

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/437

A61P 31/12 A61P 35/00

C07D471/04

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00808437.8

[43]公开日 2002年6月12日

[11]公开号 CN 1353609A

[22]申请日 2000.6.8 [21]申请号 00808437.8

[30]优先权

[32]1999.6.10 [33]US [31]60/138,365

[32]2000.6.7 [33]US [31]09/589,580

[86]国际申请 PCT/US00/15702 2000.6.8

[87]国际公布 WO00/76505 英 2000.12.21

[85]进入国家阶段日期 2001.12.3

[71]申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72]发明人 P·L·科尔曼 S·L·克鲁克斯

K·J·林德斯特伦 B·A·梅里尔

M·J·赖斯

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 徐 迅

权利要求书 28 页 说明书 123 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 酰胺取代的咪唑并噻啉

[57]摘要

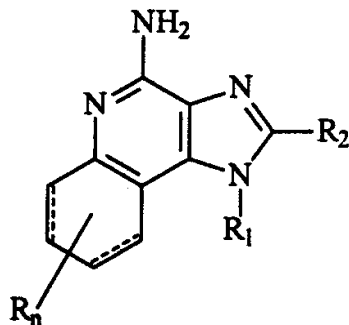
1 位含有酰胺官能团的咪唑并噻啉和四氢咪唑并噻啉化合物可用作免疫应答反应的调节剂。本发明的化合物和组合物可诱导各种细胞因子的生物合成,可用于治疗包括病毒疾病和肿瘤疾病在内的各种病情。

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

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

1. 一种药物组合物，它包含治疗有效量的式(I)化合物：



(I)

5

其中

R_1 是-烷基-NR₃-CO-R₄ 或-链烯基-NR₃-CO-R₄，其中 R₄ 是芳基、杂芳基、烷基或链烯基，它们每一个可以是未取代的或被选自下列的一个或多个取代基取代：

-烷基；

10

-链烯基；

-炔基；

-(烷基)₀₋₁-芳基；

-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基)；

-(烷基)₀₋₁-杂芳基；

15

-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基)；

-O-烷基；

-O-(烷基)₀₋₁-芳基；

-O-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基)；

-O-(烷基)₀₋₁-杂芳基；

20

-O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基)；

-CO-芳基；

-CO-(取代的芳基)；

-CO-杂芳基；

-CO-(取代的杂芳基)；

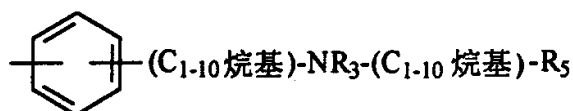
25

-COOH；

-CO-O-烷基；

-CO-烷基；

- S(O)₀₋₂-烷基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
 5 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
 -P(O)(OR₃)₂;
 -NR₃-CO-O-烷基;
 -N₃;
 -卤素;
 10 -NO₂;
 -CN;
 -卤烷基;
 -O-卤烷基;
 -CO-卤烷基;
 15 -OH;
 -SH; 以及在烷基, 链烯基, 或杂环基的情况下, 氧代;
 或 R₄ 是



- 其中 R₅ 是芳基、(取代的芳基)、杂芳基、(取代的杂芳基)、杂环基或(取代的杂
 20 环基)基团;
 R₂ 选自下列:
 -氢;
 -烷基;
 -链烯基;
 25 -芳基;
 -(取代的芳基);
 -杂芳基;
 -(取代的杂芳基);
 -杂环基;
 30 -(取代的杂环基);
 -烷基-O-烷基;

-烷基-O-链烯基；和

-被选自下列的一个或多个取代基取代的烷基或链烯基：

-OH；

-卤素；

5

-N(R₃)₂；

-CO-N(R₃)₂；

-CO-C₁₋₁₀ 烷基；

-CO-O-C₁₋₁₀ 烷基；

-N₃；

10

-芳基；

-(取代的芳基)；

-杂芳基；

-(取代的杂芳基)；

-杂环基；

15

-(取代的杂环基)；

-CO-芳基；和

-CO-杂芳基；

每个 R₃ 独立选自：氢、C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基、C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基)、C₁₋₁₀ 烷基-芳基、C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)和 C₁₋₁₀ 烷基；

20

n 是 0-4；

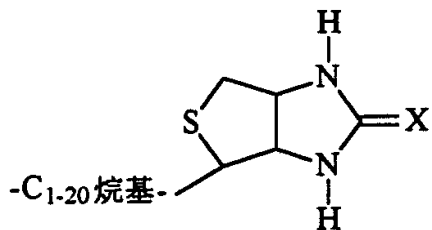
每个 R 独立选自：C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、卤素和三氟甲基，或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R₂ 是氢。

3. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R₂ 选自氢、烷基、烷基-O-烷基、(烷基)₀₋₁

25 芳基和(烷基)₀₋₁-(取代的芳基)。

4. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R₄ 是



其中 X 是 O、S 或 NH。

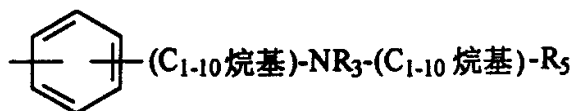
5. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R₄ 是芳基或杂芳基，它可以是未取代

的或被选自下列的一个或多个取代基取代：

- 烷基；
- 链烯基；
- 炔基；
- 5 -(烷基)₀₋₁-芳基；
- (烷基)₀₋₁-(取代的芳基)；
- (烷基)₀₋₁-杂芳基；
- (烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基)；
- O-烷基；
- 10 -O-(烷基)₀₋₁-芳基；
- O-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基)；
- O-(烷基)₀₋₁-杂芳基；
- O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基)；
- CO-芳基；
- 15 -CO-(取代的芳基)；
- CO-杂芳基；
- CO-(取代的杂芳基)；
- COOH；
- CO-O-烷基；
- 20 -CO-烷基；
- S(O)₀₋₂-烷基；
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基；
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基)；
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基；
- 25 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基)；
- NR₃-CO-O-烷基；
- P(O)(OR₃)₂；
- N₃；
- 卤素；
- 30 -NO₂；
- CN；
- 卤烷基；

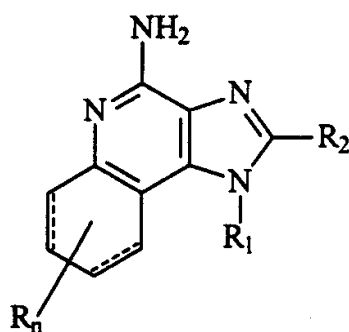
- O-卤烷基;
- CO-卤烷基;
- OH; 和
- SH。

5 6. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其中 R_4 是



7. 根据权利要求 6 所述的组合物, 其中 R_5 是 4-吡啶基。

8. 一种药物组合物, 它包含治疗有效量的式(Ia)化合物



(Ia)

10

其中

R_1 是-烷基-NR₃-CO-R₄ 或-链烯基-NR₃-CO-R₄, 其中 R_4 是芳基、杂芳基、烷基或链烯基, 它们每一个可以是未取代的或被选自下列的一个或多个取代基取代:

-杂环基;

15

-(取代的杂环基);

-(烷基)₀₋₁ 杂环基;

-(烷基)₀₋₁(取代的杂环基);

-O-(烷基)₀₋₁ 杂环基;

-O-(烷基)₀₋₁(取代的杂环基);

20

-S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁ 杂环基; 和

-S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁(取代的杂环基);

R_2 选自下列:

-氢;

-烷基;

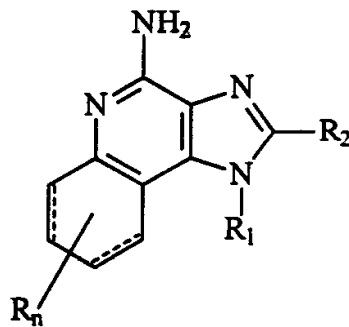
25

-链烯基;

-芳基;

- (取代的芳基);
 - 杂芳基;
 - (取代的杂芳基);
 - 杂环基;
 - 5 -(取代的杂环基);
 - 烷基-O-烷基;
 - 烷基-O-链烯基; 和
 - 被选自下列的一个或多个取代基取代的烷基或链烯基:
 - OH;
 - 10 -卤素;
 - N(R₃)₂;
 - CO-N(R₃)₂;
 - CO-C₁₋₁₀ 烷基;
 - CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;
 - 15 -N₃;
 - 芳基;
 - (取代的芳基);
 - 杂芳基;
 - (取代的杂芳基);
 - 20 -杂环基;
 - (取代的杂环基);
 - CO-芳基; 和
 - CO-杂芳基;
- 每个 R₃ 独立选自: 氢、C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基、C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基)、C₁₋₁₀ 烷
- 25 基-芳基、C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)和 C₁₋₁₀ 烷基;
- n 是 0-4;
- 每个 R 独立选自: C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、卤素和三氟甲基, 或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

9. 一种药物组合物，它包含治疗有效量的式(Ib)化合物：

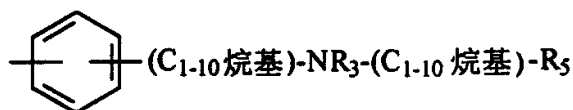


(Ib)

其中

- 5 R_1 是-烷基-NR₃-CO-R₄ 或-链烯基-NR₃-CO-R₄，其中 R₄ 是杂环基，它可以是未取代的或被选自下列的一个或多个取代基取代：
- 烷基；
 - 链烯基；
 - 炔基；
 - 10 -(烷基)₀₋₁-芳基；
 - (烷基)₀₋₁-(取代的芳基)；
 - (烷基)₀₋₁-杂环基；
 - (烷基)₀₋₁-(取代的杂环基)；
 - (烷基)₀₋₁-杂芳基；
 - 15 -(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基)；
 - O-烷基；
 - O-(烷基)₀₋₁-芳基；
 - O-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基)；
 - O-(烷基)₀₋₁-杂环基；
 - 20 -O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂环基)；
 - O-(烷基)₀₋₁-杂芳基；
 - O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基)；
 - CO-芳基；
 - CO-(取代的芳基)；
 - 25 -CO-杂芳基；
 - CO-(取代的杂芳基)；
 - COOH；

- CO-O-烷基;
 -CO-烷基;
 -S(O)₀₋₂-烷基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基;
 5 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂环基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂环基);
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
 10 -P(O)(OR₃)₂;
 -NR₃-CO-O-烷基;
 -N₃;
 氧代;
 -卤素;
 15 -NO₂;
 -CN;
 -卤烷基;
 -O-卤烷基;
 -CO-卤烷基;
 20 -OH; 和
 -SH; 或 R₄ 是



其中 R₅ 是芳基、(取代的芳基)、杂芳基、(取代的杂芳基)、杂环基或(取代的杂环基)基团;

- 25 R₂ 选自下列:
 -氢;
 -烷基;
 -链烯基;
 -芳基;
 30 -(取代的芳基);
 -杂芳基;

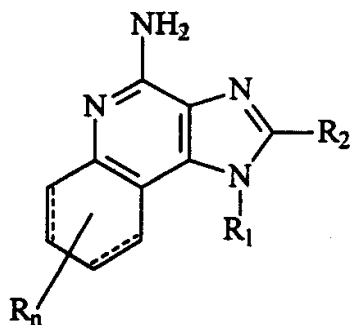
- (取代的杂芳基);
- 杂环基;
- (取代的杂环基);
- 烷基-O-烷基;
- 5 - 烷基-O-链烯基; 和
- 被选自下列的一个或多个取代基取代的烷基或链烯基:
 - OH;
 - 卤素;
 - $N(R_3)_2$;
 - 10 - $CO-N(R_3)_2$;
 - $CO-C_{1-10}$ 烷基;
 - $CO-O-C_{1-10}$ 烷基;
 - N_3 ;
 - 芳基;
 - 15 - (取代的芳基);
 - 杂芳基;
 - (取代的杂芳基);
 - 杂环基;
 - (取代的杂环基);
 - 20 - CO -芳基; 和
 - CO -杂芳基;

每个 R_3 独立选自: 氢、 C_{1-10} 烷基-杂芳基、 C_{1-10} 烷基-(取代的杂芳基)、 C_{1-10} 烷基-芳基、 C_{1-10} 烷基-(取代的芳基)和 C_{1-10} 烷基;

n 是 0-4;

- 25 每个 R 独立选自: C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤素和三氟甲基, 或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

10. 一种式(Ic)化合物:

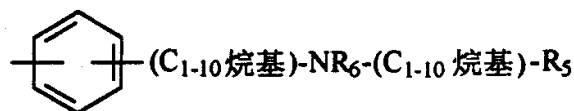


(Ic)

其中

- R_1 是-烷基-NR₃-CO-R₄ 或-链烯基-NR₃-CO-R₄, 其中 R₄ 是芳基、杂芳基、杂环基、
- 5 烷基或链烯基, 它们每一个可以是未取代的或被选自下列的一个或多个取代基取代:
- 烷基;
 - 链烯基;
 - 炔基;
 - 10 -(烷基)₀₋₁-芳基;
 - (烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
 - (烷基)₀₋₁-杂芳基;
 - (烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
 - (烷基)₀₋₁-杂环基;
 - (烷基)₀₋₁-(取代的杂环基);
 - 15 -O-烷基;
 - O-(烷基)₀₋₁-芳基;
 - O-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
 - O-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
 - O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
 - 20 -O-(烷基)₀₋₁-杂环基;
 - O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂环基);
 - CO-芳基;
 - CO-(取代的芳基);
 - CO-杂芳基;
 - 25 -CO-(取代的杂芳基);
 - COOH;
 - CO-O-烷基;

- CO-烷基;
- S(O)₀₋₂-烷基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
- 5 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂环基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂环基);
- NR₆-CO-O-烷基;
- 10 -P(O)(OR₃)₂;
- N₃;
- 卤素;
- NO₂;
- CN;
- 15 -卤烷基;
- O-卤烷基;
- CO-卤烷基;
- OH;
- SH; 以及在烷基, 链烯基, 或杂环基的情况下, 氧代;
- 20 或 R₄ 是



其中 R₅ 是芳基、(取代的芳基)、杂芳基、(取代的杂芳基)、杂环基或(取代的杂环基)基团;

R₂ 选自下列:

- 25 -氢;
- 烷基;
- 链烯基;
- 芳基;
- (取代的芳基);
- 30 -杂芳基;
- (取代的杂芳基);

- 杂环基;
 - (取代的杂环基);
 - 烷基-O-烷基;
 - 烷基-O-链烯基; 和
- 5 -被选自下列的一个或多个取代基取代的烷基或链烯基:

- OH;
- 卤素;
- N(R₆)₂;
- CO-N(R₆)₂;
- 10 -CO-C₁₋₁₀ 烷基;
- CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;
- N₃;
- 芳基;
- (取代的芳基);
- 15 -杂芳基;
- (取代的杂芳基);
- 杂环基;
- (取代的杂环基);
- CO-芳基; 和
- 20 -CO-杂芳基;

R₃ 选自 C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基、C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基)、C₁₋₁₀ 烷基-芳基、C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)和 C₁₋₁₀ 烷基;

每个 R₆ 独立选自: 氢、C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基、C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基)、C₁₋₁₀ 烷基-芳基、C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)和 C₁₋₁₀ 烷基;

25 n 是 0-4;

每个 R 独立选自: C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 卤素和三氟甲基, 或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中虚线键不存在。

30 12. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 R₃ 选自 C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基、C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基)、C₁₋₁₀ 烷基-芳基; 和 C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)。

13. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 R₃ 选自 C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基、C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基)、C₁₋₁₀ 烷基-芳基、C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)和 C₆₋₁₀ 烷基。

14. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 R_3 选自 2-甲氧基苄基、2-呋喃基甲基、3-呋喃基甲基、2-硝基苄基; 和 4-吡啶基甲基。

15. 根据权利要求 14 所述的化合物, 其中 R_2 是氢, R_4 是甲基。

16. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 n 是 0。

5 17. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 R_2 选自氢、烷基、烷基-O-烷基、(烷基)₀₋₁芳基, (烷基)₀₋₁-(取代的芳基)、(烷基)₀₋₁-杂芳基; 和(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基)。

18. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 R_2 选自氢、 C_{1-4} 烷基; 和 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基。

19. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 R_1 是 $-(CH_2)_{1-6}-NR_3-CO-R_4-$ 。

10 20. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 R_4 是萘基, 它可以是未取代的或被选自下列的一个或多个取代基取代:

-烷基;

-链烯基;

-炔基;

15 -(烷基)₀₋₁-芳基;

-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);

-(烷基)₀₋₁-杂芳基;

-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);

-O-烷基,

20 -O-(烷基)₀₋₁-芳基;

-O-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);

-O-(烷基)₀₋₁-杂芳基;

-O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);

-CO-芳基;

25 -CO-(取代的芳基);

-CO-杂芳基;

-CO-(取代的杂芳基);

-CO-O-烷基;

-CO-烷基;

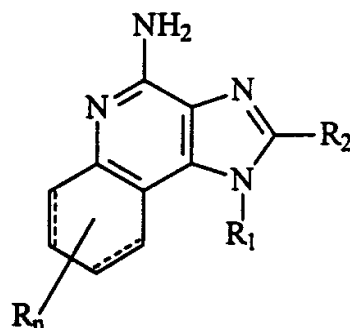
30 -COOH;

-S(O)₀₋₂-烷基;

-S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基;

- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
 -NR₃-CO-O-烷基;
 5 -P(O)(OR₃)₂;
 -N₃;
 氧代;
 -卤素;
 -NO₂;
 10 -CN;
 -卤烷基;
 -O-卤烷基;
 -CO-卤烷基;
 -OH; 和
 15 -SH.

21. 一种式(Id)化合物:



(Id)

其中

- 20 R₁ 是-烷基-NR₃-CO-R₄ 或-链烯基-NR₃-CO-R₄, 其中 R₄ 是芳基或杂芳基, 它可以是未取代的或被选自下列的一个或多个取代基取代:

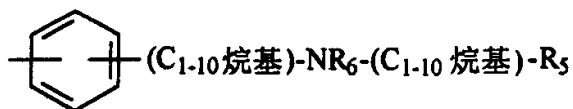
- 烷基;
 -链烯基;
 -炔基;
 25 -(烷基)₀₋₁-芳基;
 -(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
 -(烷基)₀₋₁-杂芳基;

- (烷基)₀₋₁- (取代的杂芳基);
- (烷基)₀₋₁- 杂环基;
- (烷基)₀₋₁- (取代的杂环基);
- O-烷基;
- 5 - O-(烷基)₀₋₁-芳基;
- O-(烷基)₀₋₁- (取代的芳基);
- O-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
- O-(烷基)₀₋₁- (取代的杂芳基);
- O-(烷基)₀₋₁-杂环基;
- 10 - O-(烷基)₀₋₁- (取代的杂环基);
- CO-芳基;
- CO-(取代的芳基);
- CO-杂芳基;
- CO-(取代的杂芳基);
- 15 - CO-O-烷基;
- COOH;
- CO-烷基;
- S(O)₀₋₂-烷基;
- S(O)₀₋₂- (烷基)₀₋₁-芳基;
- 20 - S(O)₀₋₂- (烷基)₀₋₁- (取代的芳基);
- S(O)₀₋₂- (烷基)₀₋₁-杂芳基;
- S(O)₀₋₂- (烷基)₀₋₁- (取代的杂芳基);
- S(O)₀₋₂- (烷基)₀₋₁-杂环基;
- S(O)₀₋₂- (烷基)₀₋₁- (取代的杂环基);
- 25 - NR₃-CO-O-烷基;
- P(O)(OR₃)₂;
- N₃;
- 卤素;
- NO₂;
- 30 - CN;
- 卤烷基;
- O-卤烷基;

-CO-卤烷基;

-OH; 和

-SH; 或 R_4 是



5 其中 R_5 是芳基、(取代的芳基)、杂芳基、(取代的杂芳基)、杂环基或(取代的杂环基)基团;

R_2 选自下列:

-氢;

-烷基;

10 -链烯基;

-芳基;

-(取代的芳基);

-杂芳基;

-(取代的杂芳基);

15 -杂环基;

-(取代的杂环基);

-烷基-O-烷基;

-烷基-O-链烯基; 和

-被选自下列的一个或多个取代基取代的烷基或链烯基:

20 -OH;

-卤素;

-N(R_3)₂;

-CO-N(R_3)₂;

-CO-C₁₋₁₀ 烷基;

25 -CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;

-N₃;

-芳基;

-(取代的芳基);

-杂芳基;

30 -(取代的杂芳基);

-杂环基;

-(取代的杂环基);

-CO-芳基; 和

-CO-杂芳基;

5 每个 R_3 独立选自: 氢、 C_{1-10} 烷基-杂芳基、 C_{1-10} 烷基-(取代的杂芳基)、 C_{1-10} 烷基-芳基、 C_{1-10} 烷基-(取代的芳基)和 C_{1-10} 烷基;

n 是 0-4;

每个 R 独立选自: C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤素和三氟甲基, 或其药学上可接受的盐,

10 条件是 R_4 不是未取代的苯环, 且当 R_4 是取代的苯环时, 取代基选自下列: 烷基、烷氧基、烷硫基、羟基、卤烷基、卤烷羰基、卤烷氧基、烷基羰基、链烯基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环烷基、腈、烷氧羰基、烷酰氧基、烷酰硫基、 $-(C_{1-10}$ 烷基)- NR_3 - $(C_{1-10}$ 烷基)- R_5 , 其中 R_5 是芳基、(取代的芳基)、杂芳基、(取代的杂芳基)、杂环基或(取代的杂环基)基团。

22. 根据权利要求 21 所述的化合物, 其中 n 是 0。

15 23. 根据权利要求 21 所述的化合物, 其中 R_2 选自氢、烷基、烷基-O-烷基、(烷基)₀₋₁ 芳基; 和(烷基)₀₋₁-(取代的芳基)。

24. 根据权利要求 21 所述的化合物, 其中 R_2 选自氢, C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基。

25. 根据权利要求 24 所述的化合物, 其中 R_2 是氢或甲氧基乙基。

20 26. 根据权利要求 21 所述的化合物, 其中 R_1 是 $-(CH_2)_{1-6}-NR_3-CO-R_4-$ 。

27. 根据权利要求 21 所述的化合物, 其中 R_3 是氢。

28. 根据权利要求 21 所述的化合物, 其中 R_4 是萘基, 喹啉基, 异喹啉基或吡啶基, 它可以是未取代的或被选自下列的一个或多个取代基取代:

-烷基;

25 -链烯基;

-炔基;

-(烷基)₀₋₁-芳基;

-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);

-(烷基)₀₋₁-杂芳基;

30 -(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);

-O-烷基;

-O-(烷基)₀₋₁-芳基;

- O-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
- O-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
- O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
- CO-芳基;
- 5 -CO-(取代的芳基);
- CO-杂芳基;
- CO-(取代的杂芳基);
- COOH;
- CO-O-烷基;
- 10 -CO-烷基;
- S(O)₀₋₂-烷基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
- 15 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
- NR₃-CO-O-烷基;
- P(O)(OR₃)₂;
- N₃;
- 卤素;
- 20 -NO₂;
- CN;
- 卤烷基;
- O-卤烷基;
- CO-卤烷基;
- 25 -OH; 和
- SH。

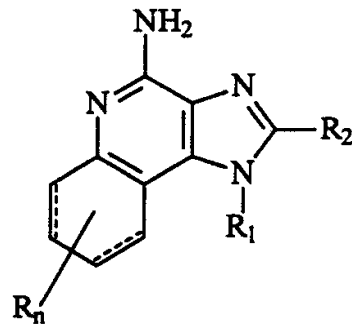
29. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其中:

R₂ 选自氢、烷基、烷基-O-烷基、(烷基)₀₋₁ 芳基; 和(烷基)₀₋₁ -(取代的芳基);

R₃ 是氢; 和

30 n 是 0。

30. 一种式(Ie)化合物:



(Ie)

其中

R_1 是-烷基- NR_3 - $\text{CO}-R_4$ 或-链烯基- NR_3 - $\text{CO}-R_4$, 其中 R_4 是烷基或链烯基, 它被选
5 自下列的一个或多个取代基取代:

-炔基;

-(取代的芳基), 其中取代基选自烷基、烷氧基、烷硫基、羟基、卤烷基、卤烷基
羰基、卤烷氧基、烷基羰基、链烯基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、芳基、芳烷基、
杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环烷基、腈、烷氧基羰基、烷酰氧基和烷酰硫基;

10 -(取代的芳基);

-杂芳基;

-(取代的杂芳基);

-O-烷基;

15 -O-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基), 其中取代基选自烷基、烷氧基、烷硫基、羟基、卤烷
基、卤烷基羰基、卤烷氧基、烷基羰基、链烯基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、芳基、
芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环烷基、腈、烷氧基羰基、烷酰氧基和烷酰
硫基;

-O-(烷基)₀₋₁-杂芳基;

-O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);

20 -CO-芳基;

-CO-(取代的芳基);

-CO-杂芳基;

-CO-(取代的杂芳基);

-COOH;

25 -CO-O-烷基;

-CO-烷基;

-S(O)₀₋₂-烷基;

- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
 5 -NR₃-CO-O-烷基;
 -P(O)(OR₃)₂;
 -N₃;
 氧代;
 -NO₂;
 10 -CN;
 -O-卤烷基;
 -CO-卤烷基;
 -OH; 和
 -SH;
 15 R₂选自下列:
 -氢;
 -烷基;
 -链烯基;
 -芳基;
 20 -(取代的芳基);
 -杂芳基;
 -(取代的杂芳基);
 -杂环基;
 -(取代的杂环基);
 25 -烷基-O-烷基;
 -烷基-O-链烯基; 和
 -被选自下列的一个或多个取代基取代的烷基或链烯基:
 -OH;
 -卤素;
 30 -N(R₃)₂;
 -CO-N(R₃)₂;
 -CO-C₁₋₁₀ 烷基;

- N₃;
 -芳基;
 -(取代的芳基);
 -杂芳基;
 5 -(取代的杂芳基);
 -杂环基;
 -(取代的杂环基);
 -CO-芳基; 和
 -CO-杂芳基;
- 10 每个 R₃ 独立选自: 氢、C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基、C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基)、C₁₋₁₀ 烷基-芳基、C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)和 C₁₋₁₀ 烷基;
 n 是 0-4;
 每个 R 独立选自: C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 卤素和三氟甲基, 或其药学上可接受的盐。
- 15 31. 根据权利要求 30 所述的化合物, 其中 n 是 0。
 32. 根据权利要求 30 所述的化合物, 其中 R₂ 选自氢、烷基、烷基-O-烷基、(烷基)₀₋₁-芳基和(烷基)₀₋₁-(取代的芳基)。
 33. 根据权利要求 30 所述的化合物, 其中 R₂ 选自氢、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷基-O-C₁₋₄ 烷基。
- 20 34. 根据权利要求 30 所述的化合物, 其中 R₂ 是氢或甲氧基乙基。
 35. 根据权利要求 34 所述的化合物, 其中 n 是 0。
 36. 根据权利要求 34 所述的化合物, 其中 R₃ 是氢和 n 是 0。
 37. 根据权利要求 30 所述的化合物, 其中 R₃ 是氢。
 38. 一种药物组合物, 它包含治疗有效量的选自下列的化合物:
- 25 N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺;
 N¹-[4-(4-氨基-2-丙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺;
 N¹-[4-(4-氨基-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺;
 N¹-[4-(4-氨基-2-乙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺;
 N¹-[4-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺;
- 30 N¹-[5-(4-氨基-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)戊基]苯甲酰胺;
 N¹-[5-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)戊基]苯甲酰胺;
 N¹-[3-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丙基]苯甲酰胺;

- N^1 -[2-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]苯甲酰胺;
 N^1 -[3-(4-氨基-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丙基]苯甲酰胺;
 N^1 -[6-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)己基]苯甲酰胺;
 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3-苯基丙酰胺;
5 N^1 -[2-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]-3-苯基丙酰胺;
 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-苯氧基乙酰胺;
 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-乙基己酰胺;
 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-苯氧基丙酰胺 ;
 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-氯苯甲酰胺;
10 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3,4-二氯苯甲酰胺;
 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2,6-二氯苯甲酰胺;
 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-氟苯甲酰胺;
 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-氯苯甲酰胺;
 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-甲氧基苯甲酰胺;
15 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;
 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-苯基乙酰胺;
 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-(*E*)-3-苯基-2-丙烯酰胺;
 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3-环戊基丙酰胺;
 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-1-环戊烷甲酰胺;
20 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-1-环己烷甲酰胺;
 N^1 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-2-甲基苯甲酰胺;
胺;
 N^1 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-1-环戊烷甲酰胺;
胺;
25 N^1 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-1-环己烷甲酰胺,
胺;
 N^1 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}苯甲酰胺;
甲酰胺;
 N^1 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-
30 2-苯基乙酰胺;
 N^1 -[4-(4-氨基-2-(4-甲氧基苄基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]乙酰胺;
 N^1 -[4-(4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2,2,2-三氟乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2,2,2-三氟乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-(反式)-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺;

5 和

N^1 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-(反式)-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺

以及药学上可接受的载体。

39. 一种化合物, 它选自:

10 N^6 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-喹啉甲酰胺;

N^3 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3-喹啉甲酰胺;

N^3 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2,6-二甲氧基烟酰胺;

N^8 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-8-喹啉甲酰胺;

N^3 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]烟酰胺;

15 N^4 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]异烟酰胺;

N^4 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-喹啉甲酰胺;

N^4 -[4-(4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-苯基-4-喹啉甲酰胺;

N^3 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-(戊基硫烷基)烟酰胺;

20 N^3 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-氰基烟酰胺;

N^3 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-氯烟酰胺;

N^3 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺;

N^2 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-2-喹啉甲酰胺;

N^1 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-1-异喹啉甲酰

25 胺;

N^2 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-5-丁基-2-吡啶甲酰胺;

N^3 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-3-吡啶甲酰胺;

N^2 -{4-[4-氨基-2-(4-甲氧基苄基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-2-喹啉甲酰胺;

30 N^3 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-6-(1-吡咯基)烟酰胺;

N^5 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-5-吡啶甲酰胺;

N^3 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-5-(2-苯基-1-乙炔基)烟酰胺;

N^3 -[4-(4-氨基-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]烟酰胺;

N^2 -[4-(4-氨基-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-喹啉甲酰胺;

5 N^3 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-氯烟酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-(2-噻吩基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-(3-噻吩基)乙酰胺;

N^2 -{4-[4-氨基-2-(4-甲氧基苄基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-2-吡啶甲酰胺;

10 N^3 -{4-[4-氨基-2-(4-甲氧基苄基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-烟酰胺;

N^4 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}异烟酰胺;

N^3 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-3-糠酰胺;

N^3 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}烟酰胺;

15 N^2 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-糠酰胺;

N^2 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-噻吩甲酰胺; 和

N^2 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-5-硝基-2-糠酰胺。

40. 一种化合物, 它选自下列:

20 N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-5-(2-氧代全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-5-(2-氧代全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺;

N^1 -[2-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]-5-(2-亚氨基全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺;

25 N^1 -[2-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]-5-(2-氧代全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺; 和

N^1 -[2-(4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]-5-(2-氧代全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺。

41. 一种化合物, 它选自下列:

30 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-(吗啉代甲基)苯甲酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-[(4-吡啶基甲基)氨基]甲基}苯甲酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-[(2-甲氧基苄基)氨基]甲基}苯甲酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-({甲基[2-(2-吡啶基)乙基]氨基}甲基)苯甲酰胺;

5 N^1 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-2-氧代-2-苯基乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-[(2-四氢-1*H*-1-吡咯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基]苯甲酰胺; 和

N^3 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-吗啉代烟酰胺。

10 42. 一种化合物, 它选自下列:

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-乙氧基-1-萘甲酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-氰基苯甲酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3-氰基苯甲酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-1-萘甲酰胺;

15 N^2 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-萘甲酰胺;

N^1 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-4-(1-吡咯基)苯甲酰胺;

N^1 -{4-(4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基}-1-萘甲酰胺;

N^2 -{4-(4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基}-2-萘甲酰胺;

20 N^1 -{4-(4-氨基-2-(4-甲氧基苄基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基}-1-萘甲酰胺;

N^2 -{4-(4-氨基-2-(4-甲氧基苄基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基}-2-萘甲酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-1-萘甲酰胺;

N^2 -[4-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-萘甲酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-6,7,8,9-四氢-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-1-萘甲酰胺; 和

25 N^2 -[4-(4-氨基-6,7,8,9-四氢-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-萘甲酰胺。

43. 一种化合物, 它选自下列:

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(4-甲氧基苄基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(4-溴苄基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(5-溴-2-羟基苄基)-乙酰胺;

30 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(4-丁氧基苄基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(2-氯苄基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(2-氯-5-硝基苄基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(5-氯-2-硝基苄基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -2-[(4-氯苯基)硫烷基]苄基乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(3,5-二氯苄基)乙酰胺;

5 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(3,4-二氟苄基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(2,5-二甲氧基苄基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(2,3-二甲氧基苄基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(2,4-二甲基苄基)乙酰胺;

10 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -[(5-乙基-2-呋喃基)甲基]乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(2-呋喃基甲基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(3-呋喃基甲基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(3-苯基丙基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -辛基乙酰胺;

15 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(1-萘基甲基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -[(2-甲氧基-1-萘基甲基)乙酰胺];

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(4-硝基苄基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(2-硝基苄基)乙酰胺;

20 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(4-吡啶基甲基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(2-甲基苄基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(2,3,4-三甲氧基苄基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(3,4,5-三甲氧基苄基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -环戊基乙酰胺;

25 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -(4-氟苯基)乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -异丙基乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -环己基甲基乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -苄基乙酰胺;

30 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -甲基乙酰胺;

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -乙基乙酰胺; 和

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]- N^1 -苄基-2,2,2-三氟乙酰胺。

44. 一种药物组合物，它包含治疗有效量的权利要求 10 所述的化合物以及药学上可接受的载体。

45. 一种药物组合物，它包含治疗有效量的权利要求 21 所述的化合物以及药学上可接受的载体。

5 46. 一种药物组合物，它包含治疗有效量的权利要求 30 所述的化合物以及药学上可接受的载体。

47. 一种诱导动物体内细胞因子生物合成的方法，该方法包括将有效量的权利要求 1 所述的组合物给予该动物。

10 48. 一种治疗动物体内病毒疾病的方法，该方法包括将有效量的权利要求 1 所述的组合物给予该动物。

49. 一种治疗动物体内肿瘤疾病的方法，该方法包括将有效量的权利要求 1 所述的组合物给予该动物。

50. 一种诱导动物体内细胞因子生物合成的方法，该方法包括将有效量的权利要求 8 所述的组合物给予该动物。

15 51. 一种治疗动物体内病毒疾病的方法，该方法包括将有效量的权利要求 8 所述的组合物给予该动物。

52. 一种治疗动物体内肿瘤疾病的方法，该方法包括将有效量的权利要求 8 所述的组合物给予该动物。

20 53. 一种诱导动物体内细胞因子生物合成的方法，该方法包括将有效量的权利要求 9 所述的组合物给予该动物。

54. 一种治疗动物体内病毒疾病的方法，该方法包括将有效量的权利要求 9 所述的组合物给予该动物。

55. 一种治疗动物体内肿瘤疾病的方法，该方法包括将有效量的权利要求 9 所述的组合物给予该动物。

25 56. 一种诱导动物体内细胞因子生物合成的方法，该方法包括将有效量的权利要求 10 所述的化合物给予该动物。

57. 一种治疗动物体内病毒疾病的方法，该方法包括将有效量的权利要求 10 所述的化合物给予该动物。

30 58. 一种治疗动物体内肿瘤疾病的方法，该方法包括将有效量的权利要求 10 所述的化合物给予该动物。

59. 一种诱导动物体内细胞因子生物合成的方法，该方法包括将有效量的权利要求 21 所述的化合物给予该动物。

60. 一种治疗动物体内病毒疾病的方法，该方法包括将有效量的权利要求 21 所述的化合物给予该动物。

61. 一种治疗动物体内肿瘤疾病的方法，该方法包括将有效量的权利要求 21 所述的组合物给予该动物。

5 62. 一种诱导动物体内细胞因子生物合成的方法，该方法包括将有效量的权利要求 30 所述的化合物给予该动物。

63. 一种治疗动物体内病毒疾病的方法，该方法包括将有效量的权利要求 30 所述的化合物给予该动物。

10 64. 一种治疗动物体内肿瘤疾病的方法，该方法包括将有效量的权利要求 30 所述的化合物给予该动物。

说明书

酰胺取代的咪唑并喹啉

5 发明领域

本发明涉及 1 位有含酰胺的取代基的咪唑并喹啉化合物，以及含有这些化合物的药物组合物。本发明另一方面涉及这些化合物作为免疫调节剂用于诱导动物细胞因子生物合成、治疗疾病(包括病毒和肿瘤疾病)的用途。

10 发明背景

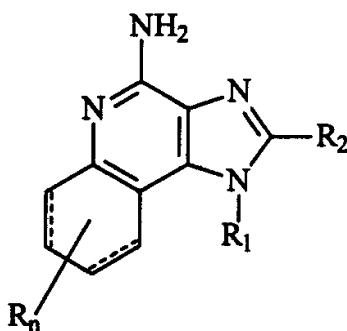
Backman 等人在 J.Org. Chem. 15,1278-1284(1950)中关于 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉环系的首次可靠报道描述了可用作抗疟药的 1-(6-甲氧基-8-喹啉基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉的合成。随后，报道了各种取代的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉的合成。例如，Jain 等人在 J. Med. Chem.11, 87-92 页(1968)中合成了可能作为抗惊厥药和心血管药的化合物 1-[2-(4-哌啶基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉。另外，Baranov 等人 Chem. Abs. 85, 94362(1976)也报道了几种 2-氧代咪唑并[4,5-c]喹啉，Berenyi 等人 J. Heterocyclic Chem.18, 1537-1540(1981)报道了某些 2-氧代咪唑并[4,5-c]喹啉。

后来，发现某些 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺及其 1-、2-取代的衍生物可用作抗病毒药、支气管扩张药和免疫调节剂。它们在美国专利 4,689,338；4,689,348；4,929,624；5,037,986；5,268,376；5,346,905 以及 5,389,640 中有所描述，所有这些专利均纳入本文作为参考。

人们对于咪唑并喹啉环系仍有兴趣。例如，EP 894 797 描述了 1 位有含酰胺的取代基的咪唑并喹啉化合物。该系列的活性化合物需要可掺入杂环中的末端胺取代基。另一个例子是，WO 00/09506 描述了 1 位有含酰胺的或脲的取代基的咪唑并吡啶和咪唑并喹啉化合物。该出版物中描述的有用的化合物含有一个 1-取代基，其中酰胺或脲的氮是杂环的一部分。尽管已有对用作免疫应答反应调节剂的化合物进行鉴定的这些尝试，但仍然需要能通过诱导细胞因子生物合成或其它机理来调节免疫应答的化合物。

发明概述

我们已经发现一类新的化合物可用于诱导动物体内细胞因子的生物合成。因此，本发明提供了 1 位具有含酰胺的取代基的咪唑并喹啉-4-胺和四氢咪唑并喹啉-4-胺化合物。发现是有用的细胞因子生物合成诱导物的化合物如式(I)、(Ia)和(Ib)定义，这在下文有更详细的定义。这些化合物具有结构通式(I):



(I)

其中具有式(I)、(Ia)和(Ib)的每一类化合物的 R_1 、 R_2 和 R 如本文所定义。本发明还提供了新的如文中定义的式(Ic)、(Id)和(Ie)化合物，这些化合物也可作为免疫应答调节剂且具有上述相同的通式(I)。

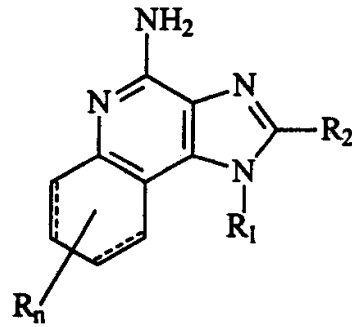
式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)化合物可用作免疫应答调节剂，因为它们给予动物时，它们能诱导细胞因子生物合成，并能以其它方式调节免疫应答。这使得这些化合物可用来治疗各种病情，例如对免疫应答中的这些变化作出响应的病毒疾病和肿瘤。

本发明还提供了含有该免疫应答调节性化合物的药物组合物，以及通过将式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)化合物给予动物来诱导动物体内细胞因子生物合成、治疗动物体内病毒性感染、和/或治疗动物体内肿瘤疾病的方法。

另外，本发明还提供了合成本发明化合物以及用于合成这些化合物的中间产物的方法。

发明详述

如前所述，我们已经发现某些化合物诱导动物体内细胞因子生物合成并调节免疫应答。这些化合物用下面的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)表示。



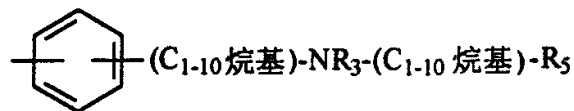
(I)

其中

R_1 是-烷基-NR₃-CO-R₄ 或-链烯基-NR₃-CO-R₄ 其中 R₄ 是芳基、杂芳基、
5 烷基或链烯基, 它们每一个可以是未取代的或被选自下列的一个或多个取代基
取代:

- 烷基;
- 链烯基;
- 炔基;
- 10 -(烷基)₀₋₁-芳基;
- (烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
- (烷基)₀₋₁-杂芳基;
- (烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
- O-烷基;
- 15 -O-(烷基)₀₋₁-芳基;
- O-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
- O-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
- O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
- CO-芳基;
- 20 -CO-(取代的芳基);
- CO-杂芳基;
- CO-(取代的杂芳基);
- COOH;
- CO-O-烷基;
- 25 -CO-烷基;
- S(O)₀₋₂-烷基;

- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
 5 -P(O)(OR₃)₂;
 -NR₃-CO-O-烷基;
 -N₃;
 -卤素;
 -NO₂;
 10 -CN;
 -卤烷基;
 -O-卤烷基;
 -CO-卤烷基;
 -OH;
 15 -SH; 以及在烷基, 链烯基, 或杂环基的情况下, 氧代;
 或 R₄ 是



其中 R₅ 是芳基、(取代的芳基)、杂芳基、(取代的杂芳基)、杂环基或(取代的杂环基)基团;

- 20 R₂ 选自下列:
 -氢;
 -烷基;
 -链烯基;
 -芳基;
 25 -(取代的芳基);
 -杂芳基;
 -(取代的杂芳基);
 -杂环基;
 -(取代的杂环基);

-烷基-O-烷基;

-烷基-O-链烯基; 和

-被选自下列的一个或多个取代基取代的烷基或链烯基:

-OH;

5

-卤素;

-N(R₃)₂;

-CO-N(R₃)₂;

-CO-C₁₋₁₀ 烷基;

-CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;

10

-N₃;

-芳基;

-(取代的芳基);

-杂芳基;

-(取代的杂芳基);

15

-杂环基;

-(取代的杂环基);

-CO-芳基; 和

-CO-杂芳基;

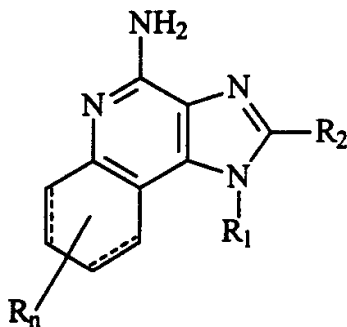
每个 R₃ 独立选自: 氢; C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基; C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基);

20 C₁₋₁₀ 烷基-芳基; C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)和 C₁₋₁₀ 烷基;

n 是 0-4;

每个 R 独立选自: C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 卤素和三氟甲基, 或其药理学上可接受的盐, 以及和治疗上有效的载体组合。

本发明还提供了药物组合物, 该组合物包含治疗有效量的式(Ia)化合物:



25

(Ia)

其中

R_1 是-烷基-NR₃-CO-R₄或-链烯基-NR₃-CO-R₄，其中 R₄ 是芳基、杂芳基、烷基或链烯基，它们每一个可以是未取代的或被选自下列的一个或多个取代基取代：

-杂环基；

-(取代的杂环基)；

-(烷基)₀₋₁杂环基；-(烷基)₀₋₁(取代的杂环基)；10 -O-(烷基)₀₋₁杂环基；-O-(烷基)₀₋₁(取代的杂环基)；-S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁杂环基；和-S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁(取代的杂环基)；R₂ 选自下列：

