示-CH(C₂H₅)(CH₂)-。

6. 根据权利要求 1 的化合物或盐, 其中 R₂ 是 H。

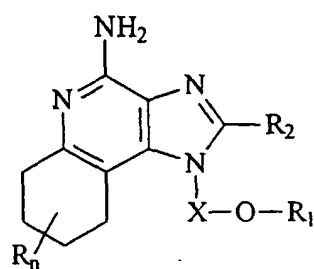
7. 根据权利要求 1 的化合物或盐, 其中 R₂ 是烷基。

15

8. 根据权利要求 1 的化合物或盐, 其中 R₂ 是-烷基-O-烷基。

9. 式 (II) 化合物或其可药用盐:

20



(II)

25

其中:

X 表示-CHR₅-, -CHR₅-烷基-, 或者-CHR₅-烯基-;

R₁ 表示选自下述的基团:

-R₄-CR₃-Z-R₆-烷基;

-R₄-CR₃-Z-R₆-烯基;

30

-R₄-CR₃-Z-R₆-芳基;

- R₄-CR₃-Z-R₆-杂芳基;
 -R₄-CR₃-Z-R₆-杂环基;
 -R₄-CR₃-Z-H;
 -R₄-NR₇-CR₃-R₆-烷基;
 5 -R₄-NR₇-CR₃-R₆-烯基;
 -R₄-NR₇-CR₃-R₆-芳基;
 -R₄-NR₇-CR₃-R₆-杂芳基;
 -R₄-NR₇-CR₃-R₆-杂环基; 和
 -R₄-NR₇-CR₃-R₈;
- 10 每个 Z 独立为-NR₅-, -O-或-S-;
 R₂ 表示选自下述的基团:
- 氢;
 -烷基;
 -烯基;
 15 -芳基;
 -杂芳基;
 -杂环基;
 -烷基-Y-烷基;
 -烷基-Y-烯基;
 20 -烷基-Y-芳基; 和
 被一个或多个选自下述的取代基取代的-烷基或-烯基:
- OH;
 -卤素;
 -N(R₅)₂;
 25 -CO-N(R₅)₂;
 -CO-C₁₋₁₀ 烷基;
 -CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;
 -N₃;
 -芳基;
 30 -杂芳基;

-杂环基；
-CO-芳基；和
-CO-杂芳基；

各个 R_3 表示=O 或=S；

5 各个 R_4 各自独立地表示烷基或者烯基，其可以被一个或多个-O-基所打断；

各个 R_5 各自独立地表示 H 或 C_{1-10} 烷基；

R_6 表示键，烷基，或者烯基，其可以被一个或多个-O-基所打断；

10 R_7 表示 H， C_{1-10} 烷基，或芳烷基；或者 R_4 和 R_7 连接到一起形成环；

R_8 表示 H 或者 C_{1-10} 烷基；或者 R_7 和 R_8 连接到一起形成环；

各个 Y 各自独立地表示-O-或-S(O)₀₋₂-；

n 是 0-4；和

15 各个存在的 R 各自独立地选自下述的基团： C_{1-10} 烷基， C_{1-10} 烷氧基，羟基，卤素和三氟甲基。

10. 根据权利要求 9 的化合物或盐，其中 R_2 是 H 或烷基。

11. 根据权利要求 9 的化合物或盐，其中 R_2 是-烷基-O-烷基。

20

12. 含有治疗有效量的权利要求 1 化合物或盐和可药用载体的药物组合物。

25

13. 诱导动物中细胞因子生物合成的方法，包括向动物施用治疗有效量的权利要求 1 化合物或盐。

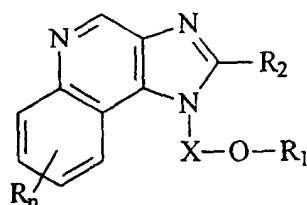
14. 根据权利要求 13 的方法，其中细胞因子是 IFN- α 。

30

15. 治疗动物病毒性疾病的方法，包括向动物施用治疗有效量的权利要求 1 化合物或盐。

16. 治疗动物肿瘤疾病的方法，包括向动物施用治疗有效量的权利要求 1 化合物或盐。

5 17. 式 (III) 所示化合物或其可药用盐：



10 (III)

其中：

X 表示-CHR₅-, -CHR₅-烷基-, 或者-CHR₅-烯基-;

R₁ 表示选自下述的基团：

- 15 -R₄-CR₃-Z-R₆-烷基;
- R₄-CR₃-Z-R₆-烯基;
- R₄-CR₃-Z-R₆-芳基;
- R₄-CR₃-Z-R₆-杂芳基;
- R₄-CR₃-Z-R₆-杂环基;
- 20 -R₄-CR₃-Z-H;
- R₄-NR₇-CR₃-R₆-烷基;
- R₄-NR₇-CR₃-R₆-烯基;
- R₄-NR₇-CR₃-R₆-芳基;
- R₄-NR₇-CR₃-R₆-杂芳基;
- 25 -R₄-NR₇-CR₃-R₆-杂环基; 和
- R₄-NR₇-CR₃-R₈;

每个 Z 独立为-NR₅-, -O-, 或-S-;

R₂ 表示选自下述的基团：

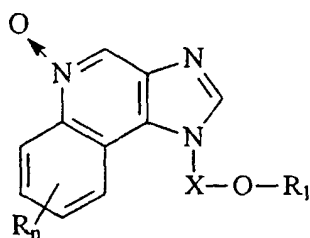
- 氢;
- 30 -烷基;

- 烯基;
 -芳基;
 -杂芳基;
 -杂环基;
 5 -烷基-Y-烷基;
 -烷基-Y-烯基;
 -烷基-Y-芳基; 和
 被一个或多个选自下述的取代基取代的-烷基或-烯基:
 -OH;
 10 -卤素;
 -N(R₅)₂;
 -CO-N(R₅)₂;
 -CO-C₁₋₁₀ 烷基;
 -CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;
 15 -N₃;
 -芳基;
 -杂芳基;
 -杂环基;
 -CO-芳基; 和
 20 -CO-杂芳基;
 各个 R₃ 表示=O 或=S;
 各个 R₄ 各自独立地表示烷基或者烯基, 其可以被一个或多个-O-
 基所打断;
 各个 R₅ 各自独立地表示 H 或 C₁₋₁₀ 烷基;
 25 R₆ 表示键, 或者表示烷基或者烯基, 其可以被一个或多个-O-基
 所打断;
 R₇ 表示 H, C₁₋₁₀ 烷基, 或芳烷基; 或者 R₄ 和 R₇ 连接到一起形成
 环;
 R₈ 表示 H 或 C₁₋₁₀ 烷基; 或者 R₇ 和 R₈ 连接到一起形成环;
 30 各个 Y 各自独立地表示-O-或-S(O)₀₋₂-;

n 是 0-4; 和

各个存在的 R 各自独立地选自下述的基团: C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 羟基, 卤素和三氟甲基。

5 18. 式 (IV) 化合物或其可药用盐:



10

(IV)

其中:

X 表示-CHR₅-, -CHR₅-烷基-, 或者-CHR₅-烯基-;

R₁ 表示选自下述的基团:

15

-R₄-CR₃-Q-R₆-烷基;

-R₄-CR₃-Q-R₆-烯基;

-R₄-CR₃-Q-R₆-芳基;

-R₄-CR₃-Q-R₆-杂芳基;

-R₄-CR₃-Q-R₆-杂环基;

20

-R₄-CR₃-Q-H;

-R₄-NR₅-CR₃-R₆-烷基;

-R₄-NR₅-CR₃-R₆-烯基;

-R₄-NR₇-CR₃-R₆-芳基;

-R₄-NR₇-CR₃-R₆-杂芳基;

25

-R₄-NR₇-CR₃-R₆-杂环基; 和

-R₄-NR₇-CR₃-R₈;

各个 Q 各自独立地表示-NR₅-, 或-O-;

各个 R₃ 表示=O 或=S;

各个 R₄ 各自独立地表示烷基或者烯基, 其可以被一个或多个-O-

30

基所打断;

各个 R_5 各自独立地表示 H 或 C_{1-10} 烷基；

R_6 表示键，烷基，或者烯基，其可以被一个或多个 -O- 基所打断；

R_7 表示 H, C_{1-10} 烷基，或芳烷基；或者 R_4 和 R_7 连接到一起形成环；

5 R_8 表示 H 或 C_{1-10} 烷基；或者 R_7 和 R_8 连接到一起形成环；

n 是 0-4；和

各个存在的 R 各自独立地选自下述的基团： C_{1-10} 烷基， C_{1-10} 烷氧基，卤素和三氟甲基。

10 19. 含有治疗有效量的权利要求 9 化合物或盐和可药用载体的药物组合物。

20. 诱导动物中细胞因子生物合成的方法，包括向动物施用治疗有效量的权利要求 9 化合物或盐。

15

21. 根据权利要求 20 的方法，其中细胞因子是 IFN- α 。

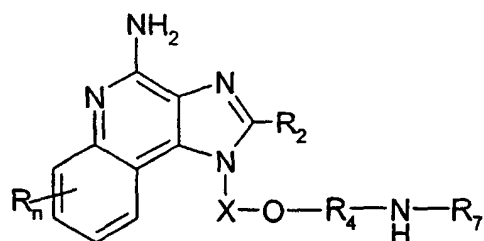
22. 治疗动物病毒性疾病的方法，包括向动物施用治疗有效量的权利要求 9 化合物或盐。

20

23. 治疗动物肿瘤疾病的方法，包括向动物施用治疗有效量的权利要求 9 化合物或盐。

24. 式 (V) 化合物或其可药用盐：

25



30

(V)

其中：

X 表示-CHR₅-, -CHR₅-烷基-, 或者-CHR₅-烯基-;

R₂ 表示选自下述的基团：

-氢；

5

-烷基；

-烯基；

-芳基；

-杂芳基；

-杂环基；

10

-烷基-Y-烷基；

-烷基-Y-烯基；

-烷基-Y-芳基； 和

被一个或多个选自下述的取代基取代的-烷基或-烯基：

-OH；

15

-卤素；

-N(R₅)₂；

-CO-N(R₅)₂；

-CO-C₁₋₁₀ 烷基；

-CO-O-C₁₋₁₀ 烷基；

20

-N₃；

-芳基；

-杂芳基；

-杂环基；

-CO-芳基； 和

25

-CO-杂芳基；

各个 R₄ 各自独立地表示烷基或者烯基，其可以被一个或多个-O-基所打断；

R₇ 表示 H, C₁₋₁₀ 烷基，或芳烷基，或者 R₄ 和 R₇ 连接到一起形成环；

30

各个 Y 各自独立地表示-O-或-S(O)₀₋₂-；

n 是 0-4; 和

各个存在的 R 各自独立地选自下述的基团: C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 羟基, 卤素和三氟甲基。

酰胺基醚取代的咪唑并喹啉

5 发明领域

本发明涉及在 1-位上具有醚和酰胺基官能团的咪唑并喹啉化合物，和涉及含有所述化合物的药物组合物。本发明进一步涉及这些化合物作为免疫调节剂以诱导动物中细胞因子的生物合成和治疗疾病包括病毒性疾病和肿瘤疾病的用途。

10

本发明背景

关于 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉环系的首篇可靠的报道，Backman 等在 J. Org. Chem. 15, 1278-1284(1950)中描述了可能用作抗疟疾剂的 1-(6-甲氧基-8-喹啉基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉的合成。随后报道了多种取代的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉的合成。例如，由 Jain 等人，J. Med. Chem. 11, pp87-92(1968)，合成了可以作为抗惊厥药和心血管药的 1-[2-(4-哌啶基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉化合物。此外，Baranov 等在 Chem. Abs. 85, 94362(1976)中，公开了几个 2-氧代咪唑并[4,5-c]喹啉化合物，以及 Berenyi 等在 J. Heterocyclic Chem. 18, 1537-1540(1981)中，也已经公开了某些 2-氧代咪唑并[4,5-c]喹啉。

20

随后发现某些 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺及其 1-和 2-取代的衍生物可用作抗病毒剂、支气管扩张剂和免疫调节剂。这些还具体在美国专利 US 4,689,338；4,698,348；4,929,624；5,037,986；5,268,376；5,346,905；和 5,389,640 进行了描述，这些文献均引入本文作为参考。

25

对咪唑并喹啉环系的兴趣一直是存在的。

某些在 1-位上具有含醚取代基的 1H-咪唑并 [4,5-c] 1,5-二氮杂萘-4-胺，1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-胺 和 1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-胺

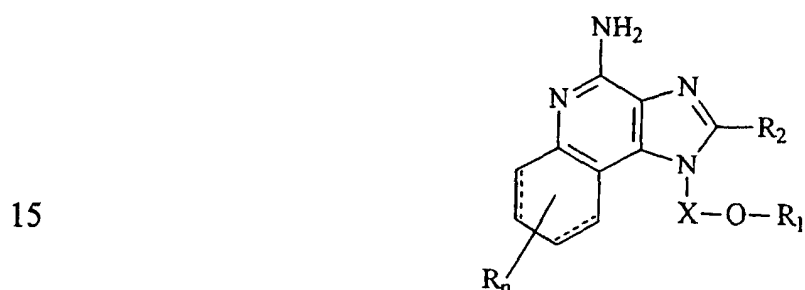
30

为已知化合物，并在美国专利 US. 5,268,376； 5,389,640； 5,494,916 和 WO 99/29693 中已经公开。

5 尽管一直努力鉴别作为免疫反应修饰因子的化合物，仍然需要通过诱导细胞因子生物合成或其它机理来诱导免疫反应能力的化合物。

本发明概述

10 我们已经发现一组新的可诱导动物中细胞因子生物合成的化合物。因此，本发明提供了在 1-位上具有含醚取代基的咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-胺和四氢咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-胺化合物。这些化合物如式(I)和(II)所示，更具体的如下文所述。这些化合物共有下式结构：



其中 X、R₁、R₂ 和 R 的定义分别如式(I)和式(II)所述。

20 式(I)和式(II)化合物可以用作免疫反应调节剂是因为当给动物施用这些化合物表现出诱导细胞因子生物合成和另外调节免疫反应的能力。这使得该化合物可用于治疗对免疫反应的这些变化有响应的一系列疾病如病毒性疾病和肿瘤。

25 本发明进一步提供了含有免疫反应调节化合物的药物组合物，提供了通过给动物施用式(I)和式(II)化合物来诱导动物中细胞因子生物合成，提供了治疗动物病毒感染，和/或治疗肿瘤疾病的方法。

此外，本发明还提供了合成本发明化合物的方法和在合成这些化合物时所采用的新中间体。

30

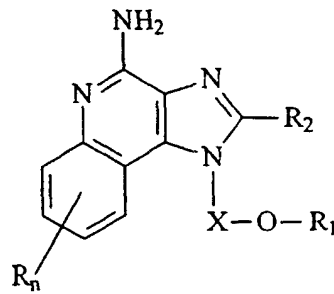
发明详述

如前所述，我们已经发现了某些可以诱导细胞因子生物合成和调节动物免疫反应的化合物。所述化合物为如下式 (I) 和(II)所示的化合物。

5

在 1-位上具有醚和酰胺官能团的本发明咪唑并喹啉化合物是由下式 (I) 化合物或其可药用盐：

10



其中： (I)

X 表示-CHR₅-, -CHR₅-烷基-, 或者-CHR₅-烯基-;

15

R₁ 表示选自下述的基团：

-R₄-CR₃-Z-R₆-烷基;

-R₄-CR₃-Z-R₆-烯基;

-R₄-CR₃-Z-R₆-芳基;

-R₄-CR₃-Z-R₆-杂芳基;

20

-R₄-CR₃-Z-R₆-杂环基;

-R₄-CR₃-Z-H;

-R₄-NR₇-CR₃-R₆-烷基;

-R₄-NR₇-CR₃-R₆-烯基;

-R₄-NR₇-CR₃-R₆-芳基;

25

-R₄-NR₇-CR₃-R₆-杂芳基;

-R₄-NR₇-CR₃-R₆-杂环基; 和

-R₄-NR₇-CR₃-R₈;

每个 Z 分别为-NR₅-, -O-或-S-;

R₂ 表示选自下述的基团：

30

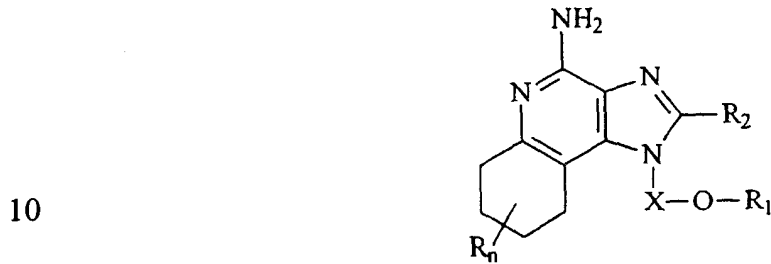
-氢;

- 烷基;
 -烯基;
 -芳基;
 -杂芳基;
 5 -杂环基;
 -烷基-Y-烷基;
 -烷基-Y-烯基;
 -烷基-Y-芳基; 和
 被一个或多个选自下述的取代基取代的-烷基或-烯基:
- 10 -OH;
 -卤素;
 -N(R₅)₂;
 -CO-N(R₅)₂;
 -CO-C₁₋₁₀ 烷基;
 15 -CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;
 -N₃;
 -芳基;
 -杂芳基;
 -杂环基;
 20 -CO-芳基; 和
 -CO-杂芳基;
- 各个 R₃ 表示=O 或=S;
 各个 R₄ 各自独立地表示烷基或者烯基, 其可以被一个或多个-O-基所打断;
- 25 各个 R₅ 各自独立地表示 H 或 C₁₋₁₀ 烷基;
 R₆ 表示键, 烷基, 或者烯基, 其可以被一个或多个-O-基所打断;
 R₇ 表示 H, C₁₋₁₀ 烷基, 或芳烷基; 或者 R₄ 和 R₇ 连接到一起形成环;
- R₈ 表示 H 或 C₁₋₁₀ 烷基; 或者 R₇ 和 R₈ 连接到一起形成环;
 30 各个 Y 各自独立地表示-O-或-S(O)₀₋₂-;

n 是 0-4; 和

各个 R 各自独立地表示选自下述的基团 C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 羟基, 卤素和三氟甲基。

5 本发明也包括在 1-位上具有含醚和酰胺官能团的四氢咪唑并喹啉化合物。这些化合物或其可药用盐如下式 (II) 所示或为其可药用盐:



(II)

其中:

X 表示 -CHR₅-, -CHR₅-烷基-, 或者 -CHR₅-烯基-;

R₁ 表示选自下述的基团:

- 15
- R₄-CR₃-Z-R₆-烷基;
 - R₄-CR₃-Z-R₆-烯基;
 - R₄-CR₃-Z-R₆-芳基;
 - R₄-CR₃-Z-R₆-杂芳基;
 - R₄-CR₃-Z-R₆-杂环基;

20

 - R₄-CR₃-Z-H;
 - R₄-NR₇-CR₃-R₆-烷基;
 - R₄-NR₇-CR₃-R₆-烯基;
 - R₄-NR₇-CR₃-R₆-芳基;
 - R₄-NR₇-CR₃-R₆-杂芳基;

25

 - R₄-NR₇-CR₃-R₆-杂环基;
 - R₄-NR₇-CR₃-R₈;

每个 Z 独立为 -NR₅-, -O- 或 -S-;

R₂ 表示选自下述的基团:

- 30
- 氢;
 - 烷基;

- 烯基;
 -芳基;
 -杂芳基;
 -杂环基;
 5 -烷基-Y-烷基;
 -烷基-Y-烯基;
 -烷基-Y-芳基; 和
 被一个或多个选自下述的取代基取代的-烷基或-烯基:
 -OH;
 10 -卤素;
 -N(R₅)₂;
 -CO-N(R₅)₂;
 -CO-C₁₋₁₀ 烷基;
 -CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;
 15 -N₃;
 -芳基;
 -杂芳基;
 -杂环基;
 -CO-芳基; 和
 20 -CO-杂芳基;
 各个 R₃ 表示=O 或=S;
 各个 R₄ 各自独立地表示烷基或者烯基, 其可以被一个或多个-O-
 基所打断;
 各个 R₅ 各自独立地表示 H 或 C₁₋₁₀ 烷基;
 25 R₆ 表示键, 烷基, 或者烯基, 其可以被一个或多个-O-基所打断;
 R₇ 表示 H, C₁₋₁₀ 烷基或芳烷基; 或者 R₄ 和 R₇ 连接到一起形成环;
 R₈ 表示 H 或者 C₁₋₁₀ 烷基; R₇ 和 R₈ 连接到一起形成环;
 各个 Y 各自独立地表示-O-或-S(O)₀₋₂-;
 n 是 0-4; 和
 30 各个 R 各自独立地表示选自下述的基团 C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基,

羟基, 卤素和三氟甲基。

化合物的制备

5 本发明化合物可以按照反应流程 I 制备, 其中 R , R_2 , R_3 , R_4 , X , Z 和 n 的定义如上所述, 和 R_{11} 表示 $-R_6$ -烷基, $-R_6$ -芳基, $-R_6$ -杂芳基, 或 $-R_6$ -杂环基, 其中 R_6 定义如上所述。

10 在反应流程 I 步骤 (1) 中, 采用式 XI 卤化物将式 X 的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基醇烷基化, 得到式 XII 所示 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基醚。在合适的溶剂中如 N,N-二甲基甲酰胺中, 式 X 醇与氢化钠反应得到醇盐。另外, 可以在相转移催化剂例如氯化苄基三甲基铵的存在下, 向包括 50%氢氧化钠水溶液和例如二氯甲烷的惰性溶剂的两相混合物中, 加入醇从而形成醇盐。然后将醇盐和卤化物混合, 该反应在室温下进行。许多式 X 化合物是已知的, 参见例如 Gerster 等, US
15 4,689,338, 另一些采用已知的合成方法容易制备, 参见例如 Gerster 等, US 5,605,899 和 Gerster, US 5,175,296。许多式 XI 卤化物可以购买得到, 另一些采用已知的合成方法容易制备。

20 在反应流程 I 步骤 (2) 中, 采用常规可氧化生成 N-氧化物的氧化剂, 氧化式 XII 所示 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基醚得到式 XIII 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5N-氧化物。优选, 在室温下用 3-氯-过氧苯甲酸氧化 XII 化合物的氯仿溶液。

25 在反应流程 I 步骤 (3) 中, 氨化式 XIII 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5N-氧化物得到式 XIV 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺, 它是式 I 的亚属。步骤 (3) 包括 (i) 使得式 XIII 化合物与酰化试剂反应; 然后 (ii) 使得所得产物与氨化试剂反应。步骤 (3) 第 (i) 步包括使式 XIII 所示的 N-氧化物与酰化试剂反应, 合适的酰化试剂包括烷基-和芳基-磺酰基氯化物(例如苯磺酰氯, 甲磺酰氯, 对甲苯磺酰氯)。芳基磺酰氯是优选的。对甲苯磺酰氯是最优选的。步骤 (3) 第 (ii) 步
30

包括使第 (i) 步产物与过量氨化试剂反应, 合适的氨化试剂包括氨(例如以氢氧化铵形式)和铵盐(例如碳酸铵, 碳酸氢铵, 磷酸铵)。氢氧化铵是优选的。反应优选将式 XIII 所示的 N-氧化物溶于惰性溶剂如二氯甲烷中, 并向所得的溶液中加入氨化试剂, 然后缓慢加入酰化试剂。

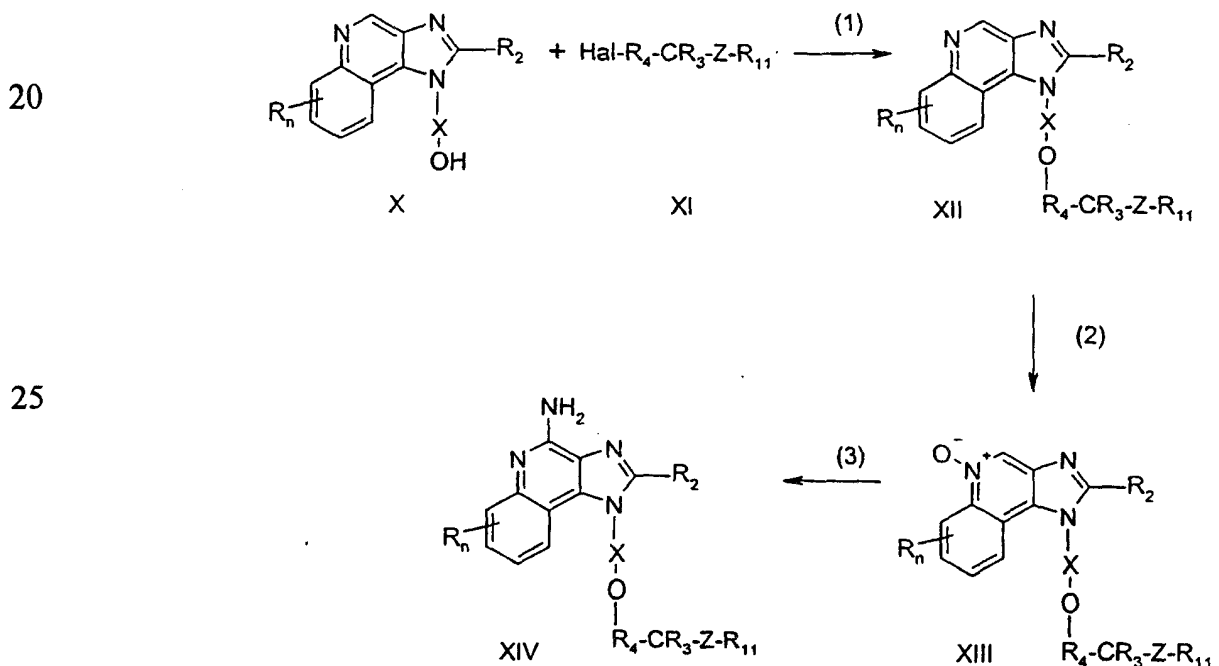
5 可以用常规的方法分离得到产物及其可药用的盐。

另外, 步骤 (3) 可以包括 (i) 使得式 XIII 的 N-氧化物和异氰酸酯反应; 然后 (ii) 水解上述产物。第 (i) 步包括使 N-氧化物与异氰酸酯反应, 其中的异氰酸根合基团连接到羰基上, 优选的异氰酸酯包括三氯乙酰基异氰酸酯和例如苯甲酰基异氰酸酯的芳酰基异氰酸酯。

10 在基本无水的条件下进行异氰酸酯和 N-氧化物的反应, 将异氰酸酯加入到 N-氧化物于惰性溶剂例如氯仿或二氯甲烷中的溶液。步骤(ii)包括步骤 (i) 产物的水解。可以采用已知的传统方法例如任选在催化剂例如碱金属氢氧化物或低级醇盐的存在下, 在水或低级烷醇中加热来进行水解。可以用常规的方法分离得到产物及其可药用的盐。

15

反应流程图 I



可以根据反应流程图 II 来制备本发明化合物，其中 R, R₂, R₄, R₇, R₁₁, X 和 n 的定义如上，BOC 为叔丁氧基羰基。

5 在反应流程 II 步骤 (1) 中，式 XV 氨基醇中的氨基通过叔丁氧基羰基进行保护。在碱如氢氧化钠的存在下，用一缩二碳酸二叔丁酯 (di-tert-butyl dicarbonate) 处理氨基醇的四氢呋喃溶液。许多式 XV 氨基醇是可从市场获得，另一些可采用已知的合成方法制备。

10 在反应流程 II 步骤 (2) 中，将被保护的式 XVI 氨基醇转化为式 XVII 所示的碘化物。将碘化物加入到三苯基膦和咪唑的二氯甲烷溶液中；然后加入被保护的式 XVI 氨基醇的二氯甲烷溶液。该反应可在室温下进行。

15 在反应流程 II 步骤 (3) 中，采用式 XVII 所示的碘化物将式 X 所示 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基醇烷基化，得到式 XVIII 的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基醚。式 X 醇和氢化钠在合适的溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中形成醇盐。然后在室温下将碘化物加入到该醇盐溶液中，添加完成后，升高温度 (~100°C) 搅拌反应混合物。

20 在反应流程 II 步骤 (4) 中，采用常规可氧化生成 N-氧化物的氧化剂，氧化式 XVIII 所示 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基醚得到式 XIX 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5N-氧化物。优选，在室温下用 3-氯-过氧苯甲酸氧化 XVIII 化合物的氯仿溶液。

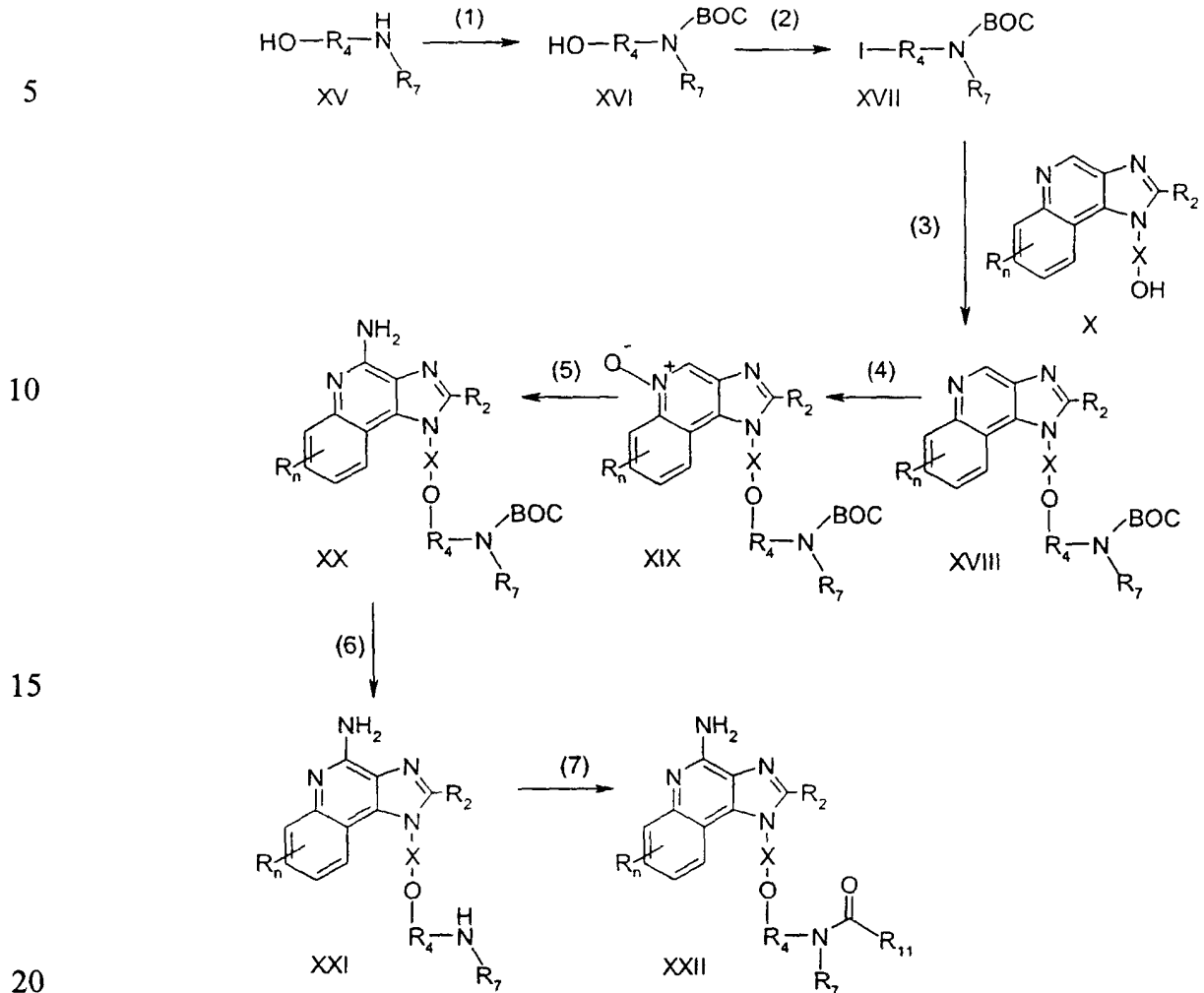
25 在反应流程 II 步骤 (5) 中，氨化式 XIX 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5N-氧化物得到式 XX 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺。步骤 (5) 包括 (i) 使得式 XIX 化合物与酰化试剂反应；然后 (ii) 使得所得产物与氨化试剂反应。步骤 (5) 第 (i) 步包括使式 XIX 所示的 N-氧化物与酰化试剂反应，合适的酰化试剂包括烷基-和芳基-磺酰基氯化物(例如苯磺酰氯，甲磺酰氯，对甲苯磺酰氯)。芳基磺酰氯是优
30

5 选的。对甲苯磺酰氯是最优选的。步骤（5）第（ii）步包括使第（i）步产物与过量氨化试剂反应，合适的氨化试剂包括氨(例如以氢氧化铵形式)和铵盐(例如碳酸铵，碳酸氢铵，磷酸铵)。氢氧化铵是优选的。反应优选将式 XIX 所示的 N-氧化物溶于惰性溶剂如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷中，并如果有必要加热，并向所得的溶液中加入氨化试剂，然后缓慢加入酰化试剂。任选升高温度（85-100℃）在密闭压力容器中进行该反应。

10 在反应流程 II 步骤（6）中，通过酸性条件下水解脱保护得到式 XXI 所示 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，优选，在室温或温和加热条件下，用氢氯酸 / 乙醇来处理式 XX 化合物。

15 在反应流程 II 步骤（7）中，采用传统的合成方法将式 XXI 所示 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺转化为式 XXII 酰胺，其为式 I 的亚属。例如式 XXI 可以和式 $R_{11}C(O)Cl$ 的酰氯反应。反应可在室温进行，将溶于合适溶剂例如二氯甲烷或 1-甲基-2-吡咯烷酮的酰氯加入到式 XXI 化合物溶液中。另外，式 XXI 化合物可以和 $R_{11}COOH$ 的酸反应，反应在室温,在例如二氯甲烷或吡啶的溶剂中，使用标准的偶合试剂例如 1,3-二环己烷碳二亚胺或 1[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺。可以
20 用常规的方法分离得到产物及其可药用的盐。

反应流程 II



25 本发明化合物可以根据反应流程 III 制备，其中 R ， R_2 ， R_4 ， R_7 ， R_{11} ， X 和 n 的定义如上所述，和 BOC 为叔丁氧基羰基。

30 在反应流程 III 步骤 (1) 中，式 XXIII 氨基醇中的氨基通过叔丁氧基羰基进行保护。在碱如氢氧化钠的存在下，用一缩二碳酸二叔丁酯处理氨基醇的四氢呋喃溶液。许多式 XXIII 氨基醇是可从市场获得，另一些可采用已知的合成方法制备。