15 -氢；

-烷基；

-链烯基；

-芳基；

-(取代的芳基)；

20 -杂芳基；

-(取代的杂芳基)；

-杂环基；

-(取代的杂环基)；

-烷基-O-烷基；

25 -烷基-O-链烯基；和

-被选自下列的一个或多个取代基取代的烷基或链烯基：

-OH；

-卤素；

-N(R₃)₂；30 -CO-N(R₃)₂；

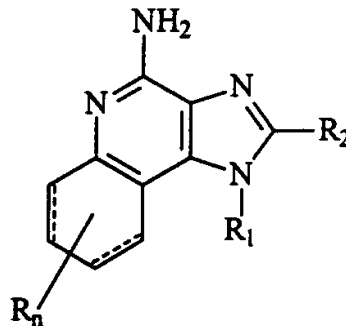
-CO-C₁₋₁₀ 烷基;
 -CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;
 -N₃;
 -芳基;
 5 -(取代的芳基);
 -杂芳基;
 -(取代的杂芳基);
 -杂环基;
 -(取代的杂环基);
 10 -CO-芳基; 和
 -CO-杂芳基;

每个 R₃ 独立选自: 氢; C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基; C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基);
 C₁₋₁₀ 烷基-芳基; C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)和 C₁₋₁₀ 烷基;

n 是 0-4;

15 每个 R 独立选自: C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 卤素和三氟甲基, 或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

本发明还提供了一种药物组合物, 该药物组合物含有治疗有效量的式(Ib)化合物:



(Ib)

20 其中

R₁ 是-烷基-NR₃-CO-R₄ 或-链烯基-NR₃-CO-R₄, 其中 R₄ 是杂环基, 它可以是未取代的或被选自下列的一个或多个取代基取代:

-烷基;
 25 -链烯基;

- 炔基;
- (烷基)₀₋₁-芳基;
- (烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
- (烷基)₀₋₁-杂环基;
- 5 -(烷基)₀₋₁-(取代的杂环基);
- (烷基)₀₋₁-杂芳基;
- (烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
- O-烷基;
- O-(烷基)₀₋₁-芳基;
- 10 -O-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
- O-(烷基)₀₋₁-杂环基;
- O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂环基);
- O-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
- O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
- 15 -CO-芳基;
- CO-(取代的芳基);
- CO-杂芳基;
- CO-(取代的杂芳基);
- COOH;
- 20 -CO-O-烷基;
- CO-烷基;
- S(O)₀₋₂-烷基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
- 25 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂环基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂环基);
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
- P(O)(OR₃)₂;
- 30 -NR₃-CO-O-烷基;

-N₃;

-卤素;

-NO₂;

-CN;

5 -卤烷基;

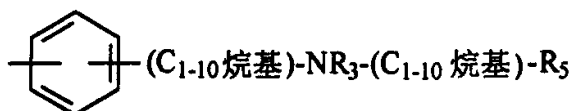
-O-卤烷基;

-CO-卤烷基;

-OH;

-SH;

10 或 R₄ 是



其中 R₅ 是芳基、(取代的芳基)、杂芳基、(取代的杂芳基)、杂环基或(取代的杂环基)基团;

R₂ 选自下列:

15 -氢;

-烷基;

-链烯基;

-芳基;

-(取代的芳基);

20 -杂芳基;

-(取代的杂芳基);

-杂环基;

-(取代的杂环基);

-烷基-O-烷基;

25 -烷基-O-链烯基; 和

-被选自下列的一个或多个取代基取代的烷基或链烯基:

-OH;

-卤素;

-N(R₃)₂;

- CO-N(R₃)₂;
- CO-C₁₋₁₀ 烷基;
- CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;
- N₃;
- 芳基;
- (取代的芳基);
- 杂芳基;
- (取代的杂芳基);
- 杂环基;
- (取代的杂环基);
- CO-芳基; 和
- CO-杂芳基;

5

10

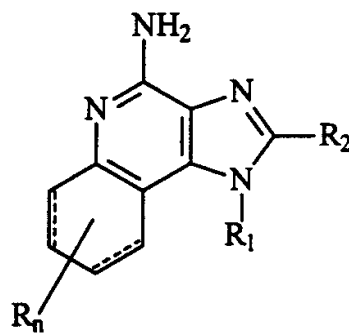
每个 R₃ 独立选自: 氢; C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基; C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基);
C₁₋₁₀ 烷基-芳基; C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)和 C₁₋₁₀ 烷基;

15

n 是 0-4;

每个 R 独立选自: C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 卤素和三氟甲基, 或其药学上可接受的盐, 以及与药学上可接受的载体组合。

本发明还提供了可用作免疫应答调节剂的化合物。一类这样的化合物具有结构式(Ic):



(Ic)

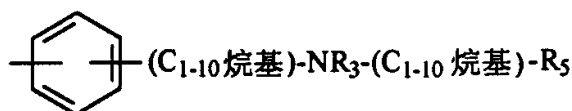
20

其中

R_1 是-烷基-NR₃-CO-R₄ 或-链烯基-NR₃-CO- R₄, 其中 R₄ 是芳基、杂芳基、杂环基、烷基或链烯基, 它们每一个可以是未取代的或被选自下列的一个或多个取代基取代:

- 5 -烷基;
 -链烯基;
 -炔基;
 -(烷基)₀₋₁-芳基;
 -(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
- 10 -(烷基)₀₋₁-杂芳基;
 -(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
 -(烷基)₀₋₁-杂环基;
 -(烷基)₀₋₁-(取代的杂环基);
 -O-烷基;
- 15 -O-(烷基)₀₋₁-芳基;
 -O-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
 -O-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
 -O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
 -O-(烷基)₀₋₁-杂环基;
- 20 -O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂环基);
 -CO-芳基;
 -CO-(取代的芳基);
 -CO-杂芳基;
 -CO-(取代的杂芳基);
- 25 -COOH;
 -CO-O-烷基;
 -CO-烷基;
 -S(O)₀₋₂-烷基;
- 30 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);

- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂环基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂环基);
 5 -P(O)(OR₃)₂;
 -NR₆-CO-O-烷基;
 -N₃;
 -卤素;
 -NO₂;
 10 -CN;
 -卤烷基;
 -O-卤烷基;
 -CO-卤烷基;
 -OH;
 15 -SH; 以及在烷基, 链烯基, 或杂环基的情况下, 氧代;
 或 R₄ 是



其中 R₅ 是芳基、(取代的芳基)、杂芳基、(取代的杂芳基)、杂环基或(取代的杂环基)基团;

- 20 R₂ 选自下列:
 -氢;
 -烷基;
 -链烯基;
 -芳基;
 25 -(取代的芳基);
 -杂芳基;
 -(取代的杂芳基);
 -杂环基;
 -(取代的杂环基);

-烷基-O-烷基;

-烷基-O-链烯基; 和

-被选自下列的一个或多个取代基取代的烷基或链烯基:

-OH;

5

-卤素;

-N(R₆)₂;

-CO-N(R₆)₂;

-CO-C₁₋₁₀ 烷基;

-CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;

10

-N₃;

-芳基;

-(取代的芳基);

-杂芳基;

-(取代的杂芳基);

15

-杂环基;

-(取代的杂环基);

-CO-芳基; 和

-CO-杂芳基;

20

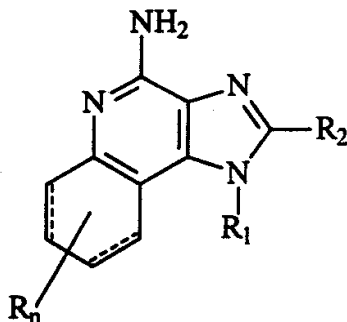
R₃ 选自下列 C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基; C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基); C₁₋₁₀ 烷基-芳基; C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)和 C₁₋₁₀ 烷基;

每个 R₆ 独立选自: 氢; C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基; C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基); C₁₋₁₀ 烷基-芳基; C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)和 C₁₋₁₀ 烷基;

n 是 0-4;

25 每个 R 独立选自: C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 卤素和三氟甲基, 或其药学上可接受的盐。

本发明提供的另一类化合物在式(Id)中有所描述:



(Id)

其中

5 R_1 是-烷基-NR₃-CO-R₄或-链烯基-NR₃-CO-R₄, 其中 R₄ 是芳基或杂芳基, 它可以是未取代的或被选自下列的一个或多个取代基取代:

-烷基;

-链烯基;

-炔基;

10 -(烷基)₀₋₁-芳基;

-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);

-(烷基)₀₋₁-杂芳基;

-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);

-(烷基)₀₋₁-杂环基;

15 -(烷基)₀₋₁-(取代的杂环基);

-O-烷基;

-O-(烷基)₀₋₁-芳基;

-O-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);

-O-(烷基)₀₋₁-杂芳基;

20 -O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);

-O-(烷基)₀₋₁-杂环基;

-O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂环基);

-CO-芳基;

-CO-(取代的芳基);

25 -CO-杂芳基;

- CO-(取代的杂芳基);
- COOH;
- CO-O-烷基;
- CO-烷基;
- 5 -S(O)₀₋₂-烷基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
- 10 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂环基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂环基);
- P(O)(OR₃)₂;
- NR₃-CO-O-烷基;
- N₃;
- 15 -卤素;
- NO₂;
- CN;
- 卤烷基;
- O-卤烷基;
- 20 -CO-卤烷基;
- OH; 和
- SH;
- R₂选自下列:
- 氢;
- 25 -烷基;
- 链烯基;
- 芳基;
- (取代的芳基);
- 杂芳基;
- 30 -(取代的杂芳基);

-杂环基;

-(取代的杂环基);

-烷基-O-烷基;

-烷基-O-链烯基; 和

5 -被选自下列的一个或多个取代基取代的烷基或链烯基:

-OH;

-卤素;

-N(R₃)₂;

-CO-N(R₃)₂;

10 -CO-C₁₋₁₀ 烷基;

-CO-C₁₋₁₀ 烷基;

-N₃;

-芳基;

-(取代的芳基);

15 -杂芳基;

-(取代的杂芳基);

-杂环基;

-(取代的杂环基);

-CO-芳基; 和

20 -CO-杂芳基;

每个 R₃ 独立选自: 氢; C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基; C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基);

C₁₋₁₀ 烷基-芳基; C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)和 C₁₋₁₀ 烷基;

n 是 0-4;

25 每个 R 独立选自: C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 卤素和三氟甲基, 或其药
上可接受的盐,

条件是 R₄ 不是未取代的苯环, 且当 R₄ 是取代的苯环时, 取代基选自下列:

C₁₋₂₀ 烷基, C₂₋₂₀ 烷氧基, C₁₋₂₀ 烷硫基, 羟基, 卤烷基, 卤烷羰基, 卤烷氧基,

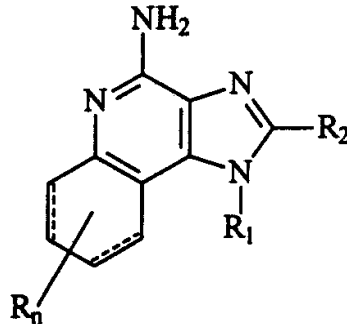
C₁₋₂₀ 烷基羰基, C₁₋₂₀ 链烯基羰基, 芳基羰基, 杂芳基羰基, 芳基, 芳烷基,

杂芳基, 杂芳烷基, 杂环基, 杂环烷基, 腈, C₁₋₂₀ 烷氧羰基, C₁₋₂₀ 烷酰氧基,

30 C₁₋₂₀ 烷酰硫基, 氧代和-(C₁₋₁₀ 烷基)-NR₃-(C₁₋₁₀ 烷基)-R₅,

其中 R_5 是芳基、(取代的芳基)、杂芳基、(取代的杂芳基)、杂环基或(取代的杂环基)基团。

本发明提供的另一类化合物如式(Ie)所示:



(Ie)

5

其中

R_1 是-烷基-NR₃-CO-R₄或-链烯基-NR₃-CO-R₄, 其中 R₄ 是被选自下列的一个或多个取代基取代的烷基或链烯基:

-炔基;

10

-(取代的芳基), 其中取代基独立选自: 烷基、烷氧基、烷硫基、羟基、卤烷基、卤烷羰基、卤烷氧基、烷基羰基、链烯基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环烷基、腈、烷氧羰基、烷酰氧基、和烷酰硫基;

-(取代的芳基);

15

-杂芳基;

-(取代的杂芳基);

-O-烷基;

20

-O-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基), 其中取代基独立选自: 烷基、烷氧基、烷硫基、羟基、卤烷基、卤烷羰基、卤烷氧基、烷基羰基、链烯基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环烷基、腈、烷氧羰基、烷酰氧基、和烷酰硫基;

-O-(烷基)₀₋₁-杂芳基;

-O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);

-CO-芳基;

25

-CO-(取代的芳基);

-CO-杂芳基;

- CO-(取代的杂芳基);
 -COOH;
 -CO-O-烷基;
 -CO-烷基;
- 5 -S(O)₀₋₂-烷基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
 -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
- 10 -P(O)(OR₃)₂;
 -NR₃-CO-O-烷基;
 -N₃;
 -NO₂;
 -CN;
- 15 -O-卤烷基;
 -CO-卤烷基;
 -OH;
 -SH; 和氧代;
 R₂ 选自下列:
- 20 -氢;
 -烷基;
 -链烯基;
 -芳基;
 -(取代的芳基);
- 25 -杂芳基;
 -(取代的杂芳基);
 -杂环基;
 -(取代的杂环基);
 -烷基-O-烷基;
- 30 -烷基-O-链烯基; 和

-被选自下列的一个或多个取代基取代的烷基或链烯基:

-OH;

-卤素;

-N(R₃)₂;

5 -CO-N(R₃)₂;

-CO-C₁₋₁₀ 烷基;

-CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;

-N₃;

-芳基;

10 -(取代的芳基);

-杂芳基;

-(取代的杂芳基);

-杂环基;

-(取代的杂环基);

15 -CO-芳基; 和

-CO-杂芳基;

每个 R₃ 独立选自: 氢; C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基; C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基);

C₁₋₁₀ 烷基-芳基; C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)和 C₁₋₁₀ 烷基;

n 是 0-4;

20 且每个 R 独立选自: C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 卤素和三氟甲基, 或其药
学上可接受的盐。

化合物的制备

25 本发明的咪唑并喹啉可根据反应方案 I 来制备, 其中 R、R₁、R₂ 和 n 如上
定义。

在反应方案 I 的步骤(1)中, 使式 II 的 4-氯-3-硝基喹啉与式 R₁NH₂ 的胺反
应, 得到式 III 的 3-硝基喹啉-4-胺。该反应可通过将胺加入式 II 化合物在合适
的溶剂(如氯仿或二氯甲烷)中的溶液并任选地加热来进行。许多式 II 喹啉是已
知的化合物(例如参见美国专利 4,689,338 及其中引用的文献)。

30 在反应方案 I 的步骤(2)中, 使式 III 的 3-硝基喹啉-4-胺还原, 得到式 IV

的喹啉-3,4-二胺。较佳的是，还原用常规非均相加氢催化剂(如碳载铂或碳载钯)来进行。该反应可在帕尔装置中在合适的溶剂(如异丙醇或甲苯)中进行。

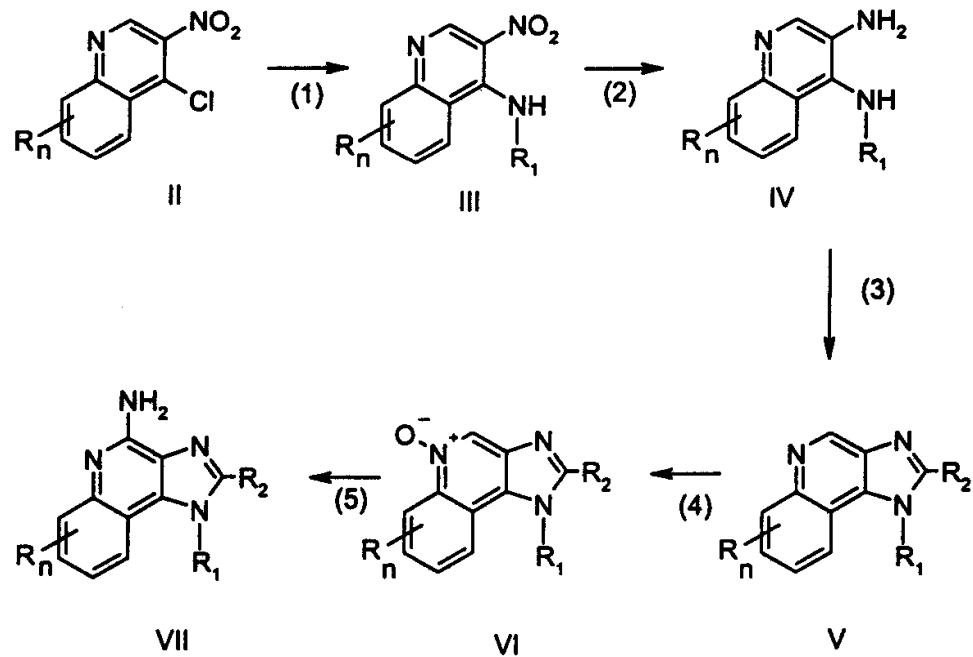
5 在反应方案 I 的步骤(3)中，使式 IV 的喹啉-3,4-二胺与羧酸或其等价物反应，得到式 V 的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉。合适的羧酸等价物包括酰基卤、原酸酯和链烷酸 1,1-二烷氧基烷酯。选择羧酸或其等价物，使得它能为式 V 化合物提供所需的 R_2 取代基。例如，原甲酸三乙酯将提供 R_2 是氢的化合物，原乙酸三乙酯将提供 R_2 是甲基的化合物。反应可在没有溶剂下或在诸如甲苯等惰性溶剂中进行。反应进行时用充分加热，以除去形成的反应副产物醇或水。

10 在反应方案 I 的步骤(4)中，用能形成氮氧化物的常规氧化剂将式 V 的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉氧化，得到式 VI 的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5N-氧化物。较佳的反应条件包括在室温下使氯仿中的式 V 化合物溶液与 3-氯过苯甲酸反应。

15 在反应方案 I 的步骤(5)中，使式 VI 的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5N-氧化物胺化，得到式 VII 的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，它是式 I 的亚属。步骤(5)包括(i)使式 VI 的化合物与酰化剂反应，然后(ii)使产物与胺化剂反应。步骤(5)的部分(i)涉及使式 VI 的 N-氧化物与酰化剂反应。合适的酰化剂包括烷基或芳基磺酰氯(如苯磺酰氯、甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯)。芳基磺酰氯是较佳的。对甲苯磺酰氯是最佳的。步骤(5)的部分(ii)涉及使部分(i)的产物与过量胺化剂反应。合适的胺化剂包括氨(例如以氢氧化铵形式)和铵盐(例如碳酸铵、碳酸氢铵、磷酸铵)。氢氧化铵是较佳的。反应宜这样进行：将式 VI 的 N-氧化物溶解在
20 惰性溶剂(如二氯甲烷)中，将胺化剂加入该溶液中，然后缓慢加入酰化剂。然后用常规方法可分离出产物或其药学上可接受的盐。

25 或者，步骤(5)可这样进行：(i)使式 VI 的 N-氧化物与异氰酸酯反应，然后(ii)水解所得的产物。部分(i)是使 N-氧化物与异氰酸酯反应，其中异氰酸基与羰基相连。较佳的异氰酸酯包括异氰酸三氯乙酰酯和异氰酸芳酰酯(如异氰酸苯甲酰酯)。异氰酸酯和 N-氧化物的反应在基本上无水的条件下进行，方法是将异氰酸酯加入惰性溶剂(如氯仿或二氯甲烷)中的 N-氧化物溶液中。部分(ii)是使部分(i)的产物水解。水解可用常规方法进行，例如在水或低级烷醇存在下，任选地在催化剂(如碱金属氢氧化物或低级醇盐)存在下加热。

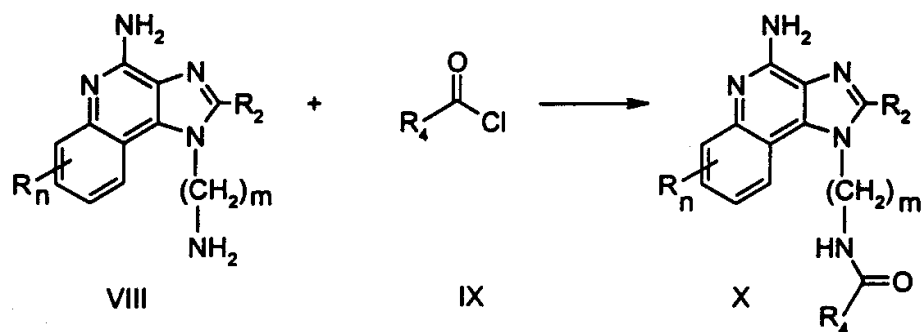
反应方案 I



本发明化合物也可根据反应方案 II 来制备，其中 R、R₂、R₄ 和 n 如上定义，m 是 1-20。

在反应方案 II 中，使式 VIII 的氨基烷基取代的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺与式 IX 的酰基氯反应，得到式 X 化合物，它是式 I 的亚属。反应这样进行，在室温或低温下，将在合适溶剂(如吡啶或二氯甲烷)中的酰基氯溶液加入式 VIII 化合物的溶液中。许多式 VIII 的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺是已知的化合物，例如参见美国专利 6,069,149(Nanba)，其公开内容纳入本文作为参考；其它可用已知的合成方法制得。许多式 IX 的酰基氯可市售购得；其它易用已知的合成方法制得。产物或其药学上可接受的盐可用常规方法来分离。

反应方案 II

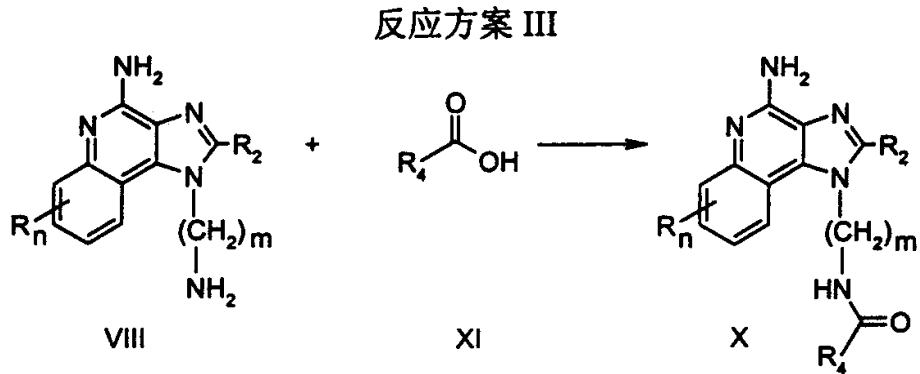


本发明化合物也可根据反应方案 III 来制备，其中 R、R₂、R₄ 和 n 如上定义，m 是 1-20。

在反应方案 III 中，使式 VIII 的氨基烷基取代的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-