在反应流程 III 步骤 (2) 中, 将被保护的式 XXIV 氨基醇转化为式 XXV 所示的甲磺酸酯。在碱如三乙胺存在下, 用甲磺酰氯处理式 XXIV 化合物在合适溶剂如二氯甲烷中的溶液。该反应可在低温下进行 (0°C)。

5

在反应流程 III 步骤 (3a) 中, 将式 XXV 甲磺酸酯转化为式 XXVI 叠氮化物。将叠氮化钠加到化合物 XXV 在合适的溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺的溶液中。该反应可在升温下(80-100°C)下进行。

10

在反应流程 III 步骤 (3b) 中, 采用式 Hal-R₇ 所示酰卤将式 XXVI 化合物烷基化, 得到式 XXVII 化合物, 当 R₇ 是氢时该步骤省略。化合物 XXVI 在合适的溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中与氢化钠反应得到一阴离子, 然后与卤化物混和。该反应可以在室温下进行。

15

在反应流程 III 步骤 (4) 中, 还原式 XXVI 或式 XXVII 叠氮化物得到式 XXVIII 所示的胺。优选, 该反应采用常规的多相氢化催化剂如钯 / 炭。反应在帕尔反应器中在合适的溶剂如甲醇或异丙醇中容易进行。

20

在反应流程 III 步骤 (5) 中, 使式 XXIX 所示的 4-氯-3-硝基喹啉与式 XXVIII 所示的胺反应得到式 XXX 的 3-硝基喹啉。该反应可在碱如三乙胺存在下, 将式 XXVIII 胺加到式 XXIX 化合物在合适溶剂如二氯甲烷中的溶液来进行。许多式 XXIX 的喹啉化合物是已知的或可以采用已知的合成方法制备, 参见例如 US 4,689,338, 及其中引述的参考文献。

25

在反应流程 III 步骤 (6) 中, 还原式 XXX 所示的 3-硝基喹啉到式 XXXI 的 3-氨基喹啉。优选该反应采用常规的多相氢化催化剂如钯 / 炭。反应在帕尔反应器中在合适的溶剂如甲苯中容易进行。

30

在反应流程 III 步骤 (7) 中, 使式 XXXI 化合物与羧酸或其等同物反应得到是 XVIII 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉。合适的羧酸的等同物包括原酸酯和链烷酸 1,1-二烷氧基烷酯。要选择羧酸或其等同物使其能够在式 XVIII 化合物中得到需要的 R_2 取代基。例如, 原甲酸三乙酯可以制得其中 R_2 是氢的化合物, 和原戊酸三乙酯可以制得其中 R_2 是丁基的化合物。该反应可在没有溶剂或在惰性溶剂如甲苯存在下进行。应充分加热以除去反应中生成的任何副产物醇或水。可以任选加入催化剂如吡啶盐酸盐。

5

或者, 在反应流程 III 步骤 (7) 中, (i)使式 XXXI 化合物与式 $R_2C(O)Cl$ 或 $R_2C(O)Br$ 的酰卤反应, 然后(ii)环化。在步骤 (i) 中, 将酰卤加到式 XXXI 化合物于惰性溶剂的溶液中, 惰性溶剂如乙腈、或二氯甲烷。反应可在室温进行或低温下进行。在步骤 (ii) 中, 在碱存在下将步骤 (i) 产物在醇性溶剂中加热, 优选的在过量三乙胺存在下在乙醇中加热回流步骤 (i) 产物或将其与氨甲醇溶液一起加热。

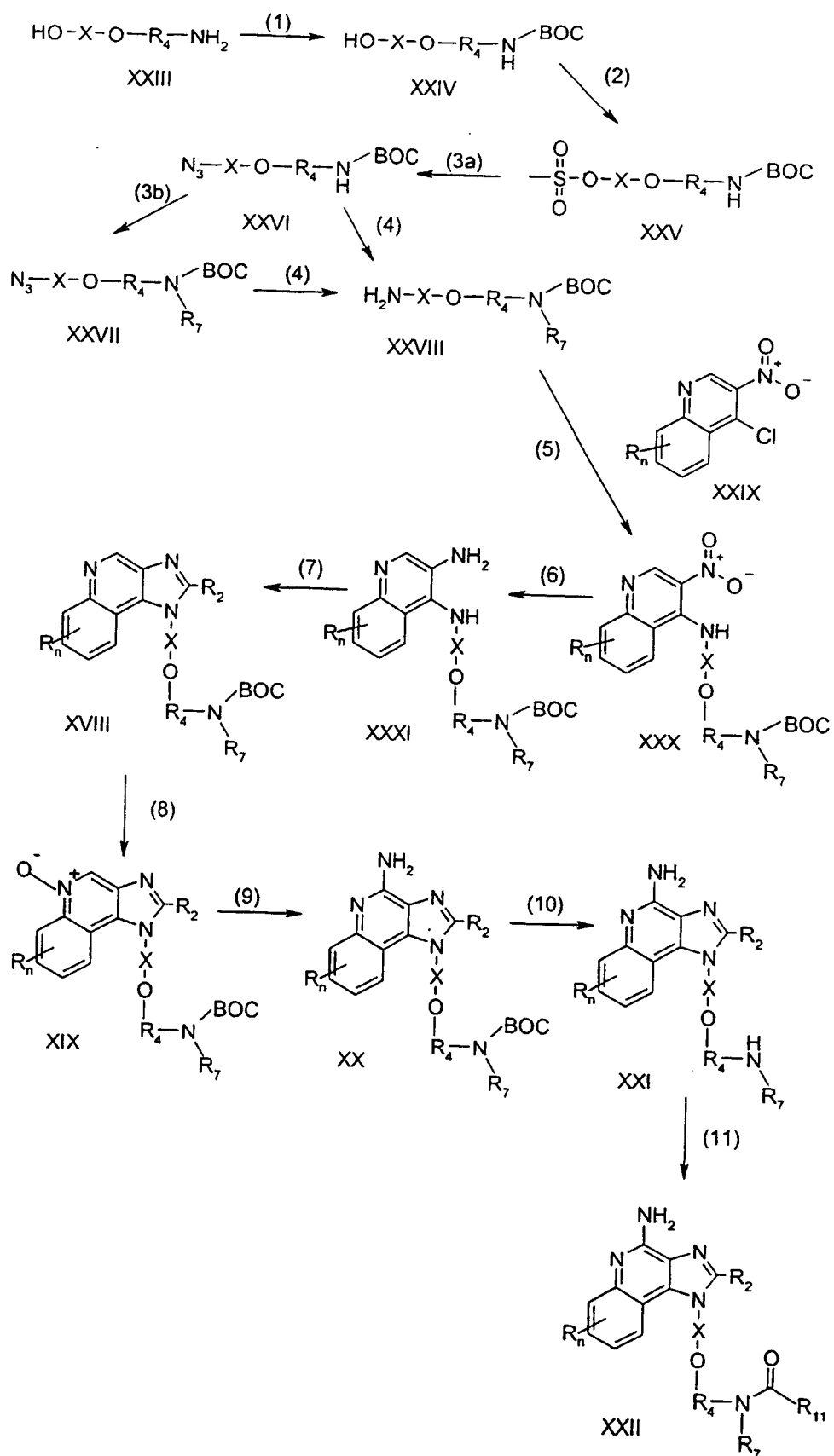
10

15

步骤(8),(9),(10)和(11)可以按照反应流程 II 步骤(4),(5),(6)和(7)所述的方式进行。

20

反应流程 III

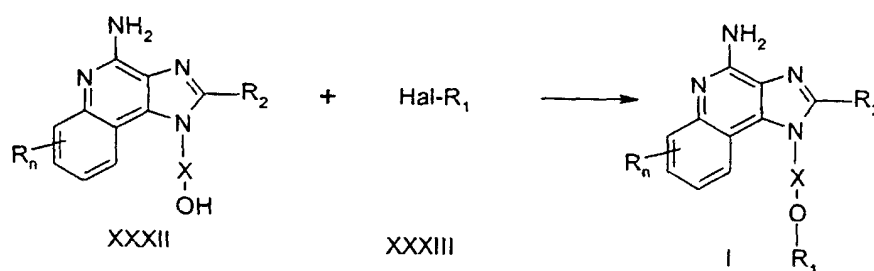


本发明化合物可以根据反应流程 IV 制备，其中 R, R₁, R₂, X 和 n 的定义如上所述。

在反应流程 IV 步骤 (1) 中,采用式 XXXIII 卤化物将式 XXXII 的 4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基醇烷基化，得到式 I 所示 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺。在合适的溶剂中如 N,N-二甲基甲酰胺中，式 XXXII 醇与氢氧化钠反应得到醇盐。然后将卤化物加入到反应混合物中，可以在室温下或如果需要在温和加热(~50°C)条件下进行该反应。可以用常规的方法分离得到产物及其可药用的盐。

许多式 XXXII 化合物是已知的，参见例如 Gerster 等，US 4,689,338，和 Gerster 等，US 5,605,899，这些公开内容在这里作为参考文献；另一些采用已知的合成方法容易制备,例如参见，Andre 等，US 5,578,727；Gerster，US 5,175,296；Nikolaides 等，US 5,395,937；和 Gerster 等，US 5,741,908,这些公开内容在这里作为参考文献。许多式 XXXIII 卤化物可以购买得到，另一些采用已知的合成方法容易制备。

反应流程 IV



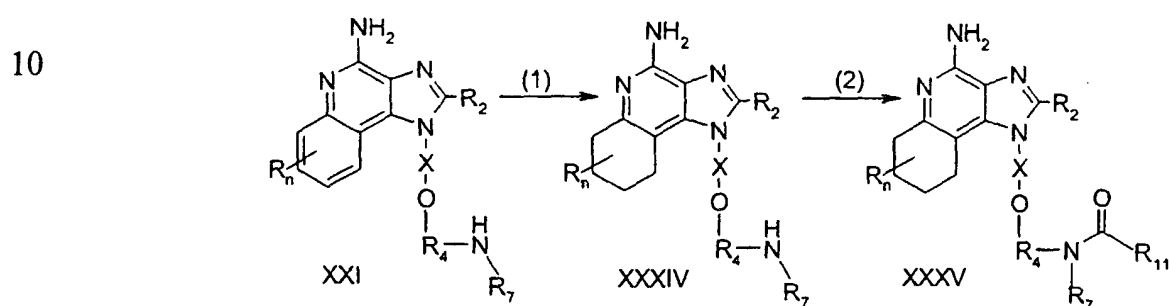
本发明化合物可以根据反应流程 V 制备，其中 R, R₂, R₄, R₇, R₁₁, X 和 n 的定义如上所述。

在反应流程 V 步骤 (1) 中，还原 XXI 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺得到式 XXXIV 所示的 6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-

胺。优选的，还原反应是将式 XXI 化合物悬浮于或溶于三氟乙酸中，加入催化量的氧化铂(IV)，然后氢化。反应在帕尔反应器中容易进行。

在反应流程 V 步骤 (2) 中，根据与反应流程 II 步骤(7)所述的方式进行，得到式 XXXV 所示的 6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，它为式 II 的亚属。采用常规方法可以分离产物或其可药用盐。

反应流程 V



本发明化合物可以根据反应流程 VI 制备，其中 R, R₁, R₂, X 和 n 的定义如上所述。

20

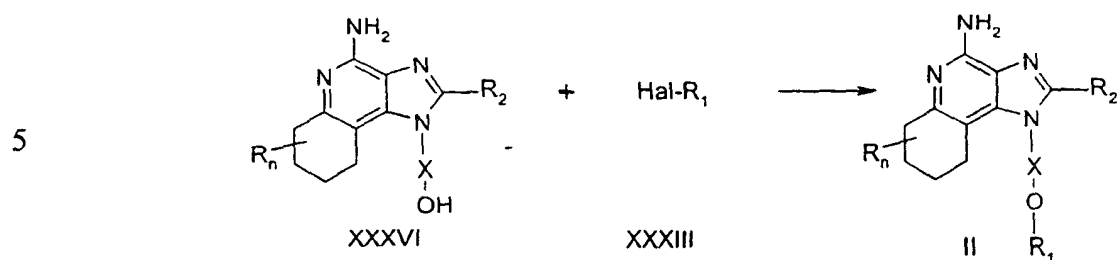
在反应流程 VI 中，采用式 XXXIII 卤化物使式 XXXVI 所示的 4-氨基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基醇烷基化，得到式 II 所示 6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺。在合适的溶剂中如 N,N-二甲基甲酰胺中，式 XXXVI 醇与氢化钠反应得到醇盐。然后将卤化物加入到反应混合物中，可以在室温下或如果需要在温和加热(~50°C)条件下进行该反应。可以用常规的方法分离得到产物及其可药用的

25

30

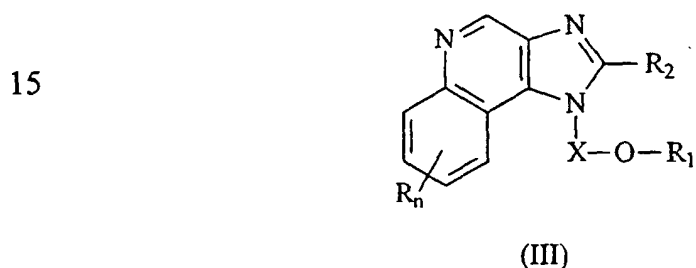
许多式 XXXVI 所示的 6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉化合物是已知的，参见例如 Nikolaidis 等 US 5,352,784；另一些采用已知的合成方法容易制备，例如参见，Lindstrom US 5,693,811；这些公开内容在这里作为参考文献。

反应流程 VI



10 本发明也提供了合成式(I)和式(II)化合物的可用的新中间体化合物。这些中间体化合物的结构如下式(III)-(V)所示，在下文进行详细描述。

一组中间体化合物如式(III)所示或为其可药用盐。



其中：

20 X 表示-CHR₅-，-CHR₅-烷基-，或者-CHR₅-烯基-；

R₁ 表示选自下述的基团：

-R₄-CR₃-Z-R₆-烷基；

-R₄-CR₃-Z-R₆-烯基；

-R₄-CR₃-Z-R₆-芳基；

25 -R₄-CR₃-Z-R₆-杂芳基；

-R₄-CR₃-Z-R₆-杂环基；

-R₄-CR₃-Z-H；

-R₄-NR₇-CR₃-R₆-烷基；

-R₄-NR₇-CR₃-R₆-烯基；

30 -R₄-NR₇-CR₃-R₆-芳基；

-R₄-NR₇-CR₃-R₆-杂芳基；

-R₄-NR₇-CR₃-R₆-杂环基；和

-R₄-NR₇-CR₃-R₈

每个 Z 独立为-NR₅-, -O-, 或-S-;

5 R₂ 表示选自下述的基团：

-氢；

-烷基；

-烯基；

-芳基；

10 -杂芳基；

-杂环基；

-烷基-Y-烷基；

-烷基-Y-烯基；

-烷基-Y-芳基；和

15 被一个或多个选自下述的取代基取代的-烷基或-烯基：

-OH；

-卤素；

-N(R₅)₂；

-CO-N(R₅)₂；

20 -CO-C₁₋₁₀ 烷基；

-CO-O-C₁₋₁₀ 烷基；

-N₃；

-芳基；

-杂芳基；

25 -杂环基；

-CO-芳基；和

-CO-杂芳基；

各个 R₃ 表示=O 或=S；

30 各个 R₄ 各自独立地表示烷基或者烯基，其可以被一个或多个-O-基所打断；

各个 R_5 各自独立地表示 H 或 C_{1-10} 烷基；

R_6 表示键，或表示烷基或者烯基，其可以被一个或多个 -O- 基所打断；

5 R_7 表示 H， C_{1-10} 烷基或芳烷基，或者 R_4 和 R_7 连接到一起形成环；

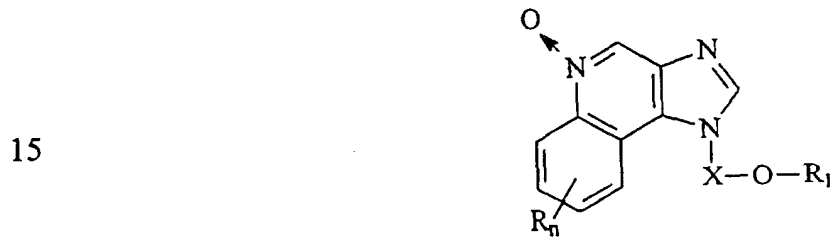
R_8 表示 H, C_{1-10} 烷基；或者 R_7 和 R_8 连接到一起形成环；

各个 Y 表示 -O- 或 -S(O)₀₋₂-；

n 是 0-4；和

10 各个 R 各自独立地表示选自下述的基团： C_{1-10} 烷基， C_{1-10} 烷氧基，羟基，卤素和三氟甲基。

另一组中间体化合物如式 (IV) 所示或为其可药用盐：



(IV)

其中：

X 表示 -CHR₅-, -CHR₅-烷基-, 或者 -CHR₅-烯基-；

20 R_1 表示选自下述的基团：

-R₄-CR₃-Q-R₆-烷基；

-R₄-CR₃-Q-R₆-烯基；

-R₄-CR₃-Q-R₆-芳基；

-R₄-CR₃-Q-R₆-杂芳基；

25 -R₄-CR₃-Q-R₆-杂环基；

-R₄-CR₃-Q-H；

-R₄-NR₅-CR₃-R₆-烷基；

-R₄-NR₅-CR₃-R₆-烯基；

-R₄-NR₇-CR₃-R₆-芳基；

30 -R₄-NR₇-CR₃-R₆-杂芳基；

-R₄-NR₇-CR₃-R₆-杂环基；和

-R₄-NR₅-CR₃-R₈；

各个 Q 各自独立地表示-NR₅-，或-O-；

各个 R₃ 表示=O 或=S；

5 各个 R₄ 各自独立地表示烷基或者烯基，其可以被一个或多个-O-基所打断；

各个 R₅ 各自独立地表示 H 或 C₁₋₁₀ 烷基；

R₆ 表示键，烷基，或者烯基，其可以被一个或多个-O-基所打断；

10 R₇ 表示 H, C₁₋₁₀ 烷基，或芳烷基；或者 R₄ 和 R₇ 连接到一起形成环；

R₈ 表示 H 或 C₁₋₁₀ 烷基；或者 R₄ 和 R₇ 连接到一起形成环；

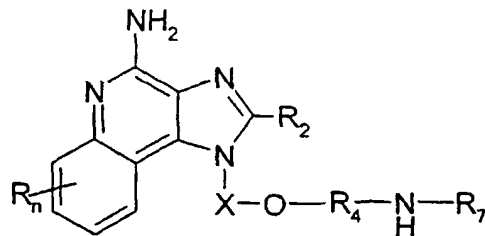
n 是 0-4；和

各个 R 各自独立地表示选自下述的基团：C₁₋₁₀ 烷基，C₁₋₁₀ 烷氧基，卤素和三氟甲基。

15

另一组中间体化合物如式 (V) 所示或为其可药用盐：

20



(V)

其中：

X 表示-CHR₅-，-CHR₅-烷基-，或者-CHR₅-烯基-；

25 R₂ 表示选自下述的基团：

-氢；

-烷基；

-烯基；

-芳基；

30 -杂芳基；

- 杂环基；
 -烷基-Y-烷基；
 -烷基-Y-烯基；
 -烷基-Y-芳基；和
- 5 被一个或多个选自下述的取代基取代的-烷基或-烯基：
 -OH；
 -卤素；
 -N(R₅)₂；
 -CO-N(R₅)₂；
 10 -CO-C₁₋₁₀ 烷基；
 -CO-O-C₁₋₁₀ 烷基；
 -N₃；
 -芳基；
 -杂芳基；
 15 -杂环基；
 -CO-芳基；和
 -CO-杂芳基；
- 各个 R₄ 各自独立地表示烷基或者烯基，其可以被一个或多个-O-基所打断；
- 20 R₇ 表示 H, C₁₋₁₀ 烷基，或芳烷基，或者 R₄ 和 R₇ 连接到一起形成环；
- 各个 Y 各自独立地表示-O-或-S(O)₀₋₂-；
 n 是 0-4；和
- 25 各个 R 各自独立地表示选自下述的基团：C₁₋₁₀ 烷基，C₁₋₁₀ 烷氧基，羟基，卤素和三氟甲基。

这里所用的术语“烷基”、“烯基”和前缀“烷”包括直链或支链基团也包括环状基团，即环烷基和环烯基。除非另外说明，这些基团是指含有 1-20 个碳原子，而烯基是指含有 2-20 个碳原子的基团。

30 优选的基团含有至多 10 个碳原子。环状基团可以是单环或多环的和

优选含 3-10 个环碳原子。环状基团的实例包括环丙基、环丙基甲基、环戊基、环己基和金刚烷基。

5 此外-X-基团中的烷基和烯基部分可以是未取代的或被一个或多个选自下面的取代基取代，这些取代基选自：烷基，烯基，芳基，杂芳基，杂环基，芳烷基，杂芳基烷基和杂环基烷基。

10 这里的术语“卤烷基”是指被一个或多个卤素取代的基团，包括全氟烷基。该定义也适合于含前缀“卤”的基团。合适的卤烷基的实例包括：氯甲基，三氟甲基等。

15 这里的术语“芳基”包括碳芳环或环系。芳基的实例包括苯基、萘基、联苯基、茚基或茛基。术语“杂芳基”是指包括含至少一个环杂原子（如 O, S, N）的芳环或环系。合适的杂芳基包括呋喃基，噻吩基，吡啶基，喹啉基，异喹啉基，吲哚基，异吲哚基，三唑基，吡咯基，四唑基，咪唑基，吡唑基，噁唑基，噻唑基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，呋唑基，苯并噁唑基，嘧啶基，苯并咪唑基，喹喔啉基，苯并噻唑基，1,5-二氮杂萘基，异噁唑基，异噻唑基，嘌呤基，喹啉基等。

20 “杂环基”是指包括含至少一个环杂原子（如 O, S, N）的非芳香环或环系并且包括上述杂芳基的全饱和或部分不饱和的衍生物。杂环基的实例包括：吡咯烷基，四氢呋喃基，吗啉基，硫代吗啉基，哌啶基，哌嗪基，噻唑烷基，咪唑烷基和异噻唑烷基等。

25 这里的芳基，杂芳基，和杂环基可以是未取代的或被一个或多个各自独立地选自下述的取代基所取代：烷基，烷氧基，烷硫基，卤代烷基，卤代烷氧基，卤代烷硫基，卤素，硝基，羟基，巯基，氰基，羧基，甲酰基，芳基，芳氧基，芳硫基，芳基烷氧基，芳基烷硫基，杂芳基，杂芳氧基，杂芳硫基，杂芳基烷氧基，杂芳基烷硫基，氨基，烷基氨基，

30

二烷基氨基, 杂环基, 杂环烷基, 烷基羰基, 烯基羰基, 烷氧基羰基, 卤代烷基羰基, 卤代烷氧基羰基, 烷硫基羰基(alkylthiocarbonyl), 芳基羰基, 杂芳基羰基, 芳氧基羰基, 杂芳氧基羰基, 芳硫基羰基(arylthiocarbonyl), 杂芳硫基羰基, 烷酰基氧基, 烷酰基硫基, 烷酰基氨基, 芳酰基氧基, 芳酰基硫基, 芳酰基氨基, 烷基胺基磺酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 杂芳基磺酰基, 芳基二嗪基, 烷基磺酰基氨基, 芳基磺酰基氨基, 芳基烷基磺酰基氨基, 烷基羰基氨基, 烯基羰基氨基, 芳基羰基氨基, 芳基烷基羰基氨基, 杂芳基羰基氨基, 杂芳基烷基羰基氨基, 烷基磺酰基氨基, 烯基磺酰基氨基, 芳基磺酰基氨基, 芳基烷基磺酰基氨基, 杂芳基磺酰基氨基, 杂芳基烷基磺酰基氨基, 烷基氨基羰基氨基, 烯基氨基羰基氨基, 芳基氨基羰基氨基, 芳基烷基氨基羰基氨基, 杂芳基氨基羰基氨基, 杂芳基烷基氨基羰基氨基, 在杂环基情况下, 也表示氧代。如果基团被描述为“取代的”或“任选取代的”, 那么这些基团可以被一个或多个上面列举的取代基所取代。

15

通常某些取代基是优选的, 例如优选的 R_1 包括: $-R_4-CR_3-Z-R_6-$ 烷基, $-R_4-CR_3-Z-R_6-$ 芳基, 其中的烷基和芳基可以是未取代的或取代的。 R_3 优选 $=O$; R_4 优选表示亚乙基和亚正丁基; Z 优选 $-NR_5-$ 。优选不存在 R 取代基 (即 $n=0$)。优选的 R_2 包括含有 1-4 个碳原子的烷基 (即甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基, 异丁基和环丙基甲基), 甲氧基乙基和乙氧基甲基。对取代的基团来说, 例如取代的烷基或取代的芳基, 优选的取代基包括卤素, 腈基, 甲氧基, 三氟甲基和三氟甲氧基。一个或多个上述优选的取代基如果存在, 可以任何组合方式在本发明化合物中存在。

20

本发明包括为任何的可药用的形式存在的本文所述化合物, 包括其异构体(如非对映异构体和对映异构体), 盐, 溶剂化物, 多晶型物, 等等。特别的, 如果某一化合物是光学活性的, 那么本发明还包括各个化合物的对映异构体以及对映异构体的外消旋混合物。

25

30

药物组合物和生物活性

本发明药物组合物含有治疗有效量的本发明上述化合物和可药用载体。

5 术语“治疗有效量”是指足以产生治疗效果的本发明化合物的量，这里的治疗效果例如是指产生细胞因子诱导作用、抗肿瘤活性和/或抗病毒活性。虽然，在本发明药物组合物中采用的活性化合物的具体量取决于本领域普通技术人员公知的一些因素如化合物的理化性质、载体的性质和所采用的服药方案，但是本发明组合物应当含有足够的活
10 性成分使受者能够得到剂量为约 100ng/kg-约 50mg/kg, 优选约 10 μ g/kg-约 5mg/kg 的化合物。可以采用任何常规剂型如片剂、锭剂、非肠道制剂、糖浆、霜剂、膏剂、气雾剂、经皮贴剂、经粘膜贴剂等。

 在施用 时，本发明化合物可以在治疗方案中作为单一治疗剂使用，也可以与一种或多种其它活性剂联合用药，这些活性剂包括其它的免疫反应调节剂、抗病毒剂和抗菌剂等。
15

 下面进行的试验证明本发明化合物显示可诱导某些细胞因子产生。这些结果表明本发明化合物可用作免疫反应调节剂以多种不同方式调节免疫反应，使得其可以用于多种疾病的治疗中。
20

 可由施用本发明化合物诱导产生的细胞因子包括干扰素(α)(IFN- α)和/或肿瘤坏死因子(α)(TNF- α)以及某些白介素(IL)。其生物合成可由本发明化合物诱导的细胞因子包括 IFN- α ，TNF- α ，IL-1，
25 IL-6，IL-10 和 IL-12 以及其它多种细胞因子。在这些作用中，上述细胞因子和其它细胞因子可以抑制病毒产生和肿瘤细胞生长，使得这些化合物可用于治疗病毒性疾病和肿瘤。因此，本发明提供了诱导动物中细胞因子生物合成的方法，包括向动物施用治疗有效量的本发明化合物或组合物。

30

已发现某些本发明化合物可以在不伴随产生显著水平炎性细胞因子的情况下，优先诱导含有 pDC2 细胞（前体树突细胞-2 型）的造血细胞种群，例如 PBMC（周围血单核细胞）中的 IFN- α 的表达。

5 除了诱导细胞因子产生的能力，本发明化合物也影响到先天免疫系统的其它方面，例如可以刺激天然杀伤细胞的活性，这种作用可能是基于细胞因子的诱导作用。本发明化合物也可以激活巨噬细胞，而巨噬细胞刺激氧化氮的分泌和更多细胞因子的产生。进一步的，本发明化合物可以造成 B-淋巴细胞的增殖和分化。

10

本发明化合物对获得性免疫反应也有影响。例如，虽然不确信对 T-细胞有直接的作用和对 T-细胞细胞因子有直接的诱导作用，但当施用本发明化合物时，可以直接诱导 1 型辅助 T 细胞(Th1)细胞因子 IFN- γ 的产生和抑制 2 型辅助 T 细胞 (Th2) 细胞因子 IL-4, IL-5 和 IL-13 15 的产生。这里活性是指当有需要促进 Th1 反应和/或抑制 Th2 反应的情况时这些化合物有益于治疗这些疾病。考虑到本发明化合物抑制 Th2 免疫反应的能力，本发明化合物可用于治疗特应性疾病例如特应性皮炎、哮喘、过敏症、过敏性鼻炎；系统性红斑狼疮；也可用作对细胞调节免疫的疫苗佐剂；和可能会用于治疗复发的真菌疾病和衣原体疾病。 20

本发明化合物的免疫反应调节作用使得它可以用于治疗许多的疾病。因为其有诱导细胞因子 IFN- α 和/或 TNF- α 产生的能力，本发明化合物可特别用于治疗病毒性疾病和肿瘤。本发明化合物的免疫调节 25 活性表明本发明化合物可以治疗的疾病例如包括但不限于下面例举的疾病：病毒性疾病包括生殖器疣；普通疣；跖疣；乙型肝炎；丙型肝炎； I 和 II 单纯疱疹病毒疾病；传染性软疣；重型天花；HIV；CMV；VZV ；鼻病毒；腺病毒；流感；和副流感；上皮内瘤形成如颈上皮内瘤形成；人乳头状瘤病毒(HPV)和相关的瘤形成疾病；真菌疾病例如，念珠菌感染疾病，曲霉感染疾病和隐球菌性脑膜炎；肿瘤疾病，例如， 30 基底细胞癌，毛细胞白血病，卡波西肉瘤，肾细胞癌，鳞状细胞癌，

骨髓性白血病，多发性骨髓瘤，黑色素瘤，非何杰金氏淋巴瘤，皮肤的 T-细胞淋巴瘤，以及其它的癌症； 寄生虫病例如卡氏肺孢子虫病，隐孢子虫病，荚膜组织胞浆菌病，弓形体病，锥虫感染，和利什曼病；和细菌感染例如结核，和鸟分支杆菌感染。可以采用本发明化合物治疗的其它疾病和症状包括： 光化性角化病； 湿疹； 嗜酸性细胞增多症； 5 特发性血小板增多； 麻风； 多发性硬化症； 奥门综合征； 盘状狼疮； 鲍恩病； 类鲍恩丘疹病； 斑形脱发； 抑制手术后瘢痕疙瘩和其它术后疤痕的形成。此外，这些化合物可以促进或刺激伤口的愈合，包括慢性伤口。这些化合物还可以用于治疗在例如移植病人，肿瘤病人和 HIV 10 病人中对细胞调节的免疫系统进行抑制后出现的机会性感染和肿瘤。

有效诱导细胞因子生物合成的化合物的量是指足以使一种或多种细胞，例如单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和 B-细胞，产生一种或多种细胞因子如 IFN- α 、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-10 和 IL-12，这些细胞因子的量在其背景水平上显示增加。确切的用量取决于本领域公知的因素，但是应当期望是在约 100ng/kg-约 50mg/kg，优选约 10 μ g/kg-约 5mg/kg 剂量范围内。本发明也提供了治疗动物病毒感染和肿瘤疾病的方法，包括向动物施用治疗有效量的本发明化合物或组合物。化合物的治疗或抑制病毒感染的有效量是指与未接受治疗的对照组化合物相比减少一种或多种病毒感染的表现例如病毒损伤、病毒载荷、病毒生产率和死亡率的化合物的用量。确切的用量取决于本领域公知的因素，但是应当期望是在约 100ng/kg-约 50mg/kg，优选约 10 μ g/kg-约 5mg/kg 剂量范围内。化合物的治疗肿瘤有效量是指使肿瘤大小或肿瘤病灶数目缩小的化合物的用量。同样的，确切的用量取决于本领域公知的因素，但是应当期望是在约 100ng/kg-约 50mg/kg，优选约 10 μ g/kg-约 5mg/kg 剂量范围内。

本发明进一步提供了下述实施例，其只是为了进行说明但不是以任何方式限制本发明。

30 在下面的实施例中一些化合物采用半制备性 HPLC 纯化。采用了如下所述的两种不同方法。

方法 A

方法 A 使用装备有 900 系列智能接口的 A-100 Gilson-6。制备性 HPLC 中级分用 LC-APCI/MS 分析，并且合并所需的级分和冻干得到
5 所需化合物的三氟乙酸盐。

柱：Microsorb C18 柱，21.4×250mm，颗粒大小：8 微米，60Å 孔，流
速：10mL/分钟；从 2-95% B 梯度吸脱 25 分钟，在 95% B 停留 5 分
钟，其中 A=0.1%三氟乙酸/水和 B=0.1%三氟乙酸/乙腈；在 254nm 进
10 行峰检测启动级分收集。

方法 B

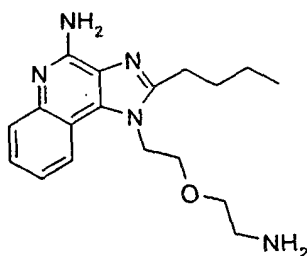
此方法采用了 Waters Fraction Lynx 自动纯化系统。用 Micromass
LC-TOFMS 分析半制备性 HPLC 中级分，并且合并所需的级分和离心
15 蒸发得到所需化合物的三氟乙酸盐。用 ¹H NMR 谱确定结构。

柱：Phenomenex Luna C18(2)，10×50mm，颗粒大小：5 微米，100Å
孔，流速 25mL/分钟；梯度吸脱从 5-65% B 4 分钟，然后 65-95% B 0.1
分钟，然后在 95% B 保持 0.4 分钟，其中 A=0.05%三氟乙酸/水和
20 B=0.05%三氟乙酸/乙腈；通过质量选择启动级分收集。

实施例 1

1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-2-丁基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺

25



30 步骤 A

氮气气氛中将 2-(2-氨基乙氧基)乙醇(29.0g, 0.276mol)于 180mL

四氢呋喃的(THF)溶液冷却到 0℃,并用 140mL 的 2N 氢氧化钠溶液处理。然后在 1 个小时内向快速搅拌下的溶液中滴加入一缩二碳酸二叔丁酯(60.2g, 0.276mol)于 180mL THF 的溶液。然后使反应混合物温热到室温并继续搅拌 18 小时。减压除去四氢呋喃,并通过加入 150mL 1M 硫酸溶液将所得的含水浆液调到 pH 为 3。用乙酸乙酯(300mL, 100mL)提取,并用水(2X)和盐水洗涤合并的有机层。用硫酸钠干燥有机相得到 2-(2-羟基乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯,为无色油状物(47.1g)。