胺与式 XI 的酸反应，得到式 X 化合物，它是式 I 的亚属。反应可在室温下诸如二氯甲烷或吡啶的溶剂中进行，采用标准的偶联剂如 1,3-二环己基碳化二亚胺或 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺。产物或其药学上可接受的盐可用常规方法来分离。

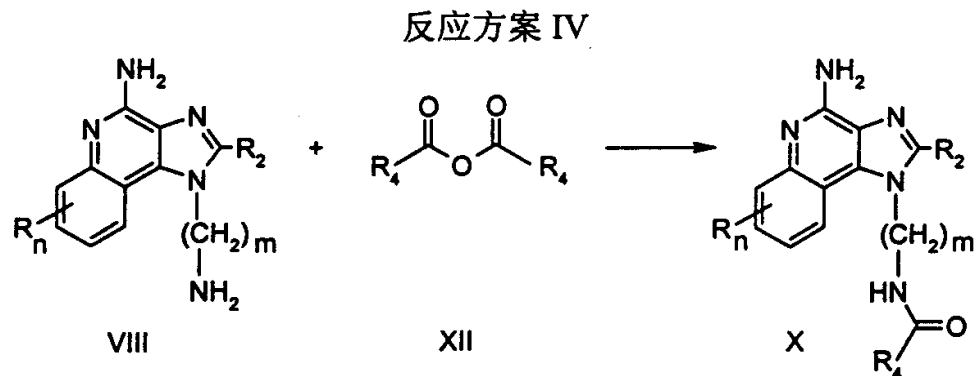
5



本发明化合物也可根据反应方案 IV 来制备，其中 R、R₂、R₄ 和 n 如上定义，m 是 1-20。

10

在反应方案 IV 中，使式 VIII 的氨基烷基取代的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺与式 XII 的酸酐反应，得到式 X 化合物，它是式 I 的亚属。反应可在室温下诸如二氯甲烷的惰性溶剂中在诸如 N,N-二异丙基乙胺或吡啶的碱存在下进行。许多式 XII 酸酐可市售购得；其它易用已知的合成方法制得。产物或其药学上可接受的盐可用常规方法来分离。



15

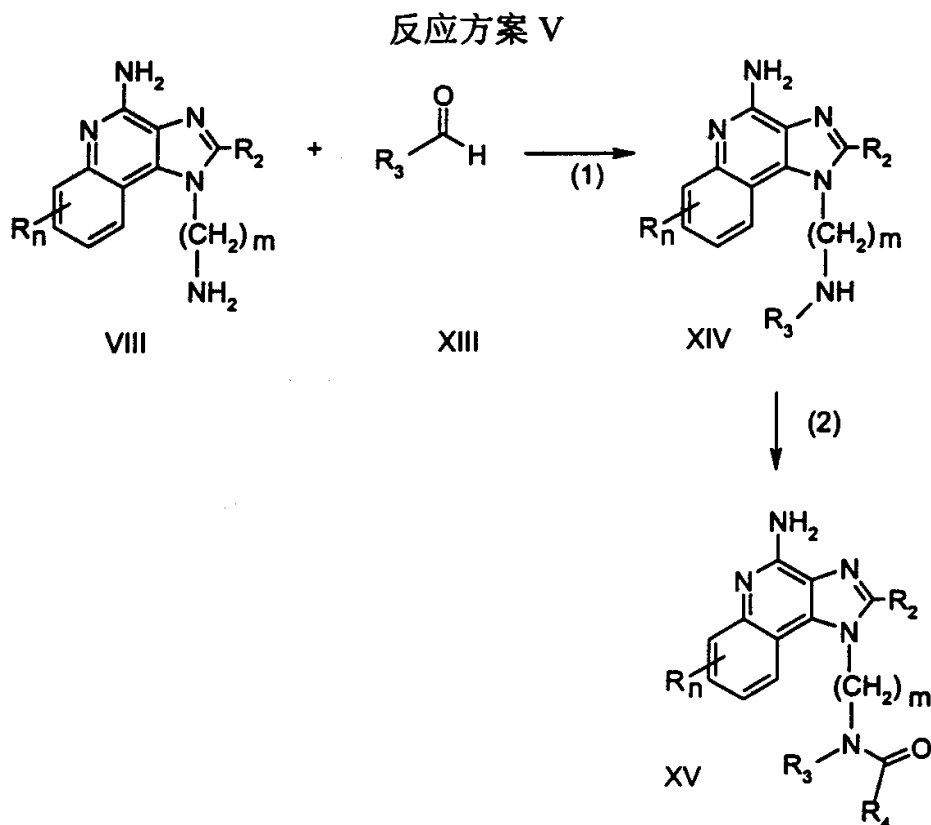
本发明的叔酰胺可根据反应方案 V 制得，其中 R、R₂、R₃、R₄ 和 n 如上定义，m 是 1-20。

20

在反应方案 V 的步骤(1)中，使式 VIII 的氨基烷基取代的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺与式 XIII 的醛反应，得到式 XIV 的仲胺。较佳的是，用三乙酰氧基氢硼化钠进行还原型氨化。反应可这样进行，将三乙酰氧基氢硼化钠加入惰性溶剂(如二氯甲烷)中的胺和醛溶液中。用常规方法分离叔胺或其盐。

在反应方案 V 的步骤(2)中, 使式 XIV 的仲胺酰基化, 得到式 XV 的化合物, 它是式 I 的亚属。反应可这样进行, 按照上述反应方案 III、II 和 IV 的方法, 使式 XIV 的仲胺与酸、酰基氯或酸酐反应。产物或其药学上可接受的盐可用常规方法分离。

5

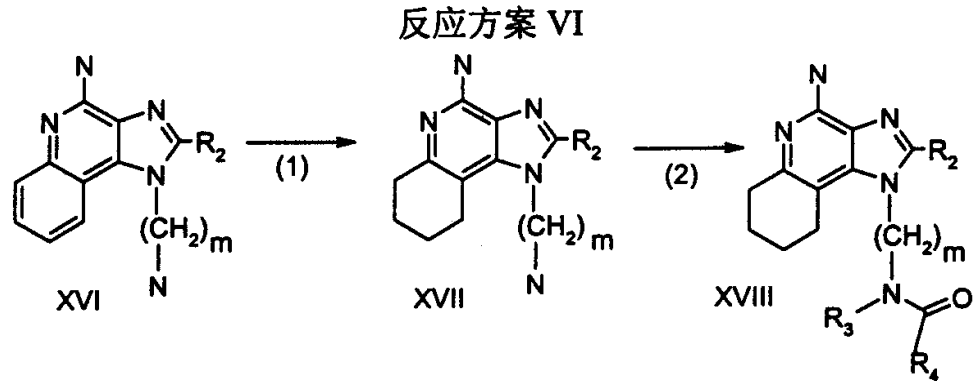


本发明的四氢咪唑并喹啉可根据反应方案 VI 制得, 其中 R_2 、 R_3 和 R_4 如上定义, m 是 1-20。

10 在反应方案 VI 的步骤(1)中, 使式 XVI 的氨基烷基取代的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺还原, 得到式 XVII 的氨基烷基取代的 6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺。还原宜这样进行, 将式 XVI 的化合物悬浮或溶解在三氟乙酸中, 加入催化量的氧化铂(IV), 然后给该混合物加氢气压力。该反应可方便地在帕尔装置上进行。用常规方法分离产物或其盐。

15 在反应方案 VI 的步骤(2)中, 使式 XVII 的氨基烷基取代的 6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺反应, 得到式 XVIII 化合物, 它是式 I 的亚属。当 R_3 是氢时, 反应可根据上述反应方案 II、III 和 IV 描述的方法用式 XVII 的四氢咪唑并喹啉代替式 VIII 的咪唑并喹啉进行反应。当 R_3 不是氢时, 反应可用反应方案 V 描述的方法来进行。可用常规方法分离产物或其药学上可接受的

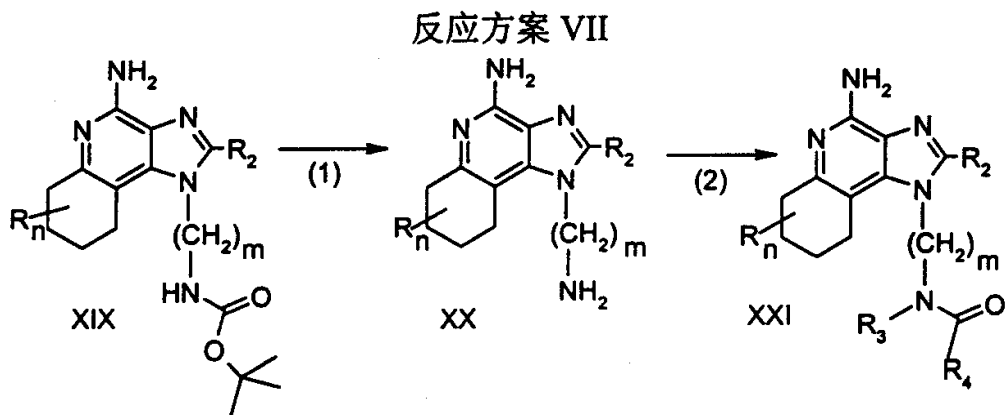
盐。



5 本发明的四氢咪唑并喹啉可根据反应方案 VII 制得，其中 R、R₂、R₃ 和 R₄ 和 n 如上定义，m 是 1-20。

10 在反应方案 VII 的步骤(1)中，使式 XIX 的叔丁基氨基甲酸 6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉酯水解，得到式 XX 的氨基烷基取代的 6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺。反应可这样进行，将式 XIX 化合物溶解在三氟乙酸和乙腈的混合物中，在室温下搅拌。或者，可将式 XIX 化合物与稀盐酸合并，在蒸汽浴上加热。式 XIX 的叔丁基氨基甲酸四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉酯可用美国专利 5,352,784(Nikolaides)中公开的合成途径来制得。产物或其盐可用常规方法来分离。

15 在反应方案 VII 的步骤(2)中，使式 XX 的氨基烷基取代的 6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺反应，得到式 XXI 化合物，它是式 I 的亚属。当 R₃ 是氢时，反应可根据上述反应方案 II、III 和 IV 描述的方法用式 XX 的四氢咪唑并喹啉代替式 VIII 的咪唑并喹啉来进行反应。当 R₃ 不是氢时，反应可用反应方案 V 描述的方法来进行。可用常规方法分离产物或其药学上可接受的盐。



20 式 I 的一些化合物可从式 I 的其它化合物制得。例如，R₄ 取代基含有氯烷

基的化合物可以和胺反应，从而得到 R_4 取代基被仲氨基或叔氨基取代的化合物； R_4 取代基含有硝基的化合物可以还原得到 R_4 取代基含有伯胺的化合物。

5 本文所用的术语“烷基”、“链烯基”、“炔基”和前缀“烷(烯、炔)”包括直链和支链基团和环状基团，即环烷基和环链烯基。除非另有所述，这些基团含有 1-20 个碳原子，链烯基和炔基含有 2-20 个碳原子。较佳的基团总共最多有 10 个碳原子。环状基团可以是单环或多环，较佳的有 3-10 个环碳原子。典型的环状基团包括环丙基、环戊基、环己基和金刚烷基。

10 术语“卤烷基”包括被一个或多个卤原子取代的基团，包括其中所有可利用的氢原子都被卤原子代替的基团。对于具有前缀“卤烷(烯、炔)”的基团也是如此。合适的卤烷基例子是氯甲基、三氟甲基等。

15 本文所用的术语“芳基”包括碳环芳环或环体系。芳基例子包括苯基、萘基、联苯基、茚基和茛基。术语“杂芳基”包括含有至少一个环杂原子(如 O、S、N)的芳环或环体系。合适的杂芳基包括呋喃基、噁吩基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基、吡咯基、四唑基、咪唑基(imidazo)、吡唑基(pyrazolo)、噁唑基(oxazolo)、噻唑基(thiazolo)等。

“杂环基(heterocyclyl)”包括含有至少一个环杂原子(如 O、S、N)的非芳环或环体系。典型的杂环基团包括吡咯烷基、四氢呋喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、噻唑烷基和咪唑烷基。

20 除非另有特指，术语“取代的芳基”、“取代的杂芳基”和“取代的杂环基”指所述环或环体系被一个或多个取代基进一步取代，这些取代基独立选自烷基、烷氧基、烷硫基、羟基、卤素、卤烷基、卤烷基羰基、卤烷氧基(如三氟甲氧基)、硝基、烷基羰基、链烯基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环烷基、腈、烷氧羰基、烷酰氧基、烷酰硫基以及氧代(在杂环基情况下)。

25 在表示本发明化合物的结构式中，某些键用虚线表示。这些线表示虚线表示的键可有可无。因此，本发明的化合物可以是咪唑并喹啉化合物或四氢咪唑并喹啉化合物。

本发明包括文中描述的所有药学上可接受的形式(包括异构体如非对映体和对映体、盐、溶剂合物、多晶型物等)的化合物。

药物组合物和生物活性

本发明的药物组合物含有治疗有效量的上述本发明化合物以及药学上可接受的载体。

术语“治疗有效量”指该化合物的用量足以诱导产生治疗效果，如诱导细胞因子、抗肿瘤活性和/或抗病毒活性。尽管本发明药物组合物中所用活性化合物的确切量将根据本领域技术人员已知的因素(如化合物的物理和化学特性以及载体的性质以及打算采用的剂量方案)而异，但是预计本发明组合物将含有足量的活性组分，为对象提供 100 毫微克/千克-50 毫克/千克、较佳约为 10 微克/千克-5 毫克/千克的化合物剂量。可采用任何常规剂型，如片剂、锭剂、肠胃外制剂、糖浆、软膏、油膏、气溶胶制剂、透皮贴剂、跨粘膜贴剂等。

在治疗方案中，本发明化合物可以单治疗剂的形式给药，或者，本发明化合物可以与另一本发明化合物或其它活性剂(包括其它的免疫应答调节剂、抗病毒药、抗生素等)联合给药。

在根据下述测试进行的试验中，本发明化合物已经显示能诱导产生某些细胞因子。这些结果表明这些化合物可用作免疫应答调节剂，它们能通过许多不同的方式调节免疫应答，从而使得它们能用于治疗各种疾病。

通过给予本发明化合物诱导产生的细胞因子通常包括干扰素- α (IFN- α)和/或肿瘤坏死因子- α (TNF- α)，以及某些白细胞介素(IL)。由本发明化合物诱导生物合成的细胞因子包括 IFN- α 、TNF- α 、IL-1、6、10 和 12，其它各种细胞因子。在其它作用中，细胞因子抑制病毒的产生和肿瘤细胞的生长，使得这些化合物可用于治疗病毒疾病和肿瘤。

除了能诱导产生细胞因子外，本发明的化合物还能影响先天性免疫应答的其它方面。例如，可以刺激天然杀伤细胞的活性，该作用可能由细胞因子诱导而引起。这些化合物还能激活巨噬细胞，巨噬细胞进而刺激氧化氮的分泌和额外细胞因子的产生。另外，这些化合物还能引起 B-淋巴细胞增殖和分化。

本发明化合物对获得性免疫应答也有作用。例如，尽管不认为对 T 细胞有直接作用或直接诱导 T 细胞细胞因子，但在给予化合物后，化合物却间接诱导了 T 辅助细胞(Th1)1 型细胞因子 IFN- γ 的产生，抑制了 T 辅助细胞 2 型细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 的产生。这一活性表明这些化合物可用来治疗需要上调 Th1 应答和/或下调 Th2 应答的疾病。鉴于本发明化合物能抑制 Th2 免疫应

答, 预计这些化合物可用于治疗特应性疾病, 如特应性皮炎、哮喘、变态反应、变应性鼻炎; 全身性红斑狼疮; 还可作为细胞介导的免疫力的疫苗佐剂; 并可用来治疗复发性真菌疾病和衣原体疾病。

5 这些化合物的免疫应答调节作用使得它们可用来治疗各种情况。由于它们能诱导诸如 IFN- α 和/或 TNF- α 等细胞因子的产生, 这些化合物特别可用来治疗病毒疾病和肿瘤。该免疫调节活性暗示本发明化合物可用来治疗下列疾病, 例如但不局限于, 病毒疾病(包括生殖器疣; 寻常疣; 扁平疣; 乙型肝炎; 丙型肝炎; I型和II型单纯疱疹病毒; 传染性软疣; HIV; CMV; VZV; 上皮内肿瘤如子宫颈上皮内肿瘤; 人乳头瘤(HPV)和相关的肿瘤; 真菌疾病, 如念珠菌、曲霉菌和隐球菌脑膜炎; 肿瘤疾病, 如基底细胞癌、毛细胞白血病、Kaposi 肉瘤、肾细胞癌、鳞状上皮细胞癌、粒细胞性白血病、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、非 Hodgkin 淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤和其它癌; 寄生虫疾病, 例如肺炎肺囊虫、似隐胞菌病、组织胞浆菌病、弓形体病、锥体虫感染和立什曼病; 和细菌感染, 例如结核菌和分支杆菌。可用本发明化合物治疗的其它疾病或情况包括湿疹、嗜曙红细胞增多、原发性血小板减少症、麻风病、多发性硬化、Ommen 综合征、盘状狼疮、Bowen 疾病、Bowen 样丘疹病; 以及增强或刺激伤口(包括慢性伤口)愈合。因此, 本发明提供了诱导动物体内细胞因子生物合成的方法, 该方法包括将本发明的化合物或组合物给予该动物。

10

15

化合物诱导细胞因子生物合成的有效量是足以使一种或多种细胞类型(如单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和 B 细胞)产生比这些细胞因子本底水平有所提高的一种或多种细胞因子(例如 IFN- α 、TNF- α 、IL-1、6、10 和 12)的用量。确切的用量将根据现有技术中已知的因素而异, 但是预计剂量约为 100 毫微克/千克-50 毫克/千克, 较佳的约为 10 微克/千克-5 毫克/千克。本发明还提供了治疗动物体内病毒性感染的方法和治疗动物体内肿瘤疾病的方法, 这些方法包括将有效量的本发明化合物或组合物给予该动物。治疗或抑制病毒性感染的有效量是使病毒感染的一个或多个表现(如病毒性损伤、病毒装载、病毒产生的速度以及与未处理对照动物相比的死亡率)有所减少的量。确切的用量将根据现有技术中已知的因素而异, 但是预计剂量约为 100 毫微克/千克-50 毫克/千克, 较佳的约为 10 微克/千克-5 毫克/千克。化合物治疗肿瘤病情的有效量是使肿瘤大小或肿瘤病灶数量减小的量。同样, 确切的用量将根据现有技术中已

20

25

30

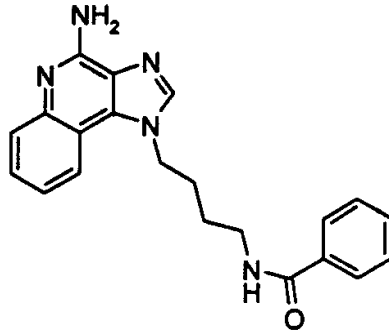
知的因素而异，但是预计剂量约为 100 毫微克/千克-50 毫克/千克，较佳的约为 10 微克/千克-5 毫克/千克。

通过下列实施例来进一步描述，提供这些实施例只是为了描述而没有限制作用。

5

实施例

N¹-[4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺



将含 1-(4-氨基丁基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(2.0 克, 7.8 毫摩尔)的吡啶(1 升)悬浮液温至 60°C, 使原料溶解。将溶液冷却至约 30°C, 然后缓慢加入用吡啶(100 毫升)稀释的苯甲酰氯(1.1 克, 7.8 毫摩尔)。1 小时后, 高效液相色谱(HPLC)分析表明残留有一些原料。加入额外量的苯甲酰氯(0.3 克), 将反应物温至 50°C 过夜。真空浓缩反应混合物。将所得残余物与氯仿(200 毫升)和 1 %碳酸钠(200 毫升)合并。分离有机层, 真空浓缩。将所得残余物与乙酸丙酯(30 毫升)合并, 在蒸汽浴上加热使残余物溶解。使溶液冷却。过滤分离所得沉淀, 得到 N¹-[4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺固体, 其熔点为 210-212°C。C₂₁H₂₁N₅O 的计算值: %C, 70.18; %H, 5.89; %N, 19.48; 实测值: %C, 69.49; %H, 5.97; %N, 19.64。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.21 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.62 (宽 s, 2H), 4.64 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.30 (q, J=6.0 Hz, 2H), 1.92 (五单元组, J=7.0 Hz, 2H), 1.58 (五单元组, J=7.0 Hz, 2H); MS (EI) m/e 359.1746 (C₂₁H₂₁N₅O 计算值为 359.1746)。

15

20

实施例 2

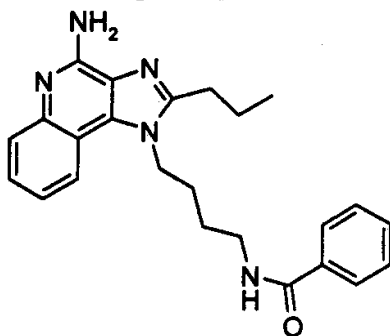
25

N¹-[4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺盐酸水合物

将 N¹-[4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺(1 克)溶解在异丙醇中。加入盐酸(1 当量, 12N)。过滤分离所得沉淀, 得到 1 克 N¹-[4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺盐酸水合物固体, 熔点为 254-256°C。C₂₁H₂₁N₅O · HCl · 1.5 H₂O 的分析计算值: %C, 59.63; %H, 5.96; %N, 16.56; 实测值: %C 59.61; %H, 6.04; %N, 16.64。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.80 (宽 s, 1H), 9.15 (宽 s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.71 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.72 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.30 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.93 (五单元组, J=7.0 Hz, 2H), 1.61 (五单元组, J=7.0 Hz, 2H)。