步骤 B

在氮气气氛中将 2-(2-羟基乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(47.1g, 0.230mol)于 1L 无水二氯甲烷的溶液冷却到 0℃并用三乙胺(48.0mL, 0.345mol)处理。在 30 分钟内滴加入甲磺酰氯(19.6mL, 0.253mol)。使反应混合物温热到室温并继续搅拌 22 小时。加入 500mL 饱和碳酸氢钠溶液使反应淬灭并分离有机层。用水(3×500mL)和盐水洗涤有机相。用硫酸钠干燥并浓缩有机相得到甲磺酸 2-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙氧基}乙酯,为棕色油状物(63.5g)。

步骤 C

用 NaN₃(16.1g, 0.247mol)处理甲磺酸 2-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙氧基}乙酯(63.5g, 0.224mol)于 400mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)的溶液,并在氮气气氛中加热到 90℃。5 小时后溶液冷却到室温并用 500mL 冷水处理。然后用乙醚(3X300mL)提取反应混合物,并用水(4X100mL)和盐水(2X100mL)洗涤合并的有机层。有机相用硫酸镁干燥并浓缩得到 52.0g 2-(2-叠氨基乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯,为浅棕色油状物。

步骤 D

用 4g 的 10%钯/炭处理 2-(2-叠氨基乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(47.0g, 0.204mol)的甲醇溶液并在氢气气氛中(3Kg/cm²)振荡 24 小时。通过硅藻土垫过滤溶液并浓缩得到 35.3g 2-(2-氨基乙氧基)乙基氨基甲

酸叔丁酯粗产物，为无色液体，它不需进一步纯化可直接使用。

步骤 E

5 在氮气气氛中,用三乙胺(43mL, 0.308mol)和 2-(2-氨基乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(0.151mol)处理搅拌中的 4-氯-3-硝基喹啉(31.4g, 0.151mol)于 500mL 无水二氯甲烷的溶液。搅拌过夜,用水(2X300mL)和盐水(300mL)洗涤反应混合物。有机相用硫酸钠干燥并浓缩得到嫩黄色固体。用乙酸乙酯/己烷重结晶得到 43.6g 的 2-{2-[(3-硝基喹啉-4-基)氨基]乙氧基}乙基氨基甲酸叔丁酯,为嫩黄色晶体。

10

步骤 F

15 用 1.5g 的 5%铂/炭处理 2-{2-[(3-硝基喹啉-4-基)氨基]乙氧基}乙基氨基甲酸叔丁酯(7.52g, 20.0mmol)的甲苯溶液并在氢气气氛中(3Kg/cm²)振荡 24 小时。通过硅藻土垫过滤溶液并浓缩得到 6.92g 的 2-{2-[(3-氨基喹啉-4-基)氨基]乙氧基}乙基氨基甲酸叔丁酯粗产物,为黄色浆液。

步骤 G

20 将 2-{2-[(3-氨基喹啉-4-基)氨基]乙氧基}乙基氨基甲酸叔丁酯(3.46g, 10.0mmol)于 50mL 甲苯的溶液用原戊酸三乙酯(2.5mL, 14.5mmol)处理,然后加热回流反应混合物。接着加入 25mg 吡啶鎓盐酸盐,继续回流 4 小时。减压浓缩反应物至干,残留物溶于 50mL 二氯甲烷中,用饱和碳酸氢钠,水和盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,浓缩得到绿色油。继续将绿色油溶于 50mL 热甲醇中,并用活性炭处
25 理,过滤热溶液并浓缩得到 4.12g 的 2-[2-(2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]乙基氨基甲酸叔丁酯,为黄色油。

步骤 H

30 用 3-氯过氧苯甲酸(MCPBA, 77%, 2.5g, 11.2mmol)处理 2-[2-(2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]乙基氨基甲酸叔丁酯(4.12g,

10.0mmol)于 50mL 二氯甲烷的溶液。搅拌 5 小时后用饱和碳酸氢钠溶液处理，并分离各层，用水和盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥，并浓缩得到 3.68g 的 2-[2-(2-丁基-5-氧化-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]乙基氨基甲酸叔丁酯，为浅棕色泡沫状物。

5

步骤 I

将 2-[2-(2-丁基-5-氧化-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]乙基氨基甲酸叔丁酯(3.68g, 8.60mmol)于 100mL 的 1,2-二氯乙烷的溶液加热到 80℃并用 10mL 浓氢氧化铵溶液处理。10 分钟内，向快速搅拌下的溶液中加入对甲苯磺酰氯(1.87g, 9.81mmol)。然后将反应混合物密封在压力容器中，加热持续 2 小时。然后冷却反应混合物并用 100mL 二氯甲烷处理。然后用水，1%碳酸钠溶液(3X)和盐水洗涤反应混合物。用硫酸钠干燥有机层并浓缩得到 3.68g 的 2-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]乙基氨基甲酸叔丁酯，为浅棕色泡沫状物。

15

步骤 J

将 2-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]乙基氨基甲酸叔丁酯(3.68g, 8.60mL) 悬浮于 20mL 2M HCl 的乙醇溶液中并在搅拌下加热回流混合物。3 小时后浓缩反应混合物得到固体。用热乙醇(50mL)研磨，并过滤得到 2.90g 盐酸盐产物，将该盐酸盐溶解到 50mL 水中并用 5mL 浓 NH₄OH 处理得到其游离碱。然后，用二氯甲烷(3×50mL)提取水悬浮液，合并有机层，并用硫酸钠干燥，得到 1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，为棕褐色粉末。

25

MS 328 (M + H)⁺;

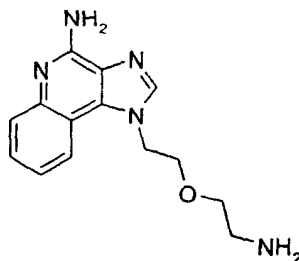
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H); 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H); 7.50 (m, 1 H); 7.30 (m, 1 H); 5.41 (s, 2 H); 4.69 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H); 3.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H); 3.39 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H); 2.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H); 2.76 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H); 1.89 (m, 2 H); 1.52 (m, 2 H); 1.26 (br s, 2 H); 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H).

30

实施例 2

1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺

5



10 步骤 A

将 2-{2-[(3-氨基喹啉-4-基)氨基]乙氧基}乙基氨基甲酸叔丁酯 (6.92g, 20.0mmol) 于 100mL 甲苯的溶液用原甲酸三乙酯 (4.65mL, 28.0mmol) 处理, 然后将反应混合物加热回流。接着加入 100mg 吡啶磷盐酸盐, 继续回流 2 小时。减压浓缩反应物至干, 残留物溶于 200mL 二氯甲烷中, 用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥, 浓缩得到绿色油。继续将绿色油溶于 200mL 热甲醇中, 并用 10g 活性炭处理, 过滤热溶液并浓缩得到 5.25g 的 2-[2-(1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]乙基氨基甲酸叔丁酯, 为浅黄色浆液。

20 步骤 B

用 MCPBA (77%, 3.63g, 16.3mmol) 处理 2-[2-(1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]乙基氨基甲酸叔丁酯 (5.25g, 14.7mmol) 于 200mL 二氯甲烷的溶液。搅拌过夜后用饱和碳酸氢钠溶液处理反应混合物, 并分离各层, 用水和盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 并浓缩得到 4.60g 的 2-[2-(5-氧化-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]乙基氨基甲酸叔丁酯, 为浅棕色泡沫状物。

25 步骤 C

将 2-[2-(5-氧化-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]乙基氨基甲酸叔丁酯 (4.60g, 12.4mmol) 于 150mL 的 1,2-二氯乙烷的溶液加热到 80

℃并用 10mL 浓氢氧化铵溶液处理。10 分钟内，向快速搅拌下的溶液中加入对甲苯磺酰氯(2.71g, 14.2mmol)。再用 2mL 浓氢氧化铵溶液处理反应混合物然后密封在压力容器中，加热持续 3 小时。然后冷却反应混合物并用 100mL 二氯乙烷处理。然后用水，1%碳酸钠溶液(3X)和盐水洗涤反应混合物。用硫酸钠干燥有机层并浓缩得到 4.56g 的 2-[2-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]乙基氨基甲酸叔丁酯，为浅棕色泡沫状物。

步骤 D

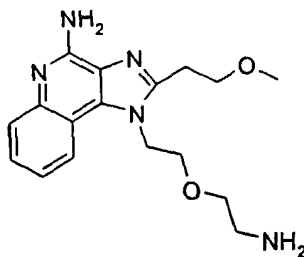
将 2-[2-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]乙基氨基甲酸叔丁酯(4.56g, 12.3mL)溶于 100mL 乙醇中，用 30mL 2M HCl 的乙醇溶液处理，并在搅拌下加热回流混合物。3 小时后，将反应混合物浓缩得到固体。固体用热乙醇 (100mL) 研磨，并过滤得到盐酸盐产物。将该盐酸盐溶解到 50mL 水中并用 5mL 浓 NH₄OH 溶液处理得到其游离碱。然后，用二氯甲烷 (5×50mL) 提取水悬浮液，合并有机层，并用硫酸钠干燥，浓缩得到 1.35g 1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，为棕褐色粉末。

MS 272 (M + H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H); 7.88 (s, 1 H); 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H); 7.54 (m, 1 H); 7.32 (m, 1 H); 5.43 (s, 2 H); 4.74 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H); 3.97 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H); 3.42 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H); 2.78 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H); 1.10 (br s, 2 H).

实施例 3

1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



30

步骤 A

将 2-{2-[(3-氨基喹啉-4-基)氨基]乙氧基}乙基氨基甲酸叔丁酯 (10.2g, 29.5mmol)溶解到 250mL 的无水二氯甲烷中并冷却到 0°C。然后
5 后用三乙胺(4.18mL, 30.0mmol)处理所得到的反应混合物, 5 分钟内, 加入甲氧基丙酰氯(3.30mL, 30.3mmol)。加热到室温搅拌 1 小时, 将反应混合物减压浓缩, 得到橙色的固体。然后溶于 250mL 乙醇中, 并加入 12.5mL 三乙胺。接着在氮气下将反应物加热回流并搅拌过夜。再将反应混合物减压浓缩至干, 用 300mL 乙醚处理, 过滤混合物并减压
10 浓缩滤液, 得到棕色的固体, 将上述固体溶于 200mL 热甲醇中, 并用活性炭处理, 过滤热溶液并浓缩得到 11.1g 的 2-{2-[2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基氨基甲酸叔丁酯, 为黄色浆液。

15 步骤 B

用 MCPBA (77%, 9.12g, 40.8mmol)处理 2-{2-[2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基氨基甲酸叔丁酯(10.22g, 24.7mmol)于 250mL 氯仿的溶液。搅拌 30 分钟后用 1%碳酸氢钠溶液 (2×75mL) 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥有机层, 并浓缩得到 10.6g
20 的 2-{2-[2-(2-甲氧基乙基)-5-氧化-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基氨基甲酸叔丁酯, 为橙色泡沫状物, 不需要进一步纯化进行下一步反应。

步骤 C

25 将 2-{2-[2-(2-甲氧基乙基)-5-氧化-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基氨基甲酸叔丁酯(10.6g, 24.6mmol)于 100mL 的 1,2-二氯乙烷的溶液加热到 60°C并用 10mL 浓氢氧化铵溶液处理。10 分钟内, 向快速搅拌下的溶液中加入固体对甲苯磺酰氯(7.05g, 37.0mmol)。再用 1mL 浓氢氧化铵溶液处理反应混合物然后密封在压力容器中, 加热持续
30 2 小时。然后冷却反应混合物并用 100mL 氯仿处理。然后用水, 1%

碳酸钠溶液(2X)和盐水洗涤反应混合物。用硫酸钠干燥有机层并浓缩得到 10.6g 的 2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基氨基甲酸叔丁酯, 为棕色泡沫状物。

5 步骤 D

将 2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基氨基甲酸叔丁酯(10.6g, 24.6mmol)用 75mL 2M HCl 的乙醇溶液进行处理, 并在搅拌下加热回流反应混合物。1.5 小时后冷却反应混合物并过滤得到粘性固体。用乙醇和乙醚洗涤所得固体并真空干燥得到盐酸盐, 为浅棕色粉末。将该盐酸盐溶解到 50mL 水中并用 10% 氢氧化钠溶液处理得到其游离碱。浓缩水悬浮液至干, 并用氯仿处理残留物。过滤去除所得到的盐, 浓缩滤液得到 3.82g 的 1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺, 为褐色粉末。

15 MS 330 (M + H)⁺;

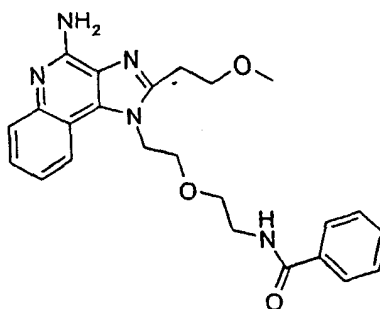
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H); 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H); 7.40 (m, 1 H); 7.25 (m, 1 H); 6.88 (br s, 2 H); 4.78 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H); 3.89 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H); 3.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H); 3.54 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H); 3.31 (s, 3 H); 3.23 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H); 2.88 (t, *J* = 5.3 Hz, 2 H).

20

实施例 4

N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)苯甲酰胺

25



30

在氮气气氛中将 1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(750mg, 2.28mmol)溶解到 35mL 的无水二氯甲烷中并冷却到 0°C。向搅拌下的溶液中加入三乙胺(0.35mL, 2.50mmol)和苯甲酰氯(260 μ L, 2.28mmol), 使反应混合物在 2.5 小时内加热到室温。加入饱和碳酸氢钠溶液(30mL)和二氯甲烷(30mL)使反应淬灭。并分离有机层, 用水和盐水洗涤有机相。用硫酸钠干燥并减压浓缩有机相得到褐色泡沫物。质谱分析表明除了期望的产品还存在一些双酰胺。褐色泡沫物用 1N 盐酸水溶液 (50mL) 在 100°C 下处理 5 小时, 高效液相色谱分析表明所有的双酰胺都转化成期望的产品。将反应混合物冷却到室温, 并用 10% 氢氧化钠处理直到 pH 约为 11, 用氯仿 (3 \times 30mL) 提取混合物, 用水和盐水洗涤提取的有机提取物, 并用硫酸钠干燥, 减压浓缩得到黄色固体, 通过柱层析(SiO₂, 5-10% 甲醇/氯仿)纯化得到 100mg N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)苯甲酰胺, 为白色粉末。熔点 184-187°C。

15

MS 434 (M + H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (m, 1 H); 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H); 7.76-7.74 (m, 2 H); 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H); 7.54-7.37 (m, 4 H); 7.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H); 6.48 (s, 2 H); 4.79-4.72 (m, 2 H); 3.91-3.84 (m, 2 H); 3.78 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H); 3.48 (t, *J* = 5.5 Hz, 2 H); 3.25 (s, 3 H); 3.20 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H);

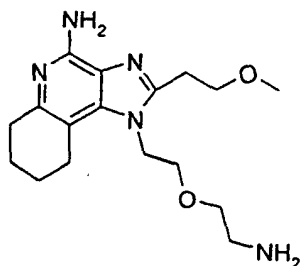
20

¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.7, 152.0, 151.9, 145.2, 134.8, 132.7, 131.4, 128.6, 127.4, 126.7, 121.4, 120.5, 115.1, 70.4, 69.4, 69.2, 58.4, 45.5, 27.6.

实施例 5

1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-2-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺

30



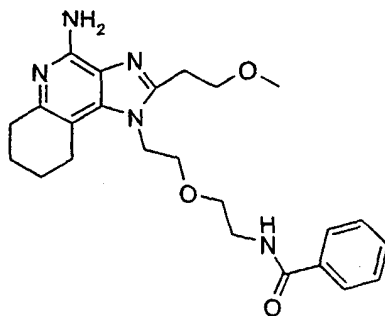
将 1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(10.0g, 27.3mmol)溶于 50mL 三氟乙酸中并用 PtO_2 (1.0g)处理。在氢气气氛中($3\text{Kg}/\text{cm}^2$)振荡反应混合物, 4 天后再加入 PtO_2 0.5g 并继续氢化 3 天。然后通过硅藻土垫过滤反应混合物, 减压浓缩得到棕色油状物。将所得的黄色油状物溶于 200mL 水中并通过加入 10%氢氧化钠溶液调到碱性($\text{pH}\sim 11$), 然后用氯仿(5 X 75mL)提取并用硫酸钠干燥合并的有机层, 浓缩后得到 5.17g 的 1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-2-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺为褐色固体。

MS 334 ($\text{M} + \text{H}$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.19 (s, 2 H); 4.49 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H); 3.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H); 3.71 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 3.36 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H); 3.51 (s, 3 H); 3.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H); 2.95 (m, 2 H); 2.82 (m, 2 H); 2.76 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H); 1.84 (m, 4 H), 1.47 (br s, 2 H).

实施例 6

N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)苯甲酰胺



在氮气气氛中将 1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-2-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (1.00g, 3.00mmol) 溶解到 30mL 的无水二氯甲烷中并冷却到 0°C 。向搅拌下的溶液中加入三乙胺 (0.84mL, 6.00mmol)和苯甲酰氯(348 μL , 3.00mmol), 使反应混合物加热到室温过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液(30mL)使反应淬灭。并分离有机层, 用水和盐水洗涤有机相。用硫酸钠干燥并减压浓缩有机相得到

黄色油。将油溶解于少量的热甲醇中，并用乙醚（50mL）处理，得到白色沉淀，过滤分离固体并真空干燥，得到 476 mg N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)苯甲酰胺，为白色粉末。熔点 141-143℃。

5

MS 438 (M + H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H); 7.78-7.76 (m, 2 H); 7.54-7.42 (m, 3 H); 5.68 (s, 2 H); 4.43 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H); 3.75-3.69 (m, 4 H); 3.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H); 3.37 (t, *J* = 5.5 Hz, 2 H); 3.24 (s, 3 H); 3.07 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H); 2.91 (m, 2 H); 2.63 (m, 2 H); 1.70 (m, 4 H);

10

¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.7, 151.3, 149.3, 146.2, 138.5, 134.8, 131.4, 128.6, 127.5, 124.9, 105.6, 70.5, 70.5, 69.3, 58.4, 44.6, 32.7, 27.6, 23.8, 23.0, 23.0.

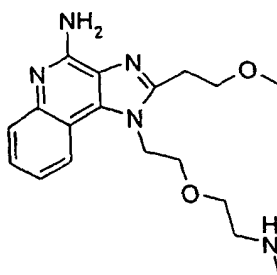
元素分析:理论值C₂₄H₃₁N₅O₃: %C, 65.88; %H, 7.14; %N, 16.01. 实测值: %C, 65.55; %H, 7.15; %N, 15.87.

15

实施例 7

2-(2-甲氧基乙基)-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺

20



步骤 A

25

在氮气气氛中,将氢氧化钠（60%油悬浮液, 9.1g, 228mmol）置于圆底烧瓶中,并用己烷（3×）洗涤,用 800mL 的无水 THF 处理干燥氢氧化钠,然后在 40 分钟内将 2-(2-叠氨基乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (41.9g, 182mmol)于 200mL 四氢呋喃的溶液加到搅拌下的氢氧化钠溶液中。添加完成后,继续搅拌反应 20 分钟,接着加入碘甲烷（13.6mL, 218mmol）。搅拌过夜,加入 300mL 饱和碳酸氢钠溶液使反应淬灭。

30

然后,用水 200mL 和 1L 乙醚处理反应混合物。分离有机相并用水和盐水洗涤有机相。用硫酸镁干燥并减压浓缩有机相得到 41.9g 的 2-(2-叠氨基乙氧基)乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯, 为黄色液体。

5 步骤 B

用 2.5g 的 10%钯/炭处理 2-(2-叠氨基乙氧基)乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(41.9g, 170mmol)于 600mL 甲醇的溶液并在氢气气氛中(3Kg/cm²)振荡 24 小时。通过硅藻土垫过滤溶液并浓缩得到 37.2g 2-(2-氨基乙氧基)乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯粗产物, 为浅黄色液体。

10

步骤 C

在氮气气氛中用三乙胺(43.1mL, 310mmol)和 2-(2-氨基乙氧基)乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(37.2g, 171mmol)处理搅拌下的 4-氯-3-硝基喹啉(32.3g, 155mmol)于 400mL 无水二氯甲烷的溶液。搅拌过夜, 用水(2 X 300mL)和盐水(300mL)洗涤反应混合物。用硫酸钠干燥并浓缩有机相得到棕色油状物。通过柱层析(SiO₂, 33%乙酸乙酯/己烷-67%乙酸乙酯/己烷)得到 46.7g 甲基(2-{2-[(3-硝基喹啉-4-基)氨基]乙氧基}乙基)氨基甲酸叔丁酯, 为黄色固体。

15

20 步骤 D

用 0.5g 的 5%钯/炭处理甲基(2-{2-[(3-硝基喹啉-4-基)氨基]乙氧基}乙基)氨基甲酸叔丁酯(6.56g, 16.8mmol)于 75mL 甲苯的溶液, 并在氢气气氛中(3Kg/cm²)振荡 24 小时。通过硅藻土垫过滤溶液并浓缩得到 6.8g 的 2-{2-[(3-氨基喹啉-4-基)氨基]乙氧基}乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯粗产物, 为橙色浆液。它不需进一步纯化即可使用。

25

步骤 E

将 2-{2-[(3-氨基喹啉-4-基)氨基]乙氧基}乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(6.05g, 16.8mmol)于 200mL 无水二氯甲烷的溶液冷却到 0℃, 并用三乙胺(2.40mL, 17.2mmol)处理。在 5 分钟内滴加入甲氧基丙酰氯

30

(1.72mL, 17.2mmol)。使反应混合物温热到室温并继续搅拌 3 小时。减压浓缩反应混合物得到橙色固体。将其溶于 200mL 乙醇中并加入 7.2mL 的三乙胺。加热回流反应混合物并在氮气气氛中搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩到干并用 300mL 的乙醚处理。过滤反应混合物并
5 减压浓缩滤液得到棕色固体。将所得固体溶于 300mL 二氯甲烷中并用水和盐水洗涤。用硫酸钠干燥有机层, 并减压浓缩得到棕色油状物。将该油状物溶于 100mL 热的甲醇中并用活性炭处理。过滤热溶液并浓缩得到 7.20g 的 2-{2-[2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯, 为黄色浆液。

10

步骤 F

用 MCPBA(77%, 4.32g, 19.3mmol)处理 2-{2-[2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(7.20g, 16.8mmol)于 200mL 二氯甲烷的溶液。搅拌 6 小时后用饱和碳酸
15 酸钠溶液处理反应混合物并分离各层。用水和盐水洗涤有机相。用硫酸钠干燥并浓缩有机相得到 7.05g 的 2-{2-[2-(2-甲氧基乙基)-5-氧化-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯, 为浅棕色固体。

20

步骤 G

将 2-{2-[2-(2-甲氧基乙基)-5-氧化-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(7.05g, 15.9mmol)于 100mL 的 1,2-二氯乙烷的溶液加热到 80°C 并用 5mL 浓氢氧化铵溶液处理。10 分钟内, 向快速搅拌下的溶液中加入固体对甲苯磺酰氯(3.33g, 17.5mmol)。再用
25 5mL 浓氢氧化铵溶液处理反应混合物然后密封在压力容器中, 加热持续 4 小时。然后冷却反应混合物并用 100mL 二氯甲烷处理。然后用水, 1%碳酸钠溶液(3X)和盐水洗涤反应混合物。用硫酸钠干燥有机层并浓缩得到 6.50g 的 2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯, 为棕色油状物。

30

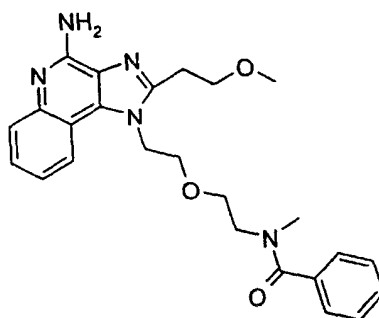
步骤 H

将 2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(6.50g, 14.7mmol)溶于 100mL 乙醇中并用 20mL 2M HCl 的乙醇溶液进行处理,和在搅拌下加热回流反应混合物。6 小时后冷却反应混合物并过滤得到粘性固体。用乙醇和乙醚洗涤所得固体并真空干燥得到盐酸盐,为浅棕色粉末。将该盐酸盐溶解到 50mL 水中并用 5mL 浓氢氧化铵处理得到其游离碱。用二氯甲烷(5 X 50mL)提取水悬浮液。用硫酸钠干燥合并的有机层,浓缩得到 3.93g 的 2-(2-甲氧基乙基)-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,为褐色粉末。MS 344(M+H)⁺。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H); 7.62 (dd, *J* = 1.0, 8.3 Hz, 1 H); 7.42 (ddd, *J* = 1.0, 7.1, 8.2 Hz, 1 H); 7.22 (ddd, *J* = 1.1, 7.1, 8.2 Hz, 1 H); 6.49 (s, 2 H); 4.75 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H); 3.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 4 H); 3.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H); 3.30 (s, 3 H); 3.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H); 2.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H); 2.12 (s, 3 H).

实施例 8

N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-N-甲基苯甲酰胺



在氮气气氛中将 2-(2-甲氧基乙基)-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(1.00g, 2.92mmol)溶解到 30mL 的无水二氯甲烷中并冷却到 0℃。然后向搅拌下的溶液中加入三乙胺(0.81mL, 5.81mmol)和苯甲酰氯(340μL, 2.92mmol),并使之温热到室

温过夜。通过加入饱和碳酸氢钠溶液（30mL）和二氯甲烷(30mL)使得反应混合物淬灭。并分离有机层，用水和盐水洗涤有机相，用硫酸钠干燥并减压浓缩。通过柱层析(SiO₂, 3%甲醇/用氢氧化铵水溶液饱和的氯仿)进一步纯化得到产物，为无色泡沫状物。用乙酸丙酯和己烷重结晶得到 540mg N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-N-甲基苯甲酰胺，为白色粉末。熔点 93.5-97.0℃。

MS 448 (M + H)⁺;

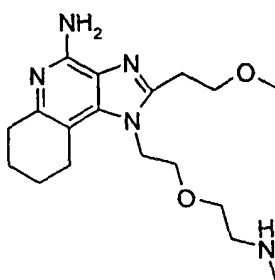
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 60 °C) δ 8.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H); 7.63 (dd, *J* = 0.9, 8.2 Hz, 1 H); 7.42-7.33 (m, 4 H); 7.23-7.19 (m, 3 H); 6.24 (s, 2 H); 4.74 (m, 2 H); 3.86 (m, 2 H); 3.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H); 3.51 (m, 2 H); 3.40 (m, 2 H); 3.29 (s, 3 H); 3.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H); 2.75 (br s, 3 H);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 60 °C) δ 152.0, 151.9, 145.3, 137.1, 132.8, 131.3, 129.4, 128.5, 127.0, 126.9, 126.8, 126.6, 121.4, 120.4, 115.3, 70.5, 69.5, 68.8, 58.4, 45.5, 27.8.

元素分析:理论值C₂₅H₂₉N₅O₃: %C, 67.09; %H, 6.53; %N, 15.65. 实测值: %C, 67.08; %H, 6.56; %N, 15.58

实施例 9

2-(2-甲氧基乙基)-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙基}-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



将 2-(2-甲氧基乙基)-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(4.22g, 12.3mmol)溶于 25mL 三氟乙酸中并用 PtO₂(0.5g)处理。在氢气气氛中(3Kg/cm²)振荡反应混合物, 4 天后再加入 PtO₂ 0.5g 并继续氢化 3 天。然后通过硅藻土垫过滤反应混合物, 减压浓缩得到黄色油状物。将所得的黄色油状物溶于 50mL 水中, 并用 50mL 氯仿

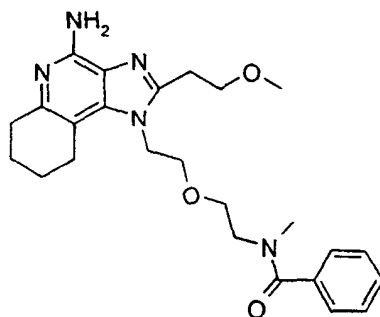
萃取，分离有机相并废弃。水相通过加入 10%氢氧化钠溶液调到碱性 (pH~12)，然后用氯仿(6 X 50mL)提取并用硫酸钠干燥合并的有机层，浓缩后得到棕色油状物，将该油状物溶于 100mL 热的甲醇中并用 1g 活性炭处理。通过硅藻土过滤热溶液并浓缩至干，通过乙醚将粘性固体浓缩数次，得到 3.19g 的 2-(2-甲氧基乙基)-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙基}-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，为灰白色粉末。

MS 348 (M + H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.84 (s, 2 H); 4.48 (t, J = 5.7 Hz, 2 H); 3.84 (t, J = 6.7 Hz, 2 H); 3.70 (t, J = 5.7 Hz, 2 H); 3.46 (t, J = 5.1 Hz, 2 H); 3.36 (s, 3 H); 3.14 (t, J = 6.7 Hz, 2 H); 2.96 (m, 2 H); 2.83 (m, 2 H); 2.65 (t, J = 5.1 Hz, 2 H); 2.36 (s, 3 H); 1.85 (m, 4 H).

实施例 10

N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-N-甲基苯甲酰胺



在氮气气氛中将 2-(2-甲氧基乙基)-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙基}-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(750mg, 2.16mmol)溶解到 20mL 的无水二氯甲烷中并冷却到 0℃。向搅拌下的溶液中加入三乙胺 (0.60mL, 4.32mmol)和苯甲酰氯(250 μ L, 2.16mmol),将反应混合物加热到室温过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液(30mL)和二氯甲烷(30mL)使反应淬灭。并分离有机层，用水 (3X) 和盐水洗涤有机相，用硫酸钠干燥并减压浓缩。通过柱层析(SiO₂, 3%甲醇/用氢氧化铵水溶液饱和的氯仿)进一步纯化得到产物，为无色泡沫状物。从异丙醇中浓缩泡沫状物，得到浆液，将其放置固化，固体真空干燥得到 408mg N-(2-{2-[4-氨基-

2-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-N-甲基苯甲酰胺, 为灰白色的粉末。

m.p 83.0-87.0 °C ;

MS 452 (M + H)⁺;

5

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 60 °C) δ 7.37 (m, 3 H); 7.23 (m, 2 H); 5.46 (s, 2 H); 4.43(m, 2 H); 3.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H); 3.68 (m, 2 H); 3.50 (m, 2 H); 3.42 (m, 2 H); 3.27 (s, 3 H); 3.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H); 2.92 (m, 2 H); 2.80 (s, 3 H); 2.65 (m, 2 H); 1.74 (m, 4 H);

10

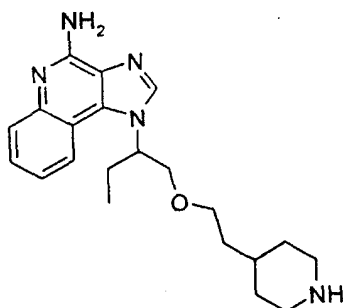
¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 60 °C) δ 150.5, 148.5, 145.8, 137.9, 136.4, 128.7, 127.8, 126.3, 124.5, 105.1, 70.1, 69.8, 68.0, 57.7, 44.0, 32.1, 27.1, 23.2, 22.4, 22.4

元素分析:理论值C₂₅H₃₃N₅O₃•0.30 C₃H₈O: %C, 66.24; %H, 7.60; %N, 14.91. 实测值: %C, 65.86; %H, 7.81; %N, 15.10. \}

实施例 11

15

1-{1-[(2-哌啶-4-基乙氧基)甲基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



20

步骤 A

使用实施例 1 步骤 A 的一般方法, 经 4-哌啶乙醇 (10g, 77.4mmol) 和一缩二碳酸二叔丁酯 (17.7g, 81.3mmol) 反应, 得到 13.1g 4-(2-羟基乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, 为澄清油状物。

25

步骤 B

将碘 (7.97g) 分三份加到咪唑 (3.89g, 57.1mmol) 和三苯基膦 (14.98g, 57.1mmol) 的二氯甲烷 (350mL) 溶液中, 5 分钟后, 加入步骤 A 得到产物的二氯甲烷 (70mL) 溶液, 在室温下搅拌反应混

30

合物过夜，然后加入更多的碘（7.97g），并在室温下搅拌 1 小时，用饱和硫代硫酸钠(2X)和盐水洗涤反应混合物，硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得到油状残留物。所得残留物通过柱层析纯化(用 20%乙酸乙酯/己烷洗脱)得到 15.52g 的 4-(2-碘代乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯，为浅黄色油状物。

步骤 C

在氮气气氛中，将 2-(1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁-1-醇(6.5g, 26.9mmol)分三份加到氢化钠(1.4g, 60%, 35.0mmol)的无水 N,N-二甲

10 基甲酰胺悬浮液中。搅拌反应 45 分钟直到气体不再产生。在 15 分钟内滴加入 4-(2-碘乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(10.05g, 29.6mmol)。在室温下搅拌反应混合物 2.5 小时，然后加热到 100℃并搅拌过夜。HPLC 分析表明反应完成约 35%。加入饱和氯化铵溶液,搅拌所得反应混合物 20 分钟，然后用乙酸乙酯(2X)提取。用水(2X)和盐水洗涤乙酸乙酯提取物，用硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得到棕色油状物。所得油状物通过柱层析纯化(顺序用 30%乙酸乙酯/己烷, 50%乙酸乙酯/己烷和乙酸乙酯洗脱硅胶)得到 2.2g 的 4-{2-[2-(1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁氧基]乙基}哌啶-1-羧酸叔丁酯。

20 步骤 D

使用实施例 1 的步骤 H 的一般方法，将步骤 C 的物质氧化，得到 4-{2-[2-(5-氧化-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁氧基]乙基}哌啶-1-羧酸叔丁酯油状物。

25 步骤 E

将氢氧化铵溶液(20mL)加到步骤 D 产物的二氯甲烷(20mL)溶液中，在 5 分钟内加入甲苯磺酰氯(0.99g, 5.2mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液。搅拌所得的两相的反应混合物过夜，用氯仿和饱和碳酸氢钠溶液稀释反应混合物。分离各层。有机层用硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得到棕色玻璃状物。通过柱层析(先用 50%乙酸乙酯/己烷再用乙酸乙

30

酯洗脱硅胶)纯化该物质, 得到 1.0g 的 4-{2-[2-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁氧基]乙基}哌啶-1-羧酸叔丁酯, 为浅黄色玻璃样泡沫状物。

5 步骤 F

在氮气气氛中, 混合 4-{2-[2-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁氧基]乙基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.00g, 2.1mmol)和 2N 氢氯酸乙醇溶液(10mL, 20mmol)并在室温搅拌所得溶液 14 小时。真空除去溶剂, 将得到的褐色固体溶于水中。加入饱和碳酸钠水溶液直到 pH 为 10。用二氯甲烷(3X)提取后, 合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥(硫酸钠), 过滤并真空除去绝大多数溶剂。加入己烷得到沉淀。真空过滤得到 0.5g 的 1-{1-[(2-哌啶-4-基乙氧基)甲基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺, 为褐色粉末。

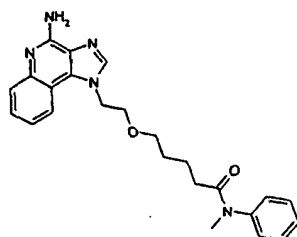
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.34 (bs, 1H), 8.19 (d, J = 8.49Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.31, 1.13Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.5-3.3 (m, 2H), 2.8-2.64 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.8-1.63 (bs, 1H), 1.37-1.0 (m, 5H), 0.95-0.7 (m, 5H);

¹³C-NMR (75MHz, DMSO-d₆): δ 152.8, 145.8, 140.6, 133.0, 127.8, 127.0, 126.9, 121.3, 121.0, 115.5, 71.8, 68.1, 58.4, 46.1, 36.3, 33.1, 32.7, 24.5, 9.9;

MS (CI) m/e 368.2459 (368.2450 为 C₂₁H₃₀N₅O 理论值).