实施例 3

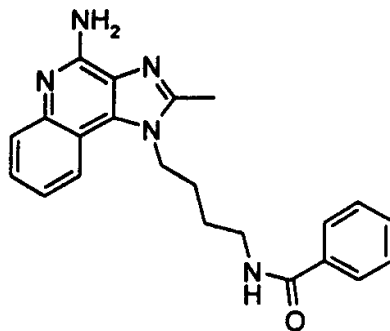
N¹-[4-(4-氨基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺



用实施例 1 的通用方法, 使 1-(4-氨基丁基)-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(0.55 克, 1.8 毫摩尔)与苯甲酰氯(0.26 克, 1.8 毫摩尔)反应, 得到 N¹-[4-(4-氨基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺固体, 熔点为 173-174°C。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80(宽 s, 2H), 8.46(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.20(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.81(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76(d, J=7.4 Hz, 2H), 7.67(t, J=7.4 Hz, 1H), 7.49(m, 2H), 7.43(t, J=7.5 Hz, 2H), 4.63(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.34(m, 2H), 2.97(t, J=7.0 Hz, 2H), 1.85(m, 4H), 1.72(五单元组, J=7.0 Hz, 2H), 1.01(t, J=7.0 Hz, 3H); MS(EI) m/e 401.2210(C₂₄H₂₇N₅O 计算值为 401.2216)。

实施例 4

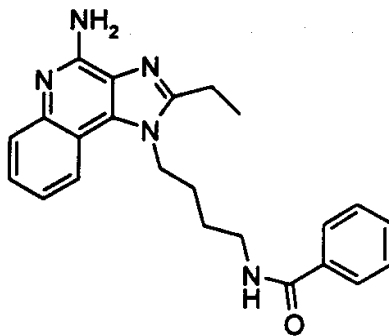
N¹-[4-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺



用实施例 1 的通用方法，使 1-(4-氨基丁基)-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.5 克，1.8 毫摩尔)与苯甲酰氯(0.26 克，1.8 毫摩尔)反应，得到 N¹-[4-(4-氨基-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺固体，熔点为 164-170°C。
 5 ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.01(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.78(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.59(dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.50(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.43(t, J=8.0 Hz, 2H), 7.38(dt, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.17(dt, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.48(宽 s, 2H), 4.53(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.31(q, J=6.0 Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 1.88(五单元组, J=7.0 Hz, 2H), 1.68(五单元组, J=7.0 Hz, 2H); MS(EI) m/e 373.1903(C₂₂H₂₃N₅O 计算值为 373.1903)。
 10

实施例 5

N¹-[4-(4-氨基-2-乙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺

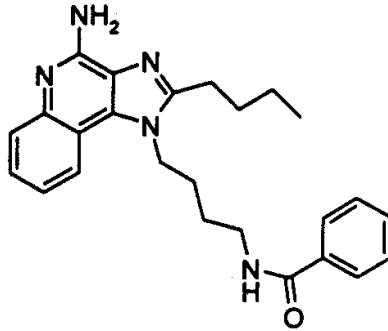


15 用实施例 1 的通用方法，使 1-(4-氨基丁基)-2-乙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.5 克，1.76 毫摩尔)与苯甲酰氯(0.25 克，1.76 毫摩尔)反应，得到 N¹-[4-(4-氨基-2-乙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺固体，熔点为 203-206°C。¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.00(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.79(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.60(dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.50(t, J=8.0 Hz, 1H),
 20 7.43(t, J=8.0 Hz, 2H), 7.38(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.17(t, J=8.0 Hz, 1H), 6.47(宽 s, 2H), 4.53(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.32(q, J=6.0 Hz, 2H), 2.95(q, J=7.0 Hz, 2H), 1.87(五单元

组, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.70(五单元组, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.35(t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS(EI) m/e 387.2058($C_{23}H_{25}N_5O$ 计算值为 387.2059)。

实施例 6

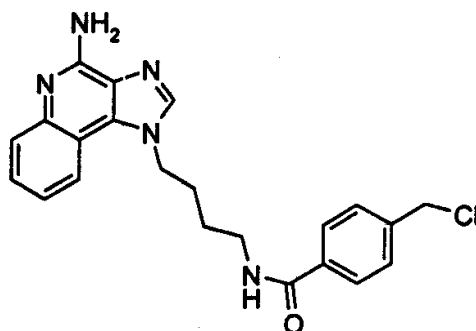
5 N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺



使 1-(4-氨基丁基)-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.5 克, 1.6 毫摩尔) 与吡啶(50 毫升)混合, 并加热至 50°C。通过移液管加入苯甲酰氯(0.22 克, 1.6 毫摩尔)。1 小时后的 HPLC 分析表明所有原料消失, 形成几种产物。真空浓缩反应混合物。使残余物与二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液混合。分离有机层然后真空浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷中, 并加在硅胶柱上。柱用含 5% 甲醇的二氯甲烷洗脱, 然后用含 10% 甲醇的二氯甲烷洗脱。合并含 10% 甲醇的二氯甲烷组分, 真空浓缩得到 N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]苯甲酰胺固体, 熔点为 174-175°C。¹H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48(t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.00(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.60(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.43(t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.39(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.50(宽 s, 2H), 4.54(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.32(m, 2H), 2.91(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.86(五单元组, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.77(五单元组, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.70(五单元组, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.41(六单元组, $J=7.0$ Hz, 2H), 0.91(t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS(CI) m/e 416(M+H)。

实施例 7

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-(氯甲基)苯甲酰胺



部分 A

将草酰氯(4.4 毫升, 2M, 在氯仿中, 8.8 毫摩尔)加入含 4-(氯甲基)苯甲酸
 (1 克, 5.7 毫摩尔)的二氯甲烷中。加入 N,N-二甲基甲酰胺(4 滴)催化该反应。1
 5 小时后的 HPLC 分析表明有 100% 完全转变。将反应混合物真空浓缩, 得到 4-(氯
 甲基)苯甲酰氯。

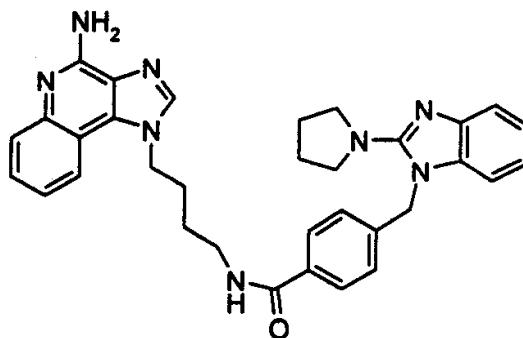
部分 B

将含 4-(氯甲基)苯甲酰氯(1.06 克, 5.6 毫摩尔)的二氯甲烷溶液加入含 1-(4-
 氨基丁基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(1.0 克, 3.9 毫摩尔)的吡啶(250 毫升)悬
 10 浮液中。1 小时后 HPLC 分析表明反应完全。真空浓缩反应混合物。使残余
 物与饱和的碳酸氢钠水溶液混合。过滤分离固体, 然后将该固体溶解在含少量
 甲醇的氯仿中。用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤该溶液。真空浓缩有机层。所得
 残余物用柱色谱纯化(硅胶, 用含 10% 甲醇的二氯甲烷洗脱), 得到 N¹-[4-(4-
 15 氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]-4-(氯甲基)苯甲酰胺固体, 熔点为 240-
 300(分解)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.21(s, 1H),
 8.03(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46(d, J=8.0
 Hz, 2H), 7.42(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.20(t, J=8.0 Hz, 1H), 6.80(宽 s, 2H), 4.78(s, 2H),
 4.62(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.28(q, J=6.0 Hz, 2H), 1.89(五单元组, J=7.0 Hz, 2H),
 1.56(五单元组, J=7.0 Hz, 2H); MS(CI) m/e 408(M+H)。

20

实施例 8

N¹-[4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]-4-[(2-四氢-1H-1-吡咯
 基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基]苯甲酰胺



部分 A

5 将 2-羟基-1*H*-苯并咪唑(62 克, 0.46 摩尔)加入磷酰氯(200 毫升)中, 使该混合物回流 4.5 小时。将所得溶液倒在 4 升冰上, 用氢氧化铵使混合物呈强碱性。过滤分离所得固体, 用水洗涤, 干燥得到 2-氯-1*H*-苯并咪唑粗品。

部分 B

10 混合 2-氯-1*H*-苯并咪唑(10.0 克, 0.066 摩尔)、吡咯烷(18.5 克, 0.26 摩尔)和乙醇(100 毫升)。使所得溶液在 160-170°C 下加热 6 小时, 然后蒸发溶剂。所得残余物与水混合。用盐酸使混合物呈强酸性, 然后用氢氧化铵调至碱性。过滤分离所得固体, 用水洗涤, 然后空气干燥, 得到 11.8 克褐色粉末状粗品。从乙酸乙酯/甲醇中重结晶该物质, 得到 4.9 克 2-吡咯烷基-1*H*-苯并咪唑。
C₁₁H₁₃N₃ 的分析计算值: %C, 70.56; %H, 7.00; %N, 22.44; 实测值: %C, 70.13; %H, 7.05; %N, 22.70。

部分 C

15 将氢化钠(402 毫克, 11 毫摩尔)加入含 2-吡咯烷基-1*H*-苯并咪唑(1.9 克, 10.1 毫摩尔)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(30 毫升)悬浮液中。所有固体溶解。停止发泡后, 使溶液在室温下搅拌 15 分钟。将溶液冷却至 5°C, 形成固体。将 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(2.1 克, 01 摩尔)加入悬浮液中, 所有固体溶解。在室温下搅拌溶液, 形成固体。在室温下搅拌混合物过夜, 然后将其倒入冰水中。过
20 滤分离固体, 用水洗涤, 然后干燥, 得到 3.0 克灰白色固体状粗品。从甲醇中重结晶该物质, 得到 4-[(2-吡咯烷基-1*H*-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯。
C₂₀H₂₁N₃O₂ 的分析计算值: %C, 71.62; %H, 6.31; %N, 12.53; 实测值: %C, 71.44; %H, 6.41; %N, 12.50。

部分 D

25 将 4-[(2-吡咯烷基-1*H*-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯(2.5 克, 7.5 毫摩尔)

加入含氢氧化钠(1.8 克, 45 毫摩尔)的水(30 毫升)和甲醇(10 毫升)溶液中。在蒸汽浴上加热该混合物, 直至所有酯溶解。继续加热 15 分钟, 然后用等体积的水稀释溶液, 用盐酸中和。过滤分离所得沉淀, 用水洗涤, 并干燥, 得到 1.9 克粗品。从 N,N-二甲基甲酰胺重结晶该物质, 得到 4-[(2-吡咯烷基-1*H*-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸。C₁₉H₁₉N₃O₂ 的分析计算值: %C, 71.01; %H, 5.96; %N, 13.07; 实测值: %C, 70.01; %H, 6.14; %N, 13.32。

部分 E

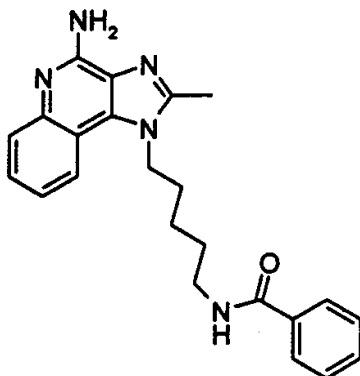
将草酰氯(4 毫升)加入含 4-[(2-吡咯烷基-1*H*-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸(0.28 克, 0.872 毫摩尔)的氯仿(50 毫升)悬浮液中。使该混合物回流 1 小时, 然后真空浓缩。用甲苯稀释残余物, 真空浓缩, 然后在室温下真空干燥过周末, 得到粗制的 4-[(2-吡咯烷基-1*H*-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酰氯。

部分 F

将 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.20 克, 0.783 毫摩尔)加入部分 E 的酰氯与吡啶(20 毫升)的混合物中。10 分钟后, HPLC 分析表明反应混合物含有产物, 加上约 10% 的酰氯和胺。真空浓缩该反应混合物。将残余物与水合并, 用 0.1 N 氢氧化钠处理, 然后用二氯甲烷萃取。二氯甲烷萃取物用柱色谱纯化(硅胶, 用含 5-10% 甲醇的二氯甲烷洗脱), 得到 N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-[(2-四氢-1*H*-1-吡咯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基]苯甲酰胺固体, 熔点为 150-153°C。MS(EI) *m/e* 558.2865(C₃₃H₃₄N₈O 的计算值为 558.2855)。

实施例 9

N^1 -[5-(4-氨基-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)戊基]苯甲酰胺



部分 A

- 5 在氩气下,合并 1,5-二氨基戊烷(25 克,0.24 摩尔)和苯甲酰胺(9.9 克,0.081 摩尔),加热回流过夜。将反应混合物真空浓缩,除去过量二胺。使残余物在大约 210°C、12 毛(16 X 10² 帕斯卡)下蒸馏,得到 11.8 克 N-(5-氨基戊基)苯甲酰胺无色油。

部分 B

- 10 将三乙胺(1 当量)加入含盐酸 4-氯-3-硝基喹啉(13 克,53 毫摩尔)的氯仿悬浮液中。加入含 N-(5-氨基戊基)苯甲酰胺(11 克,53 毫摩尔)的氯仿悬浮液,使反应混合物加热回流。用 HPLC 监测反应的进展。真空浓缩反应混合物。残余物用甲苯稀释,加热回流,然后趁热过滤。使滤液冷却。过滤分离所得沉淀,得到 16.9 克 N^1 -{5-[(3-硝基喹啉-4-基)氨基]戊基}苯甲酰胺黄色固体,熔点为
- 15 130-132°C. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07(s, 1H), 9.02(宽 s, 1H), 8.53(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.43(t, J=6.0 Hz, 1H), 7.89(dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.83(dt, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.80(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.57(dt, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.50(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.43(t, J=8.0 Hz, 2H), 3.63(q, J=6.0 Hz, 2H), 3.25(q, J=6.0 Hz, 2H), 1.77(五单元组, J=7.0 Hz, 2H), 1.55(五单元组, J=7.0 Hz, 2H), 1.39(五单元组, J=7.0 Hz,
- 20 2H)。

部分 C

将催化量的碳载钯加入含 N^1 -{5-[(3-硝基喹啉-4-基)氨基]戊基}苯甲酰胺(3.4 克,9 毫摩尔)的异丙醇(250 毫升)悬浮液中。将反应混合物置于帕尔装置上 50 psi(3.4 X 10⁴ 帕斯卡)的氢气气氛下。2 小时后,过滤反应混合物除去催

化剂。真空浓缩滤液，得到粗制的 N¹-{5-[(3-氨基喹啉-4-基)氨基]戊基}苯甲酰胺。将该物质与原乙酸三乙酯(1.4 克, 9 毫摩尔)和甲苯(200 毫升)混合。用 Vigreux 柱在蒸汽浴上加热该反应混合物过夜。从反应混合物中倾析出甲苯，然后真空浓缩，得到油状 N¹-[5-(2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)戊基]苯甲酰胺。

部分 D

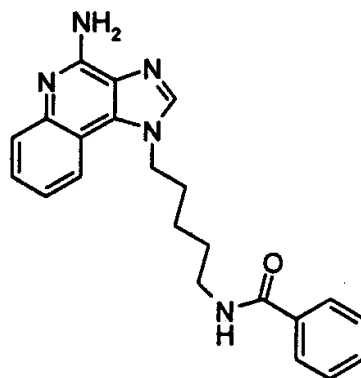
将 3-氯过苯甲酸(3 克, 9 毫摩尔)加入含部分 C 的油的乙酸甲酯(50 毫升)溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜，然后用乙醚(50 毫升)稀释。过滤分离所得沉淀，然后用乙醚洗涤，得到 1.6 克 1-(5-苯甲酰氨基戊基)-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-5*N*-氧化物。

部分 E

将氢氧化铵(50 毫升)加入含 1-(5-苯甲酰氨基戊基)-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-5*N*-氧化物(1.6 克, 4.12 毫摩尔)的二氯甲烷(150 毫升)溶液中。缓慢加入甲苯磺酰氯(0.78 克, 4.12 毫摩尔)，并迅速搅拌该反应混合物。1 小时后分离有机层，用 1% 碳酸钠洗涤，然后真空浓缩。将所得残余物与 1*N* 盐酸(30 毫升)合并，用炭处理，然后过滤。中和滤液。沉淀出油。使该油固化过夜，得到 0.63 克 N¹-[5-(4-氨基-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)戊基]苯甲酰胺固体，熔点为 110-120°C。¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50(t, J=5.5 Hz, 1H), 8.12(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.82(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.71(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.63(宽 s, 2H), 7.55(t, J= 8.5 Hz, 1H), 7.51(t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46(t, J= 8.0 Hz, 2H), 7.40(t, J=8.0 Hz, 1H), 4.52(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.28(q, J= 6.0 Hz, 2H), 2.64(s, 3H), 1.87(五单元组, J=7.0 Hz, 2H), 1.79(五单元组, J= 7.0 Hz, 2H), 1.48(五单元组, J=7.0 Hz, 2H); MS(Cl) m/e 388(M+H)。

实施例 10

盐酸 N¹-[5-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)戊基]苯甲酰胺



部分 A

将催化量的碳载钯加入含 N¹-{5-[(3-硝基咪唑-4-基)氨基]戊基}苯甲酰胺 (5 克, 13.2 毫摩尔)的甲苯(250 毫升)悬浮液中。将反应混合物置于帕尔装置上
 5 50 psi(3.4 X 10⁴ 帕斯卡)的氢气气氛下。大约 2 小时后, 在帕尔瓶底物形成了油状球。加入硫酸镁和额外的催化剂, 继续加氢过夜。过滤反应混合物, 除去催化剂。将帕尔瓶中的残余物与异丙醇(150 毫升)合并, 在蒸汽浴上加热, 然后过滤。HPLC 分析表明两种滤液均含有产物, 因此将它们合并, 真空浓缩得到粗制的 N¹-{5-[(3-氨基咪唑-4-基)氨基]戊基}苯甲酰胺。将该物质与甲苯(250
 10 毫升)合并。加入原甲酸三乙酯(4 克, 26.4 毫摩尔), 用 Vigreux 柱使反应混合物加热回流 2 小时。将反应混合物冷却至室温。过滤分离所得沉淀, 得到 3.4 克 N¹-[5-(1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)戊基]苯甲酰胺固体, 熔点为 171.5-172.5°C。
¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22(s, 1H), 8.43(t, J=6.0 Hz, 2H), 8.38(m, 1H), 8.18(m, 1H), 7.80(d, J=7.0 Hz, 2H), 7.73(m, 2H), 7.51(t, J=7.0 Hz, 1H), 7.45(t,
 15 J=7.0 Hz, 2H), 4.72(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.25(q, J=6.0 Hz, 2H), 1.94(五单元组, J=7.5 Hz, 2H), 1.58(五单元组, J=7.5 Hz, 2H), 1.40(五单元组, J=8.5 Hz, 2H)。

部分 B

将 3-氯过苯甲酸(1.9 克, 5.58 毫摩尔)加入含 N¹-[5-(1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)戊基]苯甲酰胺(2.0 克, 5.58 毫摩尔)的氯仿溶液中。4 小时后的 HPLC 分析表明反应完全。用 1% 碳酸钠(50 毫升)洗涤反应物两次, 然后真空浓缩, 得到 1-(5-苯甲酰氨基戊基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-5*N*-氧化物。
 20

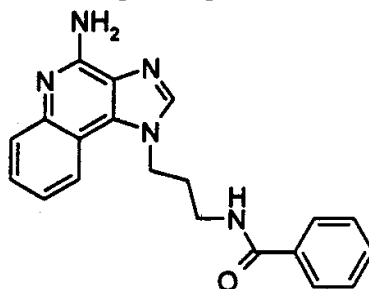
部分 C

将氢氧化铵加入含 1-(5-苯甲酰氨基戊基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-5*N*-氧化物(2.1 克, 5.58 毫摩尔)的二氯甲烷溶液中。缓慢加入甲苯磺酰氯(1.06 克, 5.58

毫摩尔)并迅速搅拌反应混合物。1 小时后,用二氯甲烷稀释反应物。分离有机层,用 1% 碳酸钠洗涤,然后真空浓缩。将所得残余物溶解在异丙醇(100 毫升)中,然后加入 6N 盐酸(0.93 毫升)。将所得沉淀悬浮于水(150 毫升)中,加热回流,用炭处理,然后过滤。使滤液冷却。过滤分离所得沉淀,干燥得到 0.9 克
 5 盐酸 N¹-[5-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)戊基]苯甲酰胺白色结晶固体,熔点为 217-219°C。C₂₂H₂₃N₅O · HCl · ½H₂O 的分析计算值: %C, 52.85; %H, 6.85; %N, 14.01; 实测值: %C, 52.62; %H, 6.44%; %N, 13.87。¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.84(宽 s, 1H), 9.24(宽 s, 2H), 8.51(s, 1H), 8.43(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.22(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.82(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.70(t, J=8.0
 10 Hz, 1H), 7.56(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.49(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.42(t, J=8.0 Hz, 2H), 4.66(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.23(q, J=6.0 Hz, 2H), 1.90(五单元组, J=7.0 Hz, 2H), 1.56(五单元组, J=7.0 Hz, 2H), 1.38(五单元组, J=7.0 Hz, 2H); MS(Cl) m/e 374(M+H)。

实施例 11

15 盐酸 N¹-[3-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丙基]苯甲酰胺



部分 A

在帕尔容器中合并苯甲酰胺(25 克, 0.20 摩尔)和 1,3-二氨基丙烷(45.9 克, 0.60 摩尔)并于 150°C 加热 15 小时。冷却该容器,将反应混合物真空浓缩,除去过量二胺。将残余物溶解在水(500 毫升)中,加入浓盐酸,调节 pH 至 <1。过滤除去所得沉淀(原料苯甲酰胺和二酰基化产物)。用二氯甲烷洗涤滤液。加入 50%氢氧化钠使水层成强碱性,然后用二氯甲烷(4 X 300 毫升)萃取。合并萃取物,用盐水(300 毫升)洗涤,用硫酸钠干燥,然后真空浓缩得到 11.9 克油状 N-(3-氨基丙基)苯甲酰胺。