实施例 12

5-[2-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]-N-甲基-N-苯基戊酰胺



30

使用实施例 11 步骤 C 和 D 的一般方法，将 2-(1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙醇 (0.63g, 2.9mmol) 和 5-溴-N-甲基-N-苯基戊酰胺 (1.3g, 4.8mmol) 混合，得到 0.24g 5-[2-(5-氧化-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]-N-甲基-N-苯基戊酰胺的澄清油状物。将所得 N-氧化物产物溶于二氯甲烷中，并逐滴加入三氯乙酰基异氰酸酯 (0.11ml)，将反应混合物在室温下搅拌 2 小时，然后真空除去溶剂。将得到的油溶解于甲醇中，并缓慢加入甲醇钠 (0.2mL, 25 重量%于甲醇中)，将反应混合物放置过夜，然后真空浓缩。用闪式柱层析 (硅胶, 9: 1 的乙酸乙酯\甲醇) 纯化，得到 24mg 5-[2-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]-N-甲基-N-苯基戊酰胺，为白色固体。

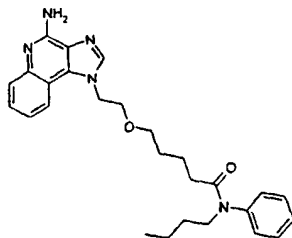
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.52 (dt, $J=7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 4H), 7.12 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 5.55 (宽 s, 2H), 4.65 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.40 (m, 2H);

IR (KBr) 3429, 3104, 2946, 2877, 1646, 1595, 1584, 1532, 1496, 1482, 1398, 1360, 1254, 1121, 749, 705 cm^{-1} ;

MS (EI) m/e 417.2160 (417.2165 为 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ 理论值).

实施例 13

5-[2-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙氧基]-N-丁基-N-苯基戊酰胺



25

使用实施例 12 的一般方法，将 2-(1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙醇和 5-溴-N-丁基-N-苯基戊酰胺混合，用闪式柱层析 (硅胶, 98: 2 的乙酸乙酯\甲醇) 纯化，得到 5-[2-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)

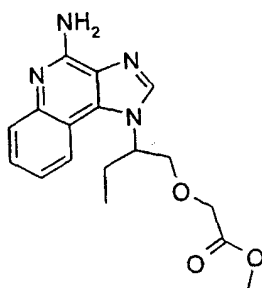
30

乙氧基]-N-丁基-N-苯基戊酰胺，为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.54 (dt, $J=7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 4H), 7.10 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.20 (宽 s, 2H), 4.66 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.96 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.56-1.25 (m, 8H), 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H);
MS (EI) m/e 459.2631 (459.2634为 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$ 理论值).

实施例 14

[2-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁氧基]乙酸甲酯



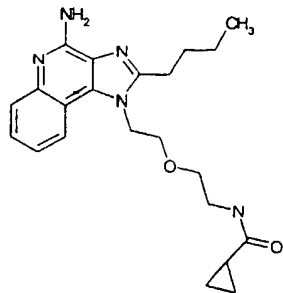
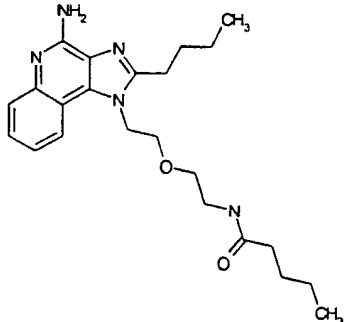
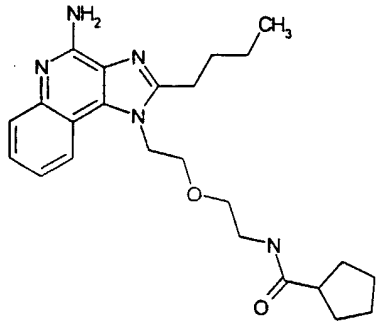
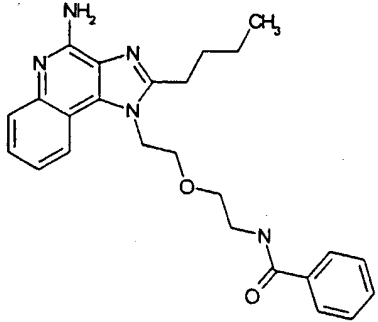
将 2-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁-1-醇 (25mg, 0.0975mmol) 置于 2 打兰(7.4mL)小瓶中, 并加入氢化钠 (5mg, 60% 悬浮于矿物油, 0.117mmol) 和 N,N -二甲基甲酰胺 (1mL)。小瓶在室温下在超声振动器中放置 15 分钟, 使形成醇盐。再加入溴代乙酸甲酯 (11 μL , 0.117mmol), 再将反应混合物在室温下超声振动 1.5 小时, 用 LC / MS 分析反应混合物确认所期望产物的形成。用方法 A 以半制备性 HPLC 纯化反应混合物, 质量测量 (Da): 理论质量=328.1535, 测定质量=328.1534。

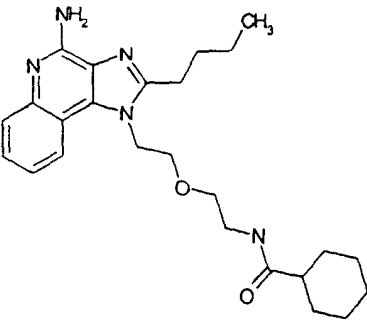
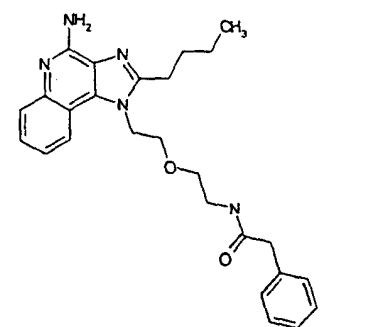
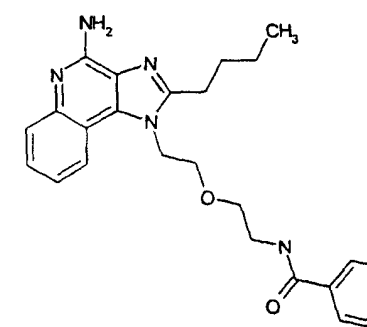
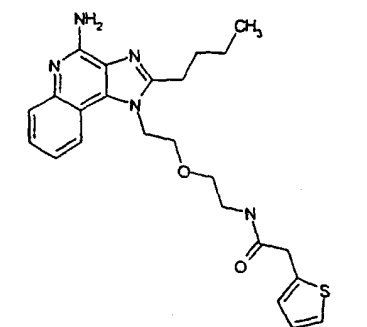
实施例 15-34

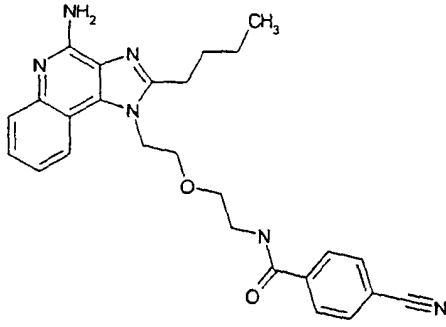
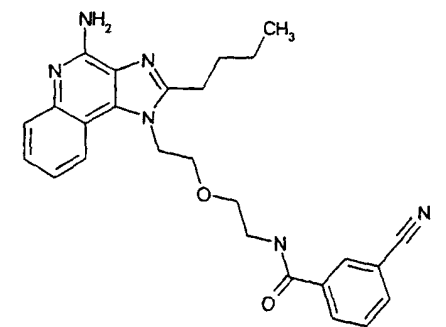
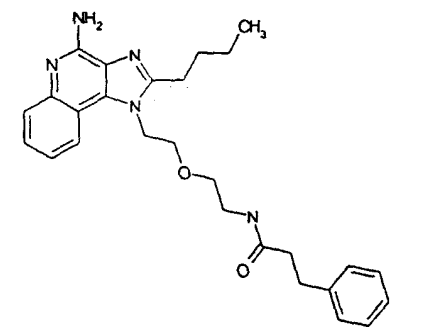
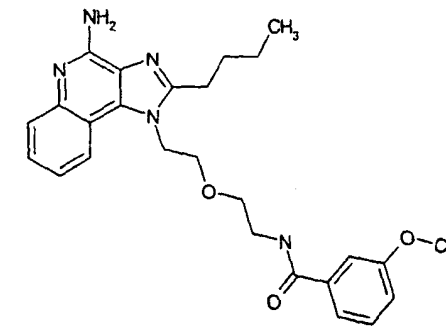
采用下述的一般方法, 根据前面反应流程 II 步骤(7)的合成方法, 可以制备下表所列的化合物。

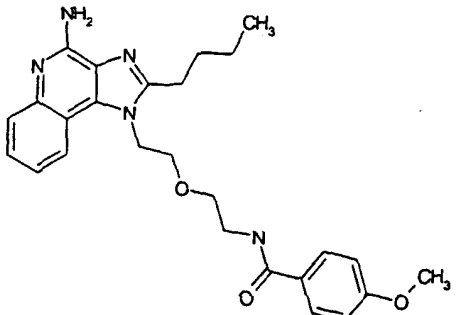
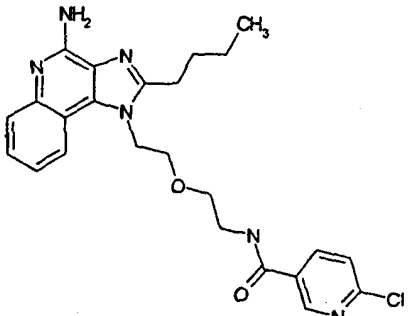
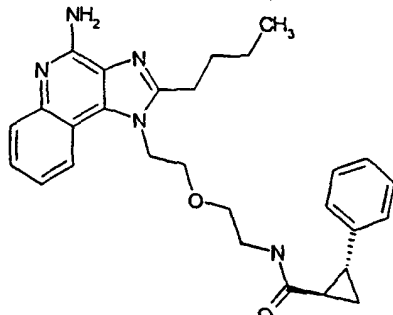
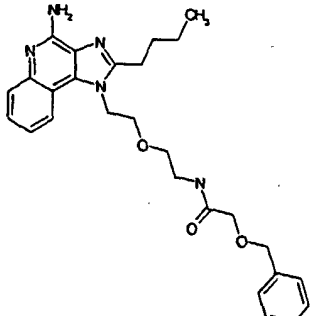
将酰氯 (84 μmol) 加到含有 1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(25mg, 77 μmol)的二氯甲烷(5mL)溶液的试管

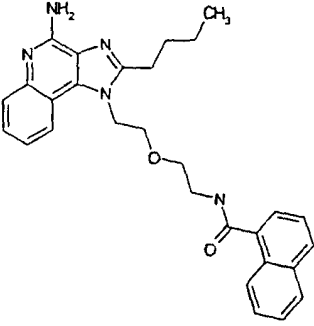
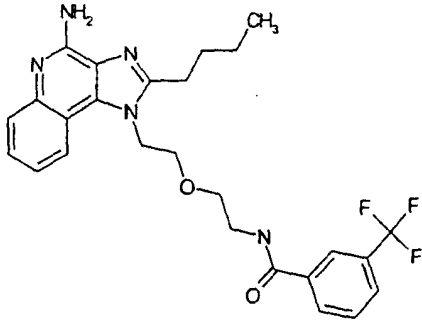
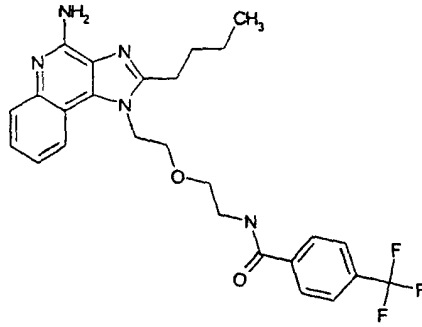
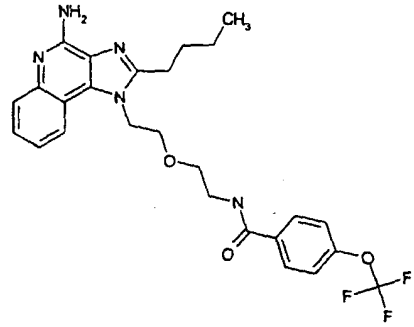
中。给试管加塞,然后在室温下在振动器中放置 20 小时。通过真空离心除去溶剂。采用上述的方法 B 通过半制备 HPLC 纯化残留物。下表中列出了游离碱的结构和所观测到的精确质量(M+H)。

实施例号	游离碱结构	精确质量 (测量值)
15		396.2404
16		412.2717
17		424.2717
18		432.2407

实施例号	游离碱结构	精确质量 (测量值)
19	 <chem>CCCCN1C2=NC=CC=C2N1C3=CC=CC=C3N3C(CCCOCCN(C3)CCCC4)C4</chem>	438.2748
20	 <chem>CCCCN1C2=NC=CC=C2N1C3=CC=CC=C3N3C(CCCOCCN(C3)CC4)C4</chem>	446.2560
21	 <chem>CCCCN1C2=NC=CC=C2N1C3=CC=CC=C3N3C(CCCOCCN(C3)C4=CC=C(C=C4)F)C4</chem>	450.2318
22	 <chem>CCCCN1C2=NC=CC=C2N1C3=CC=CC=C3N3C(CCCOCCN(C3)CC4=CSC=C4)C4</chem>	452.2116

实施例号	游离碱结构	精确质量 (测量值)
23		457.2369
24		457.2333
25		460.2693
26		462.2529

实施例号	游离碱结构	精确质量 (测量值)
27		462.2502
28		467.1952
29		472.2708
30		476.2659

实施例号	游离碱结构	精确质量 (测量值)
31		482.2568
32		500.2246
33		500.2252
34		516.2217

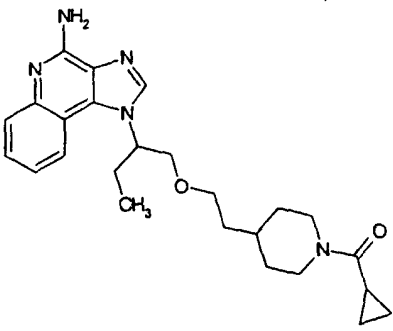
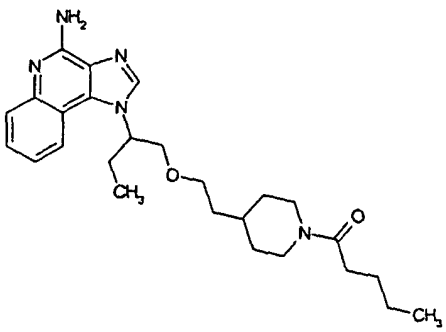
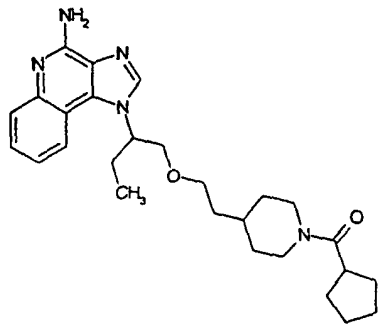
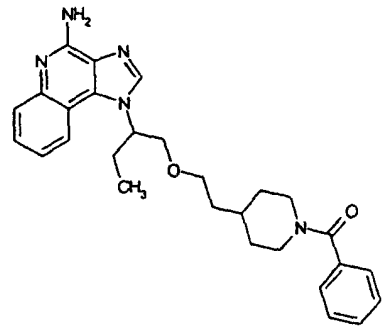
实施例 35-51

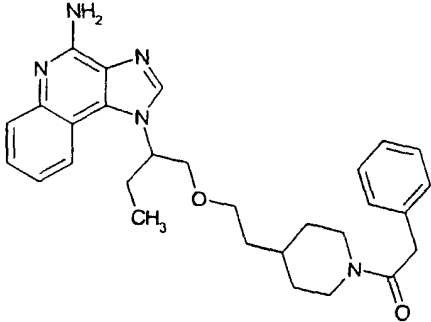
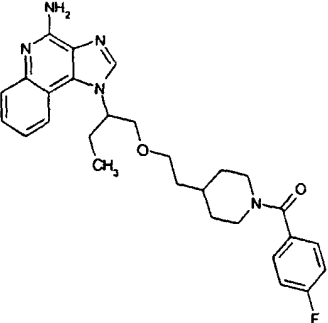
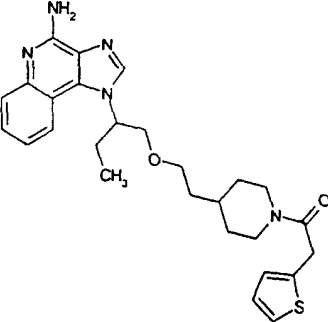
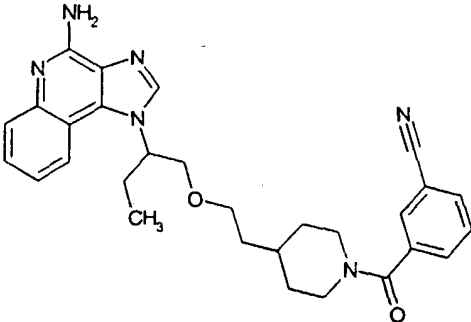
采用下述的一般方法,根据前面反应流程 II 步骤(7)的合成方法,可以制备下表所列的化合物。