25 部分 B

将三乙胺(9.3 毫升, 67 毫摩尔)加入盐酸 4-氯-3-硝基喹啉(16.4 克, 67 毫摩

尔)和二氯甲烷(400 毫升)的混合物中。一次性加入含 N-(3-氨基丙基)苯甲酰胺(11.9 克, 67 毫摩尔)的二氯甲烷(100 毫升)溶液。反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后在蒸汽浴上加热 1 小时。过滤分离所得沉淀, 得到 6 克 N¹-{3-[(3-硝基喹啉-4-基)氨基]丙基}苯甲酰胺黄色固体, 熔点为 209-211°C。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07(宽 s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.54(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.51(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.89(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.82(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.76(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.55(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.50(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.43(t, J=8.0 Hz, 2H), 3.69(q, J=6.0 Hz, 2H), 3.35(q, J=6.0 Hz, 2H), 2.00(五单元组, J=7.0 Hz, 2H)。

部分 C

10 将含 N¹-{3-[(3-硝基喹啉-4-基)氨基]丙基}苯甲酰胺(1.0 克, 2.8 毫摩尔)的异丙醇(120 毫升)悬浮液温热, 使一些物质溶解。加入催化量的碳载钯, 将反应混合物置于帕尔装置上 50 psi(3.4 X 10⁴ 帕斯卡)的氢气气氛下。3 小时后, 过滤反应混合物除去催化剂。真空浓缩滤液, 得到粗制的油状 N¹-{3-[(3-氨基喹啉-4-基)氨基]丙基}苯甲酰胺。将甲苯(100 毫升)加入该油, 然后加入原甲酸三乙酯(0.8 克, 5.6 毫摩尔)。使反应混合物在蒸汽浴上加热过夜。使反应混合物在室温下冷却。过滤分离所得沉淀, 得到 0.53 克 N¹-[3-(1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]苯甲酰胺灰白色固体, 熔点为 188-190°C。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67(t, J=5.5 Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.37(d, J=7.5 Hz, 1H), 8.17(dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.87(d, J=7.0 Hz, 2H), 7.71(dt, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.56(dt, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.54(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.48(t, J=7.0 Hz, 2H), 4.78(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.38(q, J=6.0 Hz, 2H), 2.18(五单元组, J=7.0 Hz, 2H)。

部分 D

25 在室温下将 3-氯过苯甲酸(0.55 克, 1.6 毫摩尔)缓慢加入含 N¹-[3-(1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]苯甲酰胺(0.53 克, 1.6 毫摩尔)的氯仿(50 毫升)溶液中。3 小时后, 用 1% 碳酸钠(2 X 30 毫升)洗涤反应物, 然后真空浓缩, 得到 0.32 克 1-(3-苯甲酰氨基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5N-氧化物固体。

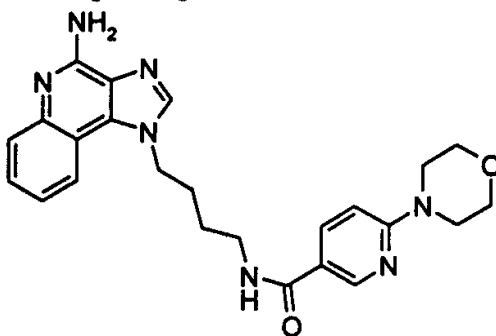
部分 E

30 将氢氧化铵(20 毫升)加入含 1-(3-苯甲酰氨基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5N-氧化物(0.32 克, 0.92 毫摩尔)的二氯甲烷(100 毫升)溶液中。缓慢加入甲苯磺酰氯(0.17 克, 0.92 毫摩尔)。在室温下搅拌该反应混合物过夜, 然后真空浓

缩除去二氯甲烷。过滤分离所得沉淀，然后用水洗涤。将该物质溶解在异丙醇(20 毫升/克)中。加入浓盐酸(1 当量)，然后使反应混合物体积减少 10-20%。过滤分离所得沉淀，用异丙醇洗涤，得到 0.25 克盐酸 N¹-[3-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丙基]苯甲酰胺固体，熔点为 265-270°C。C₂₀H₁₉N₅O · HCl · ½ H₂O 的分析计算值: %C, 61.46; %H, 5.42; %N, 17.92; 实测值: %C, 61.79; %H, 5.34; %N, 17.61. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.74(宽 s, 1H), 9.30(宽 s, 2H), 8.73(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 8.22(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.87(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.84(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.71(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.54(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.48(t, J=8.0 Hz, 2H), 7.43(t, J=8.0 Hz, 1H), 4.75(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.39(q, J=6.0 Hz, 2H), 2.17(t, J=7.0 Hz, 2H); MS(EI) m/e 345.1593(C₂₀H₁₉N₅O 的计算值为 345.1590)。

实施例 12

N³-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-吗啉代烟酰胺



15 部分 A

将羰基二咪唑(18.6 克, 0.115 摩尔)加入含 6-氯烟酸(16.6 克, 0.105 摩尔)的二氯甲烷(250 毫升)悬浮液中。所有固体溶解后，在室温下搅拌反应溶液 1 小时，然后加入异丙醇(100 毫升)。真空除去二氯甲烷。将催化量的异丙醇钠加入溶液中，使溶液加热回流 1 小时。然后将溶液真空浓缩。所得残余物用水制成淤浆，然后用乙醚萃取。萃取物用硫酸镁干燥，然后真空浓缩，得到 23.9 克 6-氯烟酸异丙酯。

部分 B

25 使含 6-氯烟酸异丙酯(6.0 克, 0.03 摩尔)和吗啉(13 毫升, 0.15 摩尔)的异丙醇(60 毫升)溶液加热回流 72 小时。使溶液在室温下冷却过夜。过滤分离所得沉淀，用异丙醇洗涤，然后干燥得到 6-吗啉代烟酸异丙酯。滤液用水稀释，过

5 滤分离所得沉淀，用水洗涤，干燥得到 6-吗啉代烟酸异丙酯。合并得率为 8.3 克。将 6-吗啉代烟酸异丙酯与 1 N 氢氧化钠(40 毫升)合并，所得悬浮液在 50-60°C 搅拌直至所有固体溶解。在室温下搅拌溶液过夜，此时形成沉淀。过滤分离该物质，鉴定为原料。用浓盐酸中和滤液。过滤分离所得沉淀，用水洗涤，干燥得到 3.3 克粗品。从甲醇/二氯甲烷重结晶该物质，得到 6-吗啉代烟酸固体，熔点为 259-261°C。C₁₀H₁₂N₂O₃ 的分析计算值：%C, 57.19; %H, 5.81; %N, 13.48; 实测值：%C, 57.50; %H, 5.71; %N, 13.53。

部分 C

10 将 N,N-二甲基甲酰胺(1 毫升)缓慢加入含草酰氯(0.13 克, 1 毫摩尔)的氯仿(5 毫升)溶液中。加入 6-吗啉代烟酸(0.21 克, 1 毫摩尔)，搅拌反应混合物 15 分钟。真空浓缩反应混合物，用甲苯稀释，然后真空浓缩得到 6-吗啉代烟酰氯。使该物质在室温下处于真空下过夜，然后用于下一步。

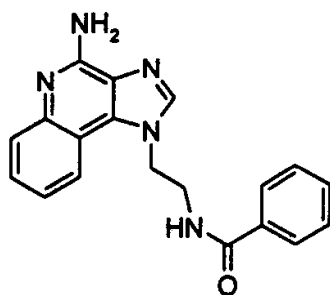
部分 D

15 将部分 C 的酰基氯溶于吡啶(20 毫升)，然后一次性加入温热的含 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.25 克, 1 毫摩尔)的吡啶(25 毫升)溶液中。在 40°C 下真空浓缩反应混合物，除去吡啶。使所得残余物与水和 1N 氢氧化钠(25 毫升)合并。混合物用二氯甲烷萃取。真空浓缩萃取物。所得残余物从异丙醇中重结晶，得到 N³-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-吗啉代烟酰胺固体，熔点为 160-170°C(分解)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55(d, J=2.5 Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.28(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.22(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.90(dd, J=8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.82(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.52(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.82(d, J=8.0 Hz, 1H), 4.70(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.69(t, J=5.0 Hz, 4H), 3.54(t, J=5.0 Hz, 4H), 3.27(q, J=6.0 Hz, 2H), 1.91(五单元组, J=7.0 Hz, 2H), 1.58(t, J=6.0 Hz, 2H); MS(EI) m/e 445.2209(C₂₄H₂₇N₇O₂ 计算值为 445.2226)。

25

实施例 13

N¹-[2-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]苯甲酰胺



部分 A

5 将三乙胺(66.8 克, 0.33 摩尔)加入含 N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(55.0 克, 0.34 摩尔)的无水二氯甲烷(500 毫升)溶液中。缓慢加入 4-氯-3-硝基喹啉, 反应放热。使反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤分离所得沉淀, 得到黄色固体状产物。用水洗涤滤液, 用硫酸镁干燥, 然后真空浓缩。所得残余物用己烷制成淤浆, 过滤得到另一黄色固体状产物。合并两个产物, 得到 101 克 N-[2-(3-硝基喹啉-4-基)氨基乙基]氨基甲酸叔丁酯黄色固体, 熔点为 157-158。

部分 B

10 将碳载钯(1 克 10%) 硫酸钠(2 克)加入含 N-[2-(3-硝基喹啉-4-基)氨基乙基]氨基甲酸叔丁酯(100 克, 0.30 摩尔)的甲苯(500 毫升)淤浆中。将该混合物置于帕尔装置上 50 psi(3.4 X 10⁴ 帕斯卡)的氢气气氛下, 在室温下过夜。过滤反应混合物。浓缩滤液, 得到 73 克深金色油状 N-[2-(3-氨基喹啉-4-基)氨基乙基]氨基甲酸叔丁酯。

部分 C

15 将原甲酸三乙酯(11.3 克, 73.4 毫摩尔)加入含 N-[2-(3-氨基喹啉-4-基)氨基乙基]氨基甲酸叔丁酯(21 克, 69.4 毫摩尔)的无水甲苯(250 毫升)溶液中。使反应混合物加热回流 5 小时, 然后使其缓慢冷却至室温。过滤分离所得沉淀, 干燥得到 17.6 克 N-[2-(1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯浅褐色固体, 熔点为 154-155°C。

部分 D

25 将 3-氯过苯甲酸(17.4 克, 60.6 毫摩尔)小批量加入含 N-[2-(1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(17.2 克, 55.1 毫摩尔)的氯仿(250 毫升)溶液中。维持反应物在室温下过夜, 然后用 5% 碳酸钠溶液淬灭。分层。用硫酸镁干燥有机层, 然后真空浓缩, 得到 15.0 克 1-[2-(叔丁基氨基甲酰基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5N-氧化物灰白色固体, 熔点为 213-215°C。

部分 E

将异氰酸三氯乙酰酯(9.5 克, 50.2 毫摩尔)缓慢加入搅拌的含 1-[2-(叔丁基氨基甲酰基)乙基]-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-5*N*-氧化物(15.0 克, 45.7 毫摩尔)的氯仿(200 毫升)溶液中。2 小时后, 用浓氢氧化铵(100 毫升)淬灭反应。加入水(100 毫升), 分层。用氯仿萃取水层。合并有机层, 用硫酸镁干燥, 然后真空浓缩, 得到白色固体。使该物质在温热的乙酸甲酯中成为淤浆, 然后过滤得到 15 克 N-[2-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯白色固体, 熔点为 215°C. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13(t, J=8.0 Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.61(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.44(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.23(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.06(t, J=6.0 Hz, 1H), 6.56(宽 s, 2H), 4.63(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.43(q, J=6.0 Hz, 2H), 1.32(s, 9H); MS(EI) m/e 327.1696(C₁₇H₂₁N₅O₂ 的计算值为 327.1695)

部分 F

将 N-[2-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(14.8 克, 45.2 毫摩尔), 三氟乙酸(100 毫升)和乙腈(100 毫升)合并, 在室温下维持过夜。除去乙腈, 使反应混合物加热回流 2 小时。真空浓缩反应混合物, 得到褐色固体。将该物质溶于最少量的热水中。将溶液调至 pH 14, 使其冷却。使溶液真空浓缩。所得残余物用回流的乙醇萃取。真空浓缩乙醇萃取物, 得到 3.0 克 1-(2-氨基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺褐色固体, 熔点为 265°C. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14(s, 1H), 8.08(dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.62(dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.44(dt, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.25(dt, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.58(宽 s, 2H), 4.54(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.01(t, J=7.0 Hz, 2H), 1.60(宽 s, 2H); MS(EI) m/e 227.1171(C₁₂H₁₃N₅ 的计算值为 227.1171)。

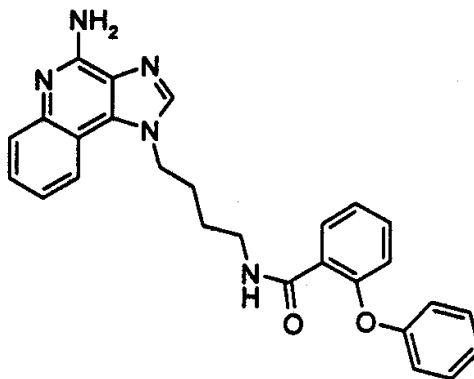
部分 G

对 1-(2-氨基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.40 克, 1.76 毫摩尔)和无水吡啶(60 毫升)的混合物加热, 直至获得澄清的溶液。然后用冰浴冷却溶液。加入苯甲酰氯(0.25 克, 1.76 毫摩尔)。将反应混合物维持在室温下过夜, 然后真空浓缩。残余物用水(200 毫升)制成淤浆, 过滤分离固体。该物质从异丙醇中重结晶, 得到 0.15 克 N¹-[2-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]苯甲酰胺白色粉末, 熔点为 295°C. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.23(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.75(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.64(d, J=8.0 Hz,

1H), 7.49(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.43(t, J=8.0, 1H), 7.41(t, J=8.0 Hz, 2H), 7.25(t, J=8.0 Hz, 1H), 6.28(宽 s, 2H), 4.80(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.80(q, J=6.0 Hz, 2H); MS(EI) m/e 331.1429(C₁₉H₁₇N₅O 的计算值为 331.1433)。

5 实施例 14

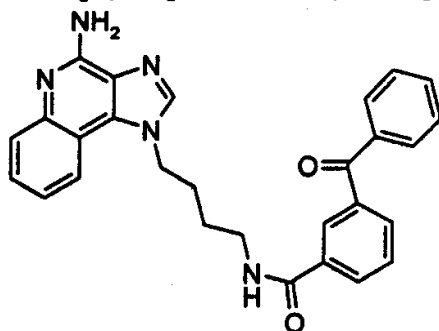
N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-苯氧基苯甲酰胺



在氮气氛下,用加热枪使 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.125 克, 0.49 毫摩尔)和无水吡啶(40 毫升)的混合物温热,使固体溶解。使所得溶液冷却至室温。加入含 2-苯氧基苯甲酰氯(0.11 克, 0.47 毫摩尔)的吡啶(5 毫升)溶液。反应混合物在室温下维持 18 小时,然后真空浓缩。所得固体残余物用快速色谱纯化(硅胶,用 9:1 二氯甲烷:甲醇洗脱),得到 0.12 克 N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-苯氧基苯甲酰胺白色固体,熔点为 93-94°C。
¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.00(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54(dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.43(dt, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.42(dt, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.30(t, J=8.0 Hz, 2H), 7.22(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.18(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.07(t, J=8.0 Hz, 1H), 6.89(m, 3H), 6.59(宽 s, 2H), 4.55(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.23(q, J=6.0 Hz, 2H), 1.81(五单元组, J=7.0 Hz, 2H), 1.47(五单元组, J=7.0 Hz, 2H); MS(EI) m/e 451.2004(C₂₇H₂₅N₅O₂ 的计算值为 451.2008)。

实施例 15

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3-苯甲酰基苯甲酰胺

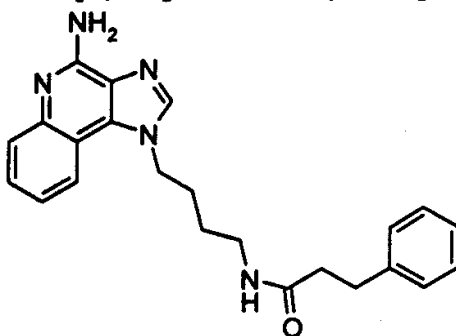


利用实施例 14 的方法, 使 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.2
5 克, 0.78 毫摩尔)与 3-苯甲酰基苯甲酰氯(0.18 克, 0.73 毫摩尔)反应, 得到 0.19
克 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3-苯甲酰基苯甲酰胺白色结
晶固体, 熔点为 103-105°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70(t, $J=6.0$ Hz,
1H), 8.22(s, 1H), 8.16(宽 s, 1H), 8.08(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.03(d, $J=8.0$ Hz, 1H),
7.85(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.70(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64(t, $J=8.0$
10 Hz, 1H), 7.61(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57(t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.40(t, $J=8.0$ Hz, 1H),
7.19(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.67(宽 s, 2H), 4.63(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.32(q, $J=6.0$ Hz, 2H),
1.91(五单元组, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.59(五单元组, $J=7.0$ Hz, 2H); MS(EI) m/e
463.2022($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ 的计算值为 463.2008)。

15

实施例 16

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3-苯基丙酰胺

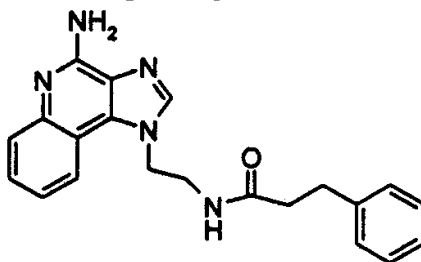


利用实施例 14 的方法, 使 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.2
克, 0.78 毫摩尔)与 苯丙酰氯(0.11 毫升, 0.74 毫摩尔)反应, 得到 0.14 克 N^1 -[4-
20 (4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3-苯基丙酰胺白色固体, 熔点为 148-
150°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19(s, 1H), 8.03(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.82(t,

J=6.0 Hz, 1H), 7.63(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.27(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.22(t, J=8.0 Hz, 2H), 7.15(m, 3H), 6.66(宽 s, 2H), 4.58(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.06(q, J=6.0 Hz, 2H), 2.75(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.31(t, J=7.0 Hz, 2H), 1.79(五单元组, J=7.0 Hz, 2H), 1.40(t, J=7.0 Hz, 2H); MS(EI) m/e 387.2067(C₂₃H₂₅N₅O 的计算值为 387.2059)。

实施例 17

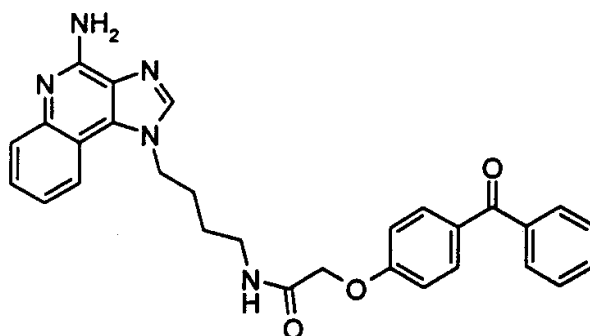
N¹-[2-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]-3-苯基丙酰胺



10 利用实施例 14 的方法, 使 1-(2-氨基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(100 毫克, 0.44 毫摩尔)与苯丙酰氯(0.065 毫升, 0.44 毫摩尔)反应, 得到 0.06 克 N¹-[2-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]-3-苯基丙酰胺白色固体, 熔点为 254-256°C. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.07(t, J=6.0 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.62(dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.45(dt, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.26(m, 3H), 7.16(m, 3H), 6.6(宽 s, 2H), 4.61(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.54(q, J=6.0 Hz, 2H), 2.75(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.31(t, J=7.0 Hz, 2H); MS(EI) m/e 359.1745(C₂₁H₂₁N₅O 的计算值为 359.1746)。

实施例 18

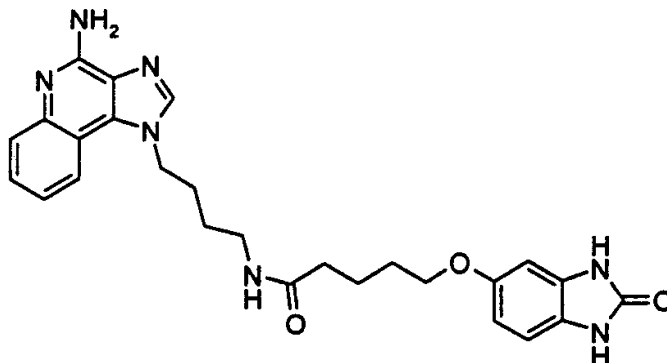
N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-(4-苯甲酰基苯氧基)乙酰胺



- 5 将 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(99.6 毫克, 0.39 毫摩尔)和 2-(4-苯甲酰基苯氧基)乙酸(100 毫克, 0.39 毫摩尔)合并吡啶(10 毫升)中。温热该混合物至均一, 然后使其冷却。加入盐酸 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺(82 毫克, 0.43 摩尔)。使反应混合物在室温下维持过夜, 然后真空浓缩。使残余物在氯仿和饱和的碳酸钾溶液之间分配。分层。水层用氯仿萃取。
- 10 合并有机层, 用硫酸镁干燥, 然后真空浓缩得到金色油。用柱色谱纯化该油(硅胶, 用含 10% 甲醇的二氯甲烷洗脱), 得到大约 70 毫克 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-(4-苯甲酰基苯氧基)乙酰胺白色固体, 熔点为 73-98°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22(t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.03(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.73(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.68(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.65(t, $J=8.0$ Hz, 1H),
- 15 7.60(dd, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.55(t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.42(dt, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.25(t, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.07(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.58(宽 s, 2H), 4.61(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.56(s, 2H), 3.18(q, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.86(五单元组, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.50(五单元组, $J=7.0$ Hz, 2H); MS(EI) m/e 493.2106 ($\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ 的计算值为 493.2114)。

实施例 19

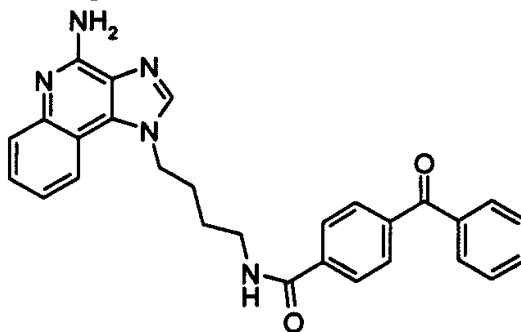
N-[4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基-5-[(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)氧]戊酰胺