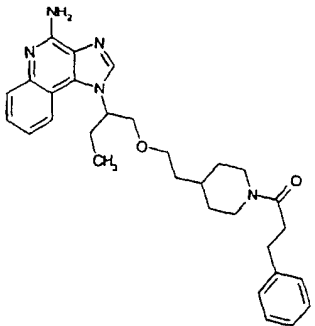
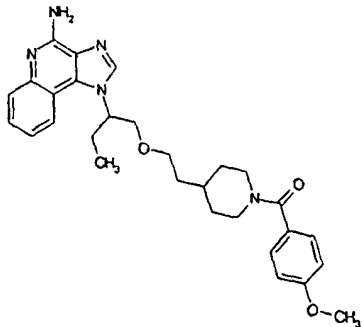
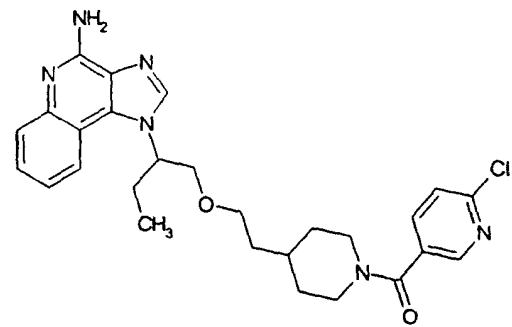
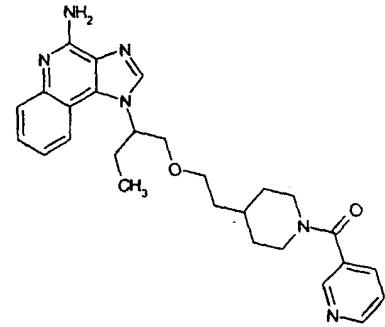
5

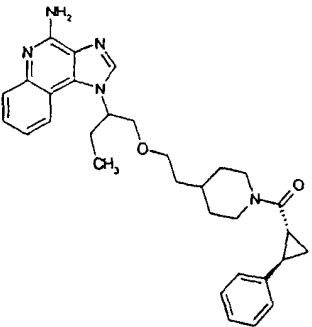
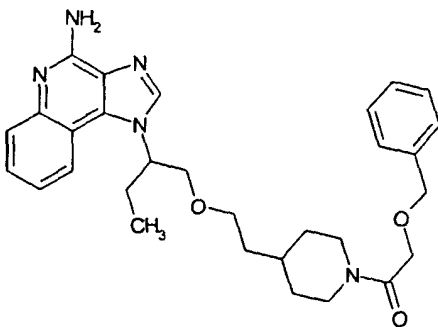
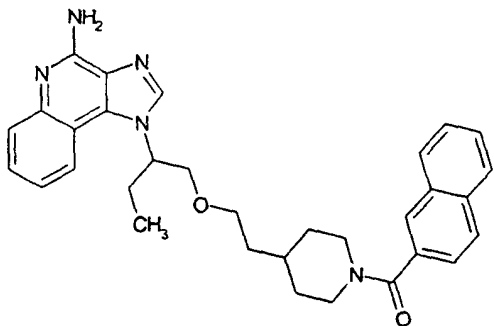
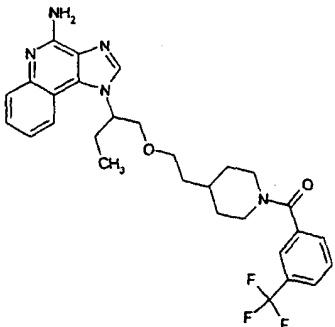
将酰氯 (1.1 当量) 加到含有 1-{1-[(2-哌啶-4-基乙氧基)甲基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(25mg)的二氯甲烷(5mL)溶液的试管中。给试管加塞,然后在室温下在振动器中放置 20 小时。通过真空离心除去溶剂。采用上述的方法 B 通过半制备 HPLC 纯化残留物。下表中列出了游离碱的结构和所观测到的精确质量(M+H)。

10

实施例号	游离碱结构	精确质量 (测量值)
35		436.2683
36		452.3014
37		464.3045
38		472.2717

实施例号	游离碱结构	精确质量 (测量值)
39		486.2878
40		490.2592
41		492.2419
42		497.2682

实施例号	游离碱结构	精确质量 (测量值)
43		500.3022
44		502.2824
45		507.2281
46		473.2686

实施例号	游离碱结构	精确质量 (测量值)
47		512.3038
48		516.2965
49		522.2836
50		540.2534

5

实施例号	游离碱结构	精确质量 (测量值)
51		556.2521

10

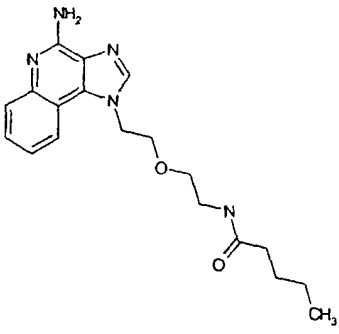
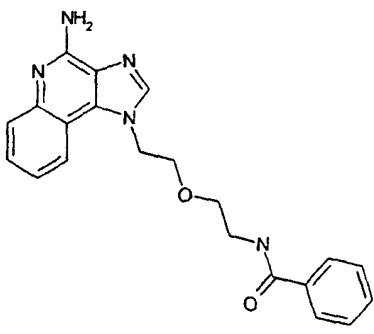
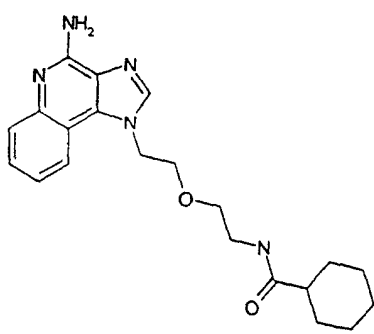
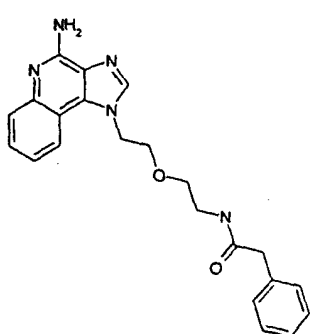
实施例 52-66

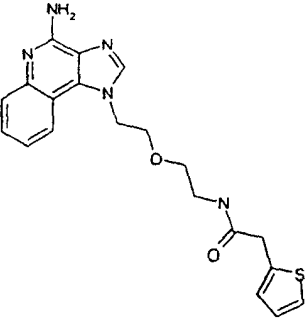
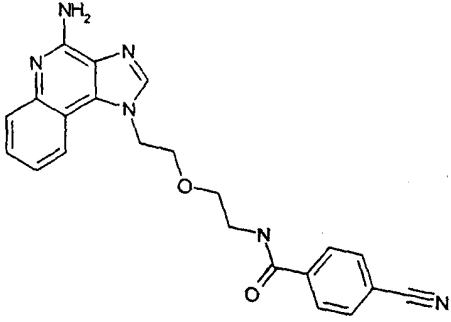
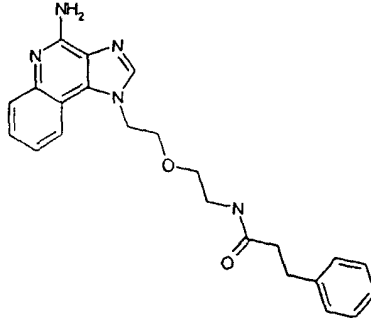
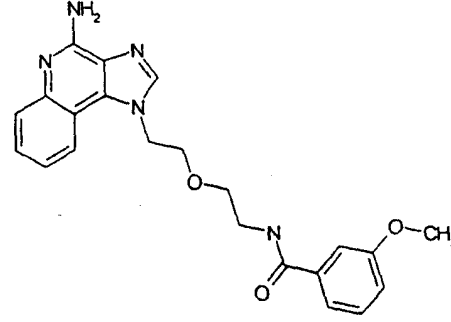
采用下述的一般方法,根据前面反应流程 II 步骤(7)的合成方法,可以制备下表所列的化合物。

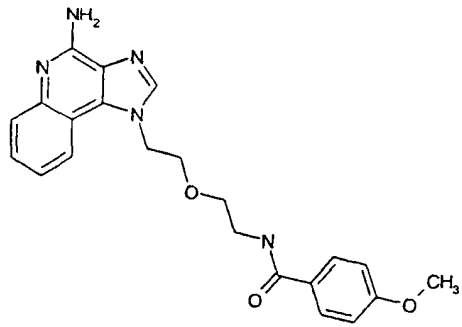
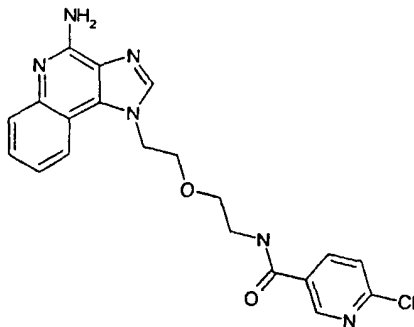
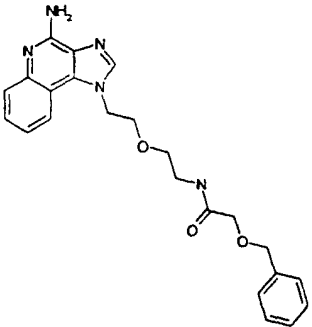
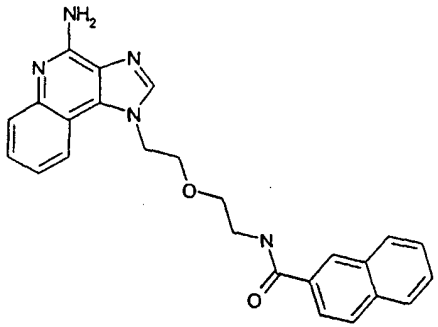
15

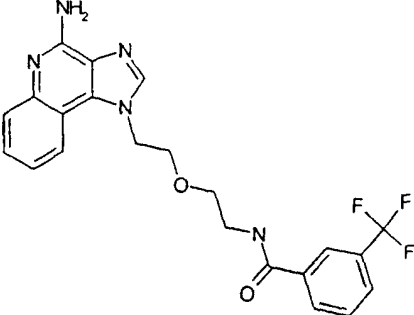
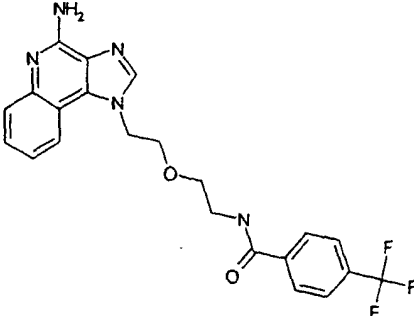
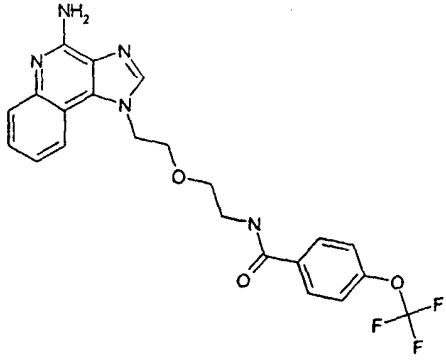
在试管中混合 1-[1-(2-氨基乙氧基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (20mg) 和 1-甲基-2-吡咯烷酮 (5mL), 并在加热下超声处理, 得到溶液。将酰氯 (1.1 当量) 加入。给试管加塞, 然后在室温下在振荡器中放置 20 小时。通过真空离心除去溶剂。采用上述的方法 B 通过半制备 HPLC 纯化残留物。下表中列出了游离碱的结构和所观测到的精确质量(M+H)。

20

实施例号	游离碱结构	精确质量 (测量值)
52	 <chem>CCCC(=O)NCCOCc1nc2c(nc1)nc2N</chem>	356.2093
53	 <chem>O=C(c1ccccc1)NCCOCc1nc2c(nc1)nc2N</chem>	376.1783
54	 <chem>O=C1CCCCC1NCCOCc1nc2c(nc1)nc2N</chem>	382.2260
55	 <chem>O=C(c1ccccc1)NCCOCc1nc2c(nc1)nc2N</chem>	390.1949

实施例号	游离碱结构	精确质量 (测量值)
56	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1)CCOC(=O)CCc3sccc3</chem>	396.1503
57	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1)CCOC(=O)CCc3ccc(C#N)cc3</chem>	401.1707
58	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1)CCOC(=O)CCc3ccccc3</chem>	404.2105
59	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1)CCOC(=O)CCc3ccc(OC)cc3</chem>	406.1855

实施例号	游离碱结构	精确质量 (测量值)
60	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCOCCNC(=O)c3ccc(OC)cc3</chem>	406.1861
61	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCOCCNC(=O)c3cc(Cl)ncn3</chem>	411.1320
62	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCOCCNC(=O)COc3ccccc3</chem>	420.2047
63	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1CCOCCNC(=O)c3cccc4ccccc34</chem>	426.1912

实施例号	游离碱结构	精确质量 (测量值)
64		444.1628
65		444.1655
66		460.1608

在人细胞中的细胞因子诱导作用

采用体外人血细胞体系来评估细胞因子诱导作用。如 Testerman 等在“Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609”, *Journal of Leukocyte Biology*, 58, 365-372(1995年9月)中所述, 活性是建立在对分泌到培养基中的干扰素(α)和肿瘤坏死因子(α)(分别为 IFN 和 TNF)进行测量的基础上的。

培养用的血液细胞培养物

通过静脉穿刺将从健康人捐献者获得的全血收集于 EDTA vacutainer 管中, 采用 Histopaque®-1077 通过密度梯度离心从全血中分离周围血单核细胞(PBMC)。用 Hank 氏平衡盐溶液洗涤 PBMC 两次, 然后以 $3-4 \times 10^6$ 细胞/mL 悬浮在 RPMI 完全培养基中。将 PBMC 悬浮液加到放置了等体积含试验化合物的 RPMI 完全培养基的 48 孔平底无菌组织培养板中(Costar, Cambridge, MA 或 Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ)。

化合物制备物

将化合物溶解到二甲基亚砜(DMSO)中。在向培养孔中加样时 DMSO 的浓度不得超过 1% 最终浓度。

培养

将试验化合物的溶液加到含 RPMI 完全培养基的孔 1 中, 然后在各孔中制备系列稀释的稀释液。随后, 向各孔中加入等体积的 PBMC 悬浮液, 使得试验化合物的浓度在所需的范围。最终 PBMC 悬浮液的浓度在 $1.5-2 \times 10^6$ 细胞/mL。用无菌塑料盖子盖上培养板, 轻轻混匀, 然后在 37°C 在 5% 二氧化碳气氛中培养 18-24 小时。

分离

培养后, 在 4°C 以 1000rpm ($\sim 200 \times g$) 离心培养 5-10 分钟, 用

无菌聚丙烯吸量管移去无细胞存在的培养液上清液并转移到无菌聚丙烯管中。在分析前样品保持在-30℃到-70℃。通过 ELISA 对样品进行干扰素(α)和肿瘤坏死因子(α)分析。

5 通过 ELISA 对样品进行干扰素(α)和肿瘤坏死因子(α)分析

采用 Human Multi-Species 试剂盒(PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ)通过 ELISA 测定干扰素(α)浓度。测定结果以 pg/mL 表示。

10 采用 ELISA 试剂盒(Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis, MN; 或 Pharmingen, San Diego, CA)测定肿瘤坏死因子(α) (TNF) 浓度。测定结果以 pg/mL 表示。

15 下表列出了各个化合物可诱导干扰素和肿瘤坏死因子的最低浓度。A “*” 表示在任何试验化合物浓度下均未观察到诱导作用产生；通常最高试验浓度是 10 或 30 μ M。

在人细胞中细胞因子诱导作用		
实施例号	最低有效浓度 (μM)	
	干扰素	肿瘤坏死因子
12	3.33	*
13	10	*
14	0.37	*
15	0.1	1
16	0.1	1
17	1	1
18	1	10
19	1	10
20	0.1	10
21	1	10
22	0.1	10
23	1	10
24	1	10
25	1	10
26	1	10
27	1	10
28	1	10
29	1	10
30	1	10
31	*	10
32	*	10
33	*	10
34	*	10
35	0.1	1
36	1	1
37	1	1
38	1	10
39	1	10
40	1	1
41	0.1	1
42	1	1
43	1	10
44	1	1
45	0.1	1
46	0.1	1
47	1	*
48	0.1	10
49	1	10
50	1	1
51	10	10
52	10	10

在人细胞中细胞因子诱导作用		
实施例号	最低有效浓度 (μM)	
	干扰素	肿瘤坏死因子
53	10	10
54	10	10
55	1	10
56	1	10
57	10	*
58	10	10
59	10	10
60	10	10
61	10	10
62	1	10
63	*	10
64	10	*
65	*	*
66	*	*