- 5 用实施例 18 的通用方法, 使 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺 (100 毫克, 0.392 毫摩尔) 与 5-[(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)氧]戊酸 (98.1 毫克, 0.392 毫摩尔) 相连, 得到 20 毫克 N-[4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基-5-[(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)氧]戊酰胺灰白色固体, 熔点为 150-157°C. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.51(s, 1H), 10.36(s, 1H),
 10 8.23(s, 1H), 8.05(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.81(t, J=6.0 Hz, 1H), 7.64(t, J=6.0 Hz, 1H), 7.47(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.29(t, J=8.0 Hz, 1H), 6.93(宽 s, 2H), 6.78(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 6.47(d, J=8.0 Hz, 1H), 4.61(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.82(宽 s, 2H), 3.08(q, J=6.0 Hz, 2H), 2.05(t, J=7.0 Hz, 2H), 1.84(五单元组, J=7.0 Hz, 2H), 1.58(宽 s, 4H), 1.44(五单元组, J=7.0 Hz, 2H); MS(EI) m/e 487.2329(C₂₆H₂₉N₇O₃ 的计算值为 487.2332)。
 15

实施例 20

N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-苯甲酰基苯甲酰胺

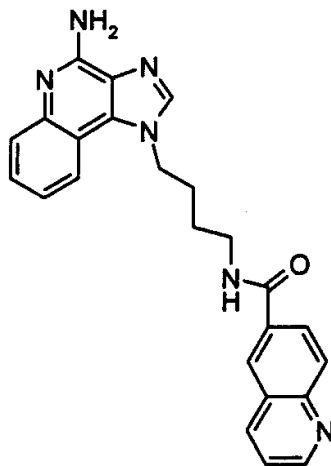


- 20 用实施例 14 的一般方法, 使 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺

(0.51 克, 2.0 毫摩尔)与 4-苯甲酰基苯甲酰氯(2.0 毫摩尔)反应, 得到 0.15 克 N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-苯甲酰基苯甲酰胺白色固体, 熔点为 159-161°C. ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 8.06(s, 1H), 7.96(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.91(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.81(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.76(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.60(m, 2H), 7.49(t, J=8.0 Hz, 2H), 7.48(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.24(宽 s, 1H), 6.86(宽 s, 1H), 6.60(t, J=6 Hz, 1H), 4.69(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.62(q, J=6.0 Hz, 2H), 2.14(五单元组, J=7.0 Hz, 2H), 1.82(五单元组, J=7.0 Hz, 2H); MS(EI) m/e 463.2002(C₂₈H₂₅N₅O₂ 的计算值为 463.2008)。

10 实施例 21

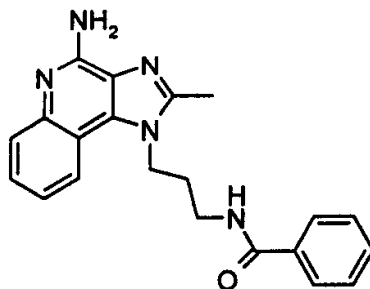
N⁶-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-喹啉甲酰胺



用实施例 18 的通用方法, 使 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺 (0.5 克, 1.96 毫摩尔)与 6-喹啉甲酸(0.34 克, 1.96 毫摩尔)相连, 得到 0.08 克 N⁶-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-喹啉甲酰胺褐色粉末, 熔点为 122-127 °C(起泡). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98(m, 1H), 8.73(t, J=5.4 Hz, 1H), 8.43(m, 2H), 8.23(s, 1H), 8.13-8.03(m, 3H), 7.60(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.20(m, 1H), 6.58(宽 s, 2H), 4.66(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.37(m, 2H), 1.96(m, 2H), 1.64(m, 2H); MS(EI) m/e 410.1847(C₂₄H₂₂N₆O 计算值为 410.1855)。

实施例 22

N^1 -[3-(4-氨基-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丙基]苯甲酰胺

部分 A

- 5 用实施例 11 部分 C 的通用方法, 将 N^1 -{3-[(3-硝基喹啉-4-基)氨基]丙基}苯甲酰胺(2.0 克, 5.7 毫摩尔)还原成二胺, 然后与原乙酸三乙酯反应, 得到 0.74 克 N^1 -[3-(2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丙基]苯甲酰胺粘稠状深黄色固体。

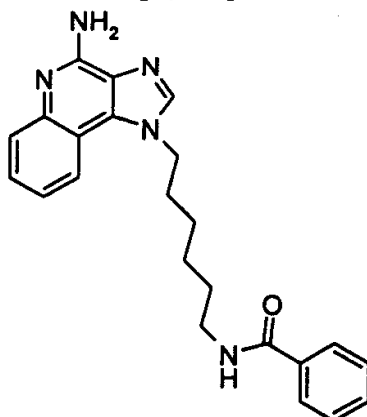
部分 B

- 10 用实施例 11 部分 D 的通用方法, 使部分 A 的物质氧化, 得到 0.35 克 1-(3-苯甲酰氨基丙基)-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-5*N*-氧化物固体。

部分 C

- 15 将氢氧化铵(20 毫升)加入含 1-(3-苯甲酰氨基丙基)-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-5*N*-氧化物(0.35 克, 0.97 毫摩尔)的二氯甲烷(100 毫升)溶液中。缓慢加入甲苯磺酰氯(0.185 克, 0.97 毫摩尔)并剧烈搅拌。在室温下搅拌反应混合物过夜, 然后将其真空浓缩, 除去二氯甲烷。所得固体从二氯甲烷中重结晶, 得到 0.1 克 N^1 -[3-(4-氨基-2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丙基]苯甲酰胺固体, 熔点为 230-231.4°C。

实施例 23

N¹-[6-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)己基]苯甲酰胺部分 A

- 5 用实施例 9 部分 A 的通用方法,使六亚甲基二胺(348.63 克, 3 摩尔)和苯甲酰胺(121.14 克, 1 摩尔)反应,得到 136.5 克 N-(6-氨基己基)苯甲酰胺。

部分 B

- 10 用实施例 9 部分 B 的通用方法,使盐酸 4-氯-3-硝基喹啉(10 克, 41 毫摩尔)与 N-(6-氨基己基)苯甲酰胺反应,得到 12.85 克 N¹-{6-[(3-硝基喹啉-4-基)氨基]己基}苯甲酰胺黄色结晶固体。

部分 C

- 15 用实施例 9 部分 C 的通用方法,使 12.3 克部分 B 的物质还原,然后与原甲酸三乙酯(8.94 克, 6 毫摩尔)反应,得到 6.4 克 N¹-[6-(1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)己基]苯甲酰胺棕色油。

部分 D

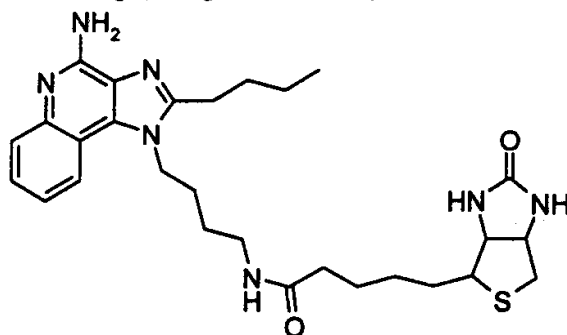
将 3-氯过苯甲酸(5.9 克, 17 毫摩尔)缓慢加入含部分 C 物质的氯仿溶液中。溶液变橙色。2 小时后,用水性碳酸钠洗涤反应混合物两次,然后真空浓缩,得到 6.0 克 1-(6-苯甲酰氨基己基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-5*N*-氧化物橙色油。

20 部分 E

将氢氧化铵加入含部分 D 物质的二氯甲烷溶液中。缓慢加入甲苯磺酰氯(2.94 克, 15 毫摩尔)并剧烈搅拌。使反应混合物在室温下搅拌过夜,然后将其真空浓缩。所得粗品从乙酸丙酯中重结晶,得到 0.91 克 N¹-[6-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)己基]苯甲酰胺米色结晶固体,熔点为 146-155°C。

实施例 24

N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-5-(2-氧代全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺



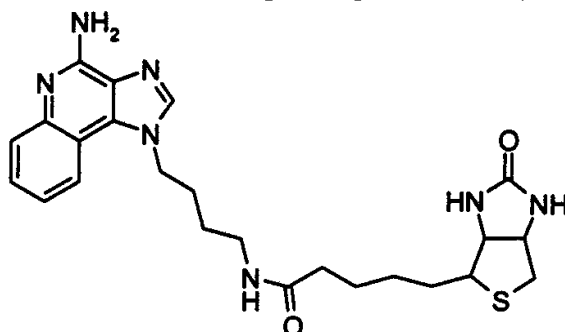
5

将 D-生物素基 N-羟基琥珀酰亚胺(0.57 克, 1.67 毫摩尔)加入含 1-(4-氨基丁基)-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.52 克, 1.67 毫摩尔)的吡啶(25 毫升)溶液中。使反应物在室温下维持过夜, 然后浓缩至干。使残余物在二氯甲烷和饱和碳酸钾水溶液之间分配。用硫酸镁干燥有机层, 然后浓缩得到 0.4 克 N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-5-(2-氧代全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺固体, 熔点为 214-215°C。C₂₈H₃₉N₇O₂S 的分析计算值: %C, 62.54; %H, 7.31; %N, 18.23; 实测值: %C, 61.67; %H, 7.37; %N, 17.62。

15

实施例 25

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-5-(2-氧代全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺



将含 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.38 克, 1.49 毫摩尔)的吡啶(20 毫升)溶液加入含 N-羟基琥珀酰亚胺基生物素(0.51 克, 1.49 毫摩尔)的吡啶(20 毫升)溶液中。使反应物在室温下维持过夜, 然后浓缩至干。

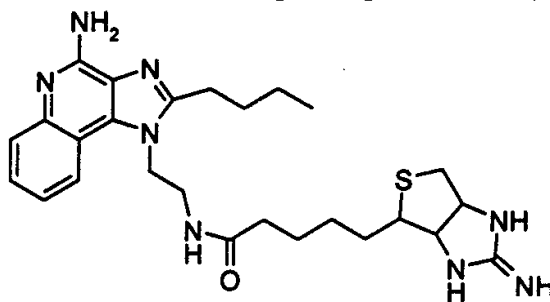
20

使残余物在二氯甲烷和饱和碳酸钾水溶液之间分配。用硫酸镁干燥有机层，然后浓缩得到 0.58 克 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)-5-(2-氧代全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺]固体，熔点为 104-106°C。高分辨率质谱:理论质量= 481.2260, 实测质量= 481.2261。

5

实施例 26

N^1 -[2-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]-5-(2-亚氨基全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺

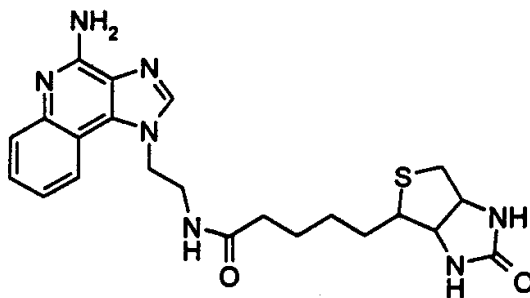


10 将含 N-羟基琥珀酰亚胺基亚氨基生物素(0.74 克, 1.76 毫摩尔)的吡啶(10 毫升)溶液缓慢加入含 1-(2-氨基乙基)-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.50 克, 1.76 毫摩尔)的吡啶(30 毫升)溶液中。使反应物在室温下维持过夜, 然后浓缩至干。使残余物在二氯甲烷和饱和碳酸钾水溶液之间分配。有机层用硫酸镁干燥, 然后浓缩至干。残余物从乙醇中重结晶, 得到 0.5

15 克 N^1 -[2-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]-5-(2-亚氨基全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺固体, 熔点为 95-96°C。高分辨率质谱: 理论质量= 508.2733, 实测质量= 508.2723。

实施例 27

20 N^1 -[2-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]-5-(2-氧代全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺

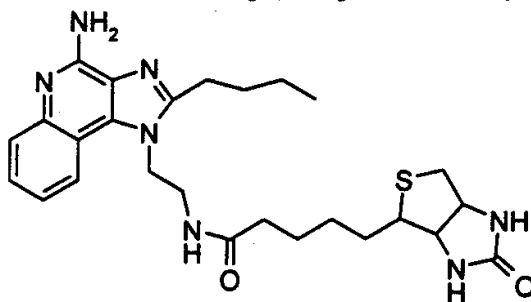


用实施例 24 的通用方法, 使 N-羟基琥珀酰亚胺基生物素(0.6 克, 1.76 毫摩尔)与 1-(2-氨基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.4 克, 1.76 毫摩尔)反应, 得到 0.6 克 N¹-[2-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]-5-(2-氧代全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺固体, 熔点为 169°C。

5

实施例 28

N¹-[2-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]-5-(2-氧代全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺

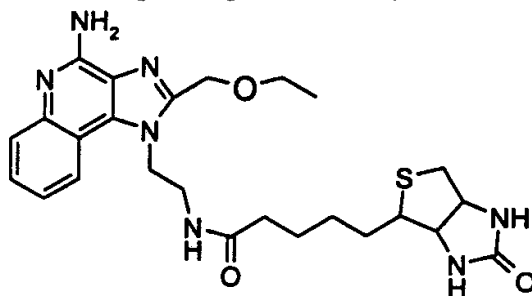


10 用实施例 25 的通用方法, 使 1-(4-氨基乙基)-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.4 克, 1.47 毫摩尔)与 N-羟基琥珀酰亚胺基生物素(0.5 克, 1.47 毫摩尔)反应, 得到 0.44 克 N¹-[2-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]-5-(2-氧代全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺白色固体, 熔点为 124-126°C. 高分辨率质谱: 理论质量=509.25, 实测质量=509.2580。

15

实施例 29

N¹-[2-(4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]-5-(2-氧代全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺二氯乙酸盐



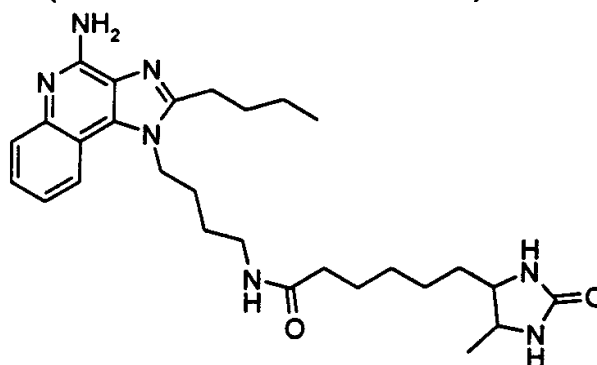
20 将三乙胺(1.2 克, 11.4 毫摩尔)一次加入含盐酸 1-(2-氨基乙基)-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(3.39 克, 10.53 毫摩尔)的氯仿(150 毫升)淤浆中。反应混合物变澄清。然后缓慢加入 N-羟基琥珀酰亚胺基生物素(3.0

克, 8.79 毫摩尔)。2 小时后, 使混浊的反应混合物加热回流。反应混合物维持回流过夜, 然后变澄清。将反应混合物冷却至室温, 然后用水淬灭。分层。有机层用硫酸镁干燥, 然后浓缩得到灰白色固体。该物质从 8:2 乙醇:水重结晶, 得到白色固体。用制备性 HPLC 纯化一部分物质, 用水/乙腈/三氟乙酸洗脱, 得到 0.6 克 N¹-[2-(4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)乙基]-5-(2-氧代全氢噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊酰胺的二三氟乙酸盐, 熔点为 171-175°C。C₂₅H₃₃N₇O₃S · 2 C₂HF₃O₂ 的分析计算值: %C, 47.09; %H, 4.77; %N, 13.26; 实测值: %C, 47.06; %H, 5.17; %N, 13.31。

10

实施例 30

N¹-[4-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-(5-甲基-2-氧代-4-咪唑啉基)己酰胺

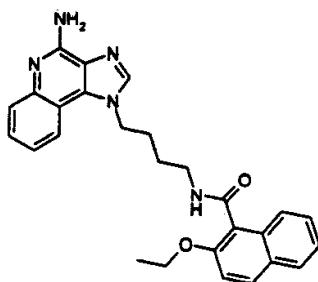


合并 1-(4-氨基丁基)-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.13 克, 0.47 毫摩尔), D-脱硫生物素(0.10 克, 0.47 毫摩尔)和氯仿(200 毫升), 在室温下搅拌直至获得澄清溶液。加入盐酸 1-[3-(二甲基氨基)丙基-3-乙基碳化二亚胺](0.094 克, 0.49 毫摩尔), 使反应混合物在室温下维持过夜。将反应混合物倒在硅胶柱上。使氯仿流过, 然后柱用含 10% 甲醇的二氯甲烷洗脱。合并纯组分, 浓缩得到 N¹-[4-(4-氨基-2-丁基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-(5-甲基-2-氧代-4-咪唑啉基)己酰胺白色固体。

20

实施例 31

N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-乙氧基-1-萘甲酰胺

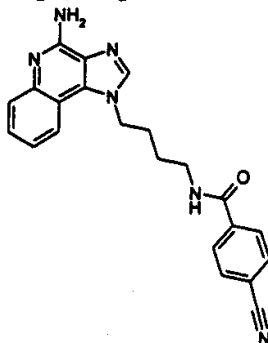


根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 2-乙氧基-1-萘酰氯, 得到 N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-乙氧基-1-萘甲酰胺白色粉末, 熔点为 219 °C(分解)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33(t, J=5.8 Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.09(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.91(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.87-7.84(m, 1H), 7.64-7.56(m, 2H), 7.47-7.22(m, 5H), 6.60(s, 2H), 4.69(t, J=7.2 Hz, 2H), 4.09(q, J=7.2 Hz, 2H), 3.37(m, 2H), 2.01(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.18(t, J=7.2 Hz, 3H); MS(EI) *m/e* 453.2157(C₂₇H₂₇N₅O₂ 的计算值为 453.2165)。

10

实施例 32

N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-氰基苯甲酰胺



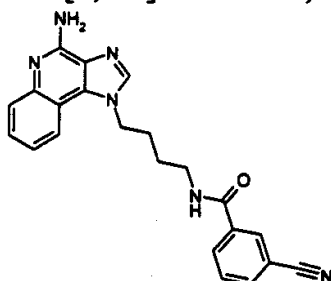
根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺 4-氰基苯甲酰氯, 得到 N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-氰基苯甲酰胺白色粉末, 熔点为 222.8-225.3 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73(t, J=5.7 Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.03(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.93(s, 4H), 7.61(dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.43(dt, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.21(dt, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.61(s, 2H), 4.64(t, J=7.2 Hz, 2H), 3.33(m, 2H), 1.96(五单元组, J=7.2 Hz, 2H), 1.58(五单元组, J=7.2 Hz, 2H); IR(KBr) 3441, 3337, 3136, 2945, 2228, 1641, 1545, 1531, 1481, 1396, 1309, 1257, 857, 755 cm⁻¹; MS(EI) *m/e* 384.1699(C₂₂H₂₀N₆O 的计算

20

值为 384.1699)。

实施例 33

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3-氰基苯甲酰胺



5

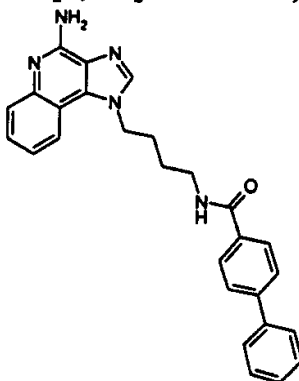
根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 3-氰基苯甲酰氯, 得到 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3-氰基苯甲酰胺白色结晶固体, 熔点为 200.0-201.0 °C(分解)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68(t, J=5.7 Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.17(t, J=1.8 Hz, 1H), 8.10-7.97(m, 3H), 7.69-7.60(m, 2H), 7.42(dt, J=7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.20(dt, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.62(s, 2H), 4.63(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.32(m, 2H), 1.91(五单元组, J=7.5 Hz, 2H), 1.59(五单元组, J=7.5 Hz, 2H); IR(KBr) 3455, 3295, 3072, 2941, 2231, 1638, 1581, 1527, 1479, 1396, 1312, 1251, 1205 cm⁻¹; MS(EI) *m/e* 384.1699(C₂₂H₂₀N₆O 的计算值为 384.1699)。

10

15

实施例 34

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-苯基苯甲酰胺



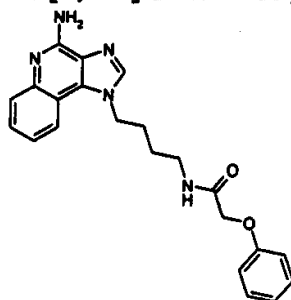
20

根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 4-联苯基碳酰氯, 得到 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-苯基苯甲酰胺白色粉末, 熔点为 215.4 °C(分解)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆)

5 δ 8.54(t, J=5.7 Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.05(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.88(d, J=5.4 Hz, 2H), 7.75-7.70(m, 4H), 7.62(dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.52-7.38(m, 4H), 7.22(dt, J=7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.61(s, 2H), 4.65(t, J=7.2 Hz, 2H), 3.30(m, 2H), 1.93(五单元组, J=7.5 Hz, 2H), 1.60(五单元组, J=7.5 Hz, 2H); MS(EI) m/e 435.2054(C₂₇H₂₅N₅O 的计算值为 435.2059)。

实施例 35

N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-苯氧基乙酰胺

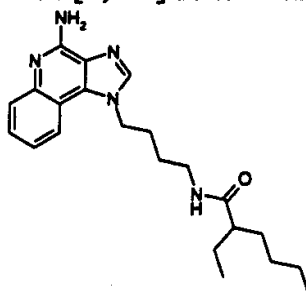


10 根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和苯氧基乙酰氯, 得到 N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-苯氧基乙酰胺灰白色粉末, 熔点为 61.5 °C(分解)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19(s, 1H), 8.12(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.03(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62(dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.44(dt, J=7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.21(m, 3H), 6.96-6.88(m, 3H), 6.62(s, 2H),
15 4.60(t, J=7.2 Hz, 2H), 4.42(s, 2H), 3.16(q, J=6.9 Hz, 2H), 1.83(五单元组, J=7.2 Hz, 2H), 1.47(五单元组, J=7.2 Hz, 2H); IR(KBr) 3311, 3180, 2937, 1664, 1618, 1583, 1527, 1493, 1480, 1396, 1244, 755 cm⁻¹; MS(EI) m/e 389.1844(C₂₂H₂₃N₅O₂ 的计算值为 389.1852)。

20

实施例 36

N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-乙基己酰胺

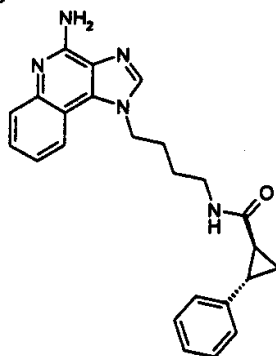


根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 2-乙基己酰氯, 得到 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-乙基己酰胺褐色粉末, 熔点为 163.0-164.0 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19(s, 1H), 8.03(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.79(m, 1H), 7.61(dd, *J*=8.1, 1.2 Hz 1H), 7.44(dt, *J*=7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.26(dt, *J*=7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.63(s, 2H), 4.61(t, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.12-3.05(m, 2H), 1.94-1.82(m, 3H), 1.49-1.03(m, 10H), 0.76(t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.67(t, *J*=7.2 Hz, 3H); MS(EI) *m/e* 381.2533(C₂₂H₃₁N₅O 的计算值为 381.2529)。

10

实施例 37

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-
(反式)-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺

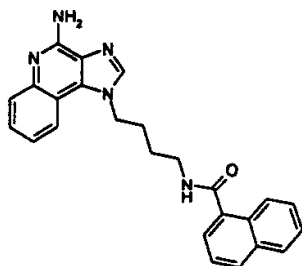


根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和反式-2-苯基-1-环丙烷碳酰氯, 得到 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-(反式)-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺灰白色固体, 熔点为 77.0 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90(dd, *J*=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.81(dd, *J*=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.50(dt, *J*=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.33-7.15(m, 4H), 7.05-7.02(m, 2H), 5.84(宽 s, 1H), 5.51(s, 2H), 4.52(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.32(q, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.49-2.43(m, 1H), 2.07-1.95(m, 3H), 1.64-1.51(m, 3H), 1.25-1.18(m, 1H); IR(KBr) 3304, 3179, 2939, 1640, 1582, 1527, 1479, 1396, 1250, 755, 735, 689 cm⁻¹; MS(EI) *m/e* 399.2059(C₂₄H₂₅N₅O 的计算值为 399.2059)。

25

实施例 38

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-1-萘甲酰胺

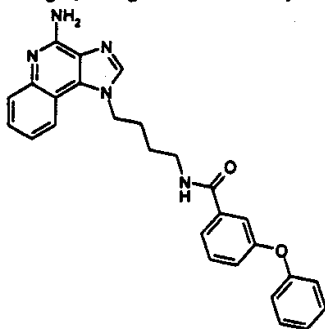


根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 1-萘酰氯, 得到 N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-1-萘甲酰胺灰白色粉末, 熔点为 174.5 °C(分解)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52(t, J=5.6 Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.24(m, 3H), 8.10(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.97(m, 2H), 7.80(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.65(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.57-7.41(m, 5H), 4.75(t, J=6.9 Hz, 2H), 2.03-1.98(m, 2H), 1.69-1.64(m, 2H); MS(EI) *m/e* 409.1903(C₂₅H₂₃N₅O 的计算值为 409.1903)。

10

实施例 39

N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3-苯氧基苯甲酰胺

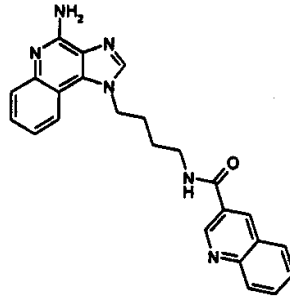


根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 3-苯氧基苯甲酰氯, 得到 N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3-苯氧基苯甲酰胺白色粉末, 熔点为 105.0-107.0 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54(t, J=5.4 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.10(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.69(dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.58-7.29(m, 9H), 7.19-7.13(m, 2H), 7.04-6.99(m, 2H), 4.65(t, J=7.2 Hz, 2H), 3.28(m, 2H), 1.89(五单元组, J=7.2 Hz, 2H), 1.58(五单元组, J=7.2 Hz, 2H); MS(EI) *m/e* 451.2012(C₂₇H₂₅N₅O₂ 的计算值为 451.2008)。

20

实施例 40

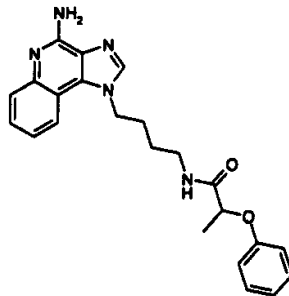
N^3 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3-喹啉甲酰胺



5 根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和喹啉-3-碳酰氯, 得到 N^3 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-3-喹啉甲酰胺白色结晶固体, 熔点为 116.0-118.0 °C(分解)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.86(t, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.74(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.09-8.05(m, 3H), 7.86(dt, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.69(t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.61(d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.40(t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.21(t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.68(s, 2H), 10 4.67(t, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.97(五单元组, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.65(五单元组, *J*=7.2 Hz, 2H); MS(EI) *m/e* 410.1864(C₂₄H₂₂N₆O 的计算值为 410.1855)。

实施例 41

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-苯氧基丙酰胺



15 根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 2-苯氧基丙酰氯, 得到 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-苯氧基丙酰胺白色粉末, 熔点为 85.0-87.5 °C。 ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15(s, 1H), 8.07(t, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.00(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.62(dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.43(dt, *J*=7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.28-7.16(m, 3H), 6.91-6.81(m, 3H), 6.57(s, 2H), 20 4.62-4.53(m, 3H), 3.10(q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.76(五单元组, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.43(五单元组, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.33(d, *J*=6.6 Hz, 3H); MS(EI) *m/e* 403.2005(C₂₃H₂₅N₅O₂ 的

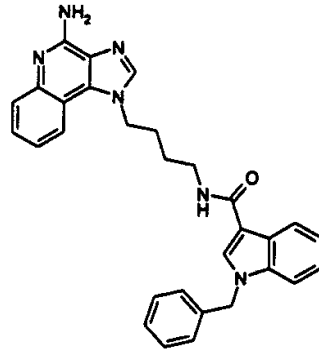
计算值为 403.2008)。

实施例 42

N^3 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-

5

1-苄基-1*H*-3-吲哚甲酰胺

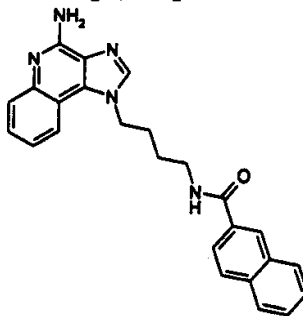


根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-
胺和 1-苄基吲哚-3-碳酰氯, 得到 N^3 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁
基]-1-苄基-1*H*-3-吲哚甲酰胺白色粉末, 熔点为 139.0 °C(分解)。¹H NMR(300
10 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24(s, 1H), 8.14(t, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.04(m, 2H), 7.93(m, 1H),
7.62(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.51(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.44-7.09(m, 9H), 6.63(s, 2H), 5.44(s,
2H), 4.66(t, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.97-1.92(m, 2H), 1.62-1.57(m, 2H); MS(EI) *m/e*
488.2326(C₃₀H₂₈N₆O 的计算值为 488.2325)。

15

实施例 43

N^2 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-萘甲酰胺



20

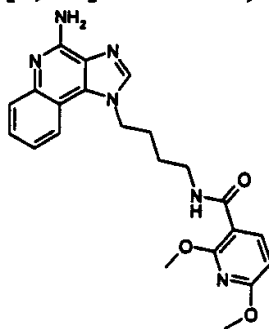
根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-
胺和 2-萘甲酰氯, 得到 N^2 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-萘甲
酰胺白色粉末, 熔点为 257.0 °C(分解)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85(宽
s, 2H), 8.69(宽 s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.25(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.99-

7.80(m, 5H), 7.75-7.50(m, 4H), 4.75(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.39(m, 2H), 1.98(五单元组, J=7.2 Hz, 2H), 1.68(五单元组, J=7.2 Hz, 2H); MS(EI) m/e 409.1909(C₂₅H₂₃N₅O 的计算值为 409.1903)。

5

实施例 44

N³-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2,6-二甲氧基烟酰胺



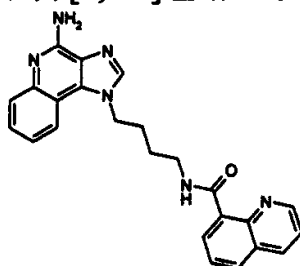
10

根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 2,6-二甲氧基烟酰氯, 得到 N³-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2,6-二甲氧基烟酰胺灰白色粉末, 熔点为 175.0-177.0 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21(s, 1H), 8.11-8.02(m, 3H), 7.62(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.42(t, J=7.5 Hz, 1H), 7.20(t, J=7.5 Hz, 1H), 6.58(宽 s, 2H), 6.46(d, J=8.3 Hz, 1H), 4.63(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.30(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.57(m, 2H); MS(EI) m/e 420.1909(C₂₂H₂₄N₆O₃ 的计算值为 420.1910)。

15

实施例 45

N⁸-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-8-喹啉甲酰胺



20

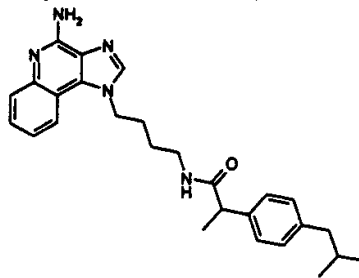
根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和喹啉-8-碳酰氯, 得到 N⁸-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-8-喹啉甲酰胺褐色粉末, 熔点为 91.0-93.0 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80(t, J=5.5 Hz, 1H), 8.79(dd, J=4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.55-8.49(m, 2H), 8.24(s, 1H),

8.17(dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.06(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.73(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.63-7.59(m, 2H), 7.40(dt J=7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.14(dt, J=7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.57(宽 s, 2H), 4.68(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.51(m, 2H), 2.02(m, 2H), 1.69(m, 2H); MS(EI) m/e 410.1858(C₂₄H₂₂N₆O 的计算值为 410.1855)。

5

实施例 46

N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-
2-(4-异丁基苯基)丙酰胺

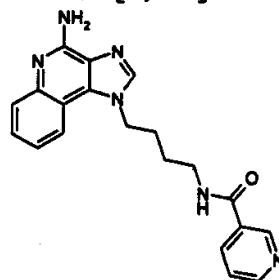


10 根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 4-异丁基- α -甲基苯基乙酰氯, 得到 N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-(4-异丁基苯基)丙酰胺白色粉末, 熔点为 172.0-173.0 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14(s, 1H), 8.01(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.90(t, J=5.6 Hz, 1H), 7.63(dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.44(dt, J=7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.25(dt, J=7.0 Hz, 1H), 7.14(d, J=8.0 Hz, 2H), 6.97(d, J=8.0 Hz, 2H), 6.58(宽 s, 2H), 4.55(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.47(q, J=7.1 Hz, 1H), 3.06(m, 2H), 2.34(d, J=7.1 Hz, 2H), 1.80-1.69(m, 3H), 1.44(m, 2H), 1.24(d, J=7.0 Hz, 3H), 0.82(d, J=6.6 Hz, 6H); MS(EI) m/e 443.2687(C₂₇H₃₃N₅O 的计算值为 443.2685)。

20

实施例 47

N³-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]烟酰胺

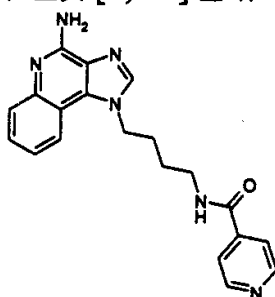


根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-

胺和盐酸烟酰胺，得到 N^3 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]烟酰胺白色粉末，熔点为 188.6-189.5 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95(dd, *J*=2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.70-8.65(m, 2H), 8.22(s, 1H), 8.11(dt, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1H), 8.04(dd, *J*=8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.61(dd, *J*=8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.50-7.39(m, 2H), 7.23-7.18(m, 1H), 6.58(宽 s, 2H), 4.64(t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.30(m, 2H), 1.93(m, 2H), 1.60(m, 2H); MS(EI) *m/e* 360.1696(C₂₀H₂₀N₆O 的计算值为 360.1699)。

实施例 48

N^4 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]异烟酰胺



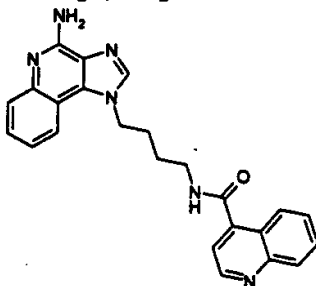
10

根据实施例 14 的通用方法，1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和盐酸异烟酰胺，得到 N^4 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]异烟酰胺白色结晶固体，熔点为 213.0-213.7 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76(m, 1H), 8.69(d, *J*=5.6 Hz, 2H), 8.22(s, 1H), 8.04(d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.67(d, *J*=5.7 Hz, 2H), 7.62(d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.43(t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.21(t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.62(宽 s, 2H), 4.64(t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.30(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.58(m, 2H); MS(EI) *m/e* 360.1699(C₂₀H₂₀N₆O 的计算值为 360.1699)。

15

实施例 49

N^4 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-喹啉甲酰胺



20

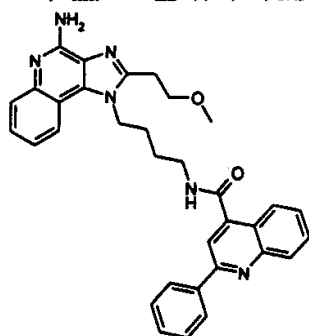
根据实施例 14 的通用方法，合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-

胺和喹啉-4-碳酰氯，得到 N^4 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-喹啉甲酰胺白色结晶固体，熔点为 214.5-215.2 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89(d, *J*=4.3 Hz, 1H), 8.76(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.10-8.01(m, 3H), 7.78(ddd, *J*=8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.64(dd, *J*=8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.56(ddd, *J*=8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.44(ddd, *J*=8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.34(d, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.24(ddd, *J*=8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 6.60(宽 s, 2H), 4.68(t, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.38(q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.00(m, 2H), 1.63(m, 2H); MS(EI) *m/e* 410.1860($C_{24}H_{22}N_6O$ 的计算值为 410.1855)。

10

实施例 50

N^4 -[4-(4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-苯基-4-喹啉甲酰胺



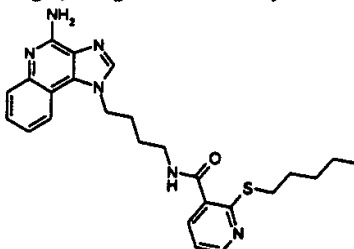
将盐酸 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺(0.57 克, 3.0 毫摩尔)滴加入冷(0 °C)的含 2-苯基-4-喹啉甲酸(0.5 克, 3.7 毫摩尔)、1-羟基苯并三唑(0.5 克, 3.7 毫摩尔), 吡啶(2.2 毫升)和二氯甲烷(20 毫升)的溶液中。维持反应物 15 分钟, 然后滴加入含 1-(4-氨基丁基)-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.8 克, 2.55 毫摩尔)的二氯甲烷(100 毫升)。在室温下维持反应物过夜。真空除去溶剂, 残余物用快速柱色谱纯化(硅胶, 9:1 二氯甲烷\甲醇)。合并含有产物的组分, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥($MgSO_4$), 过滤并浓缩, 得到 0.62 克 N^4 -[4-(4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-苯基-4-喹啉甲酰胺黄色结晶固体, 熔点为 118 °C(分解)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88(t, *J*=5.7 Hz, 1H), 8.24-8.21(m, 2H), 8.13-8.01(m, 4H), 7.83-7.78(m, 1H), 7.62-7.48(m, 5H), 7.36(m, 1H), 7.20(dt, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.54(宽 s, 2H), 4.62(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.83(t, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.45(m, 2H), 3.29-3.20(m, 5H),

25

1.96(m, 2H), 1.79(m, 2H); MS(EI) m/e 544.2589(C₃₃H₃₂N₆O₂ 的计算值为 544.2587)。

实施例 51

5 N³-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-(戊基硫烷基)烟酰胺

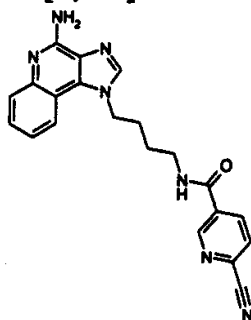


10 根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 2-(*n*-戊硫基)吡啶-3-碳酰氯, 得到 N³-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-(戊基硫烷基)烟酰胺褐色粉末, 熔点为 158.0-161.0 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47-8.41(m, 2H), 8.21(s, 1H), 8.06(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.63(dd, J=8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.54(dd, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.47-7.41(m, 1H), 7.26-7.21(m, 1H), 7.08(dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.57(宽 s, 2H), 4.64(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.27(m, 2H), 2.98(t, J=7.3 Hz, 2H), 1.96(m, 2H), 1.62-1.46(m, 4H), 1.35-1.20(m, 4H), 0.83(t, J=7.1 Hz, 3H); MS(EI) m/e 462.2196(C₂₅H₃₀N₆OS 的计算值为 462.2202)。

15

实施例 52

N³-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-氰基烟酰胺



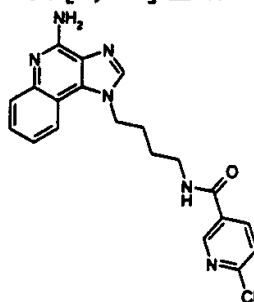
20 根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 6-氰基吡啶-3-碳酰氯, 得到 N³-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-氰基烟酰胺灰白色粉末, 熔点为 125.0-129.0 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05(dd, J=2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.88(t, J=5.6 Hz, 1H), 8.31(dd, J=8.1, 2.1

Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.14(dd, J=8.1, 0.8 Hz, 1H), 8.03(m, 1H), 7.62(dd, J=8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.42(m, 1H), 7.20(m, 1H), 6.59(宽 s, 2H), 4.64(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.30(m, 2H), 1.93(m, 2H), 1.59(m, 2H); MS(EI) m/e 385.1648(C₂₁H₁₉N₇O 的计算值为 385.1651)。

5

实施例 53

N³-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-氯烟酰胺



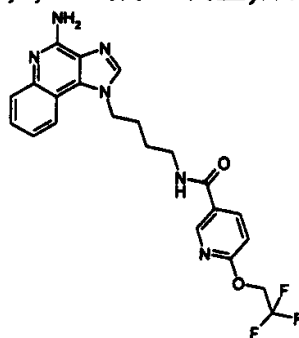
根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-
10 胺和 6-氯吡啶-3-碳酰氯, 得到 N³-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁
基]-6-氯烟酰胺灰白色结晶固体, 熔点为 144.0-148.0 °C(分解)。¹H NMR(300
MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77(dd, J=2.5, 0.6 Hz, 1H), 8.73(t, J=5.6 Hz, 1H), 8.22(s, 1H),
8.16(dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 8.03(m, 1H), 7.63(d, J=0.5 Hz, 1H), 7.60(d, J=0.5 Hz,
1H), 7.45-7.40(m, 1H), 7.23-7.18(m, 1H), 6.61(宽 s, 2H), 4.63(t, J=6.9 Hz, 2H),
15 3.30(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.58(m, 2H). MS(EI) m/e 394.1298(C₂₀H₁₉N₆OCl 的计
算值为 394.1309)。

实施例 54

N³-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-

20

6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

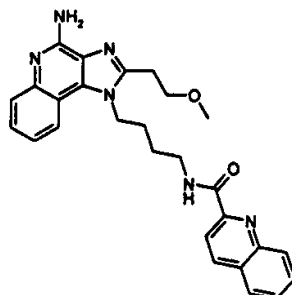


根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-碳酰氯, 得到 N³-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺白色结晶固体, 熔点为 192.0-194.0 °C(分解)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62(d, J=1.9 Hz, 1H), 8.58(t, J=5.6 Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.15(dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.06(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.64(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.45(t, J=7.1 Hz, 1H), 7.24(t, J=7.1 Hz, 1H), 7.04(d, J=8.6 Hz, 1H), 6.82(宽 s, 2H), 5.06(q, J=9.1 Hz, 2H), 4.64(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.30(m, 2H), 1.91(m, 2H), 1.60(m, 2H); MS(EI) m/e 458.1678(C₂₂H₂₁N₆O₂F₃ 的计算值为 458.1678)。

10

实施例 55

N²-{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-2-喹啉甲酰胺



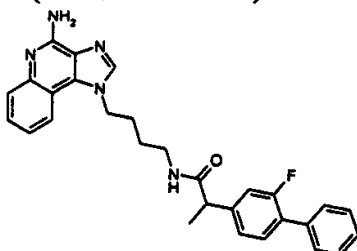
15 根据实施例 14 的通用方法, 将 1-(4-氨基丁基)-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和喹啉-2-碳酰氯合并并在二氯甲烷和三乙胺(3 当量)中, 得到 N²-{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-2-喹啉甲酰胺白色固体, 熔点为 78.1-79.9 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02(t, J=6.1 Hz, 1H), 8.55(d, J=8.5 Hz, 1H), 8.23(d, J=8.5 Hz, 1H), 8.10(t, J=7.6 Hz, 1H), 8.02(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.90-7.84(m, 1H), 7.75-7.70(m, 1H), 7.58(dd, J=8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.35-7.30(m, 1H), 7.18-7.13(m, 2H), 6.48(宽 s, 2H), 4.58(m, 2H), 3.79(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.44(m, 2H), 3.22(m, 5H), 1.91-1.78(m, 4H); MS(EI) m/e 468.2276(C₂₇H₂₈N₆O₂ 的计算值为 468.2274)。

20

实施例 56

N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-

2-(2-氟-4-联苯基)丙酰胺

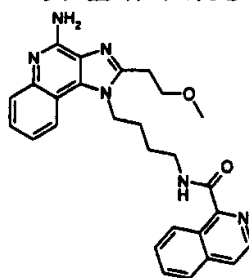


- 5 根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 2-(2-氟-4-联苯基)丙酰氯, 得到 N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-(2-氟-4-联苯基)丙酰胺白色粉末, 熔点为 76.1-79.9 °C。 ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.62(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.49-7.14(m, 10H), 6.59(宽 s, 2H), 4.58(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.59(q, J=7.0 Hz, 1H), 3.09(五单元组, J=6.7 Hz, 2H), 1.82(m, 2H), 1.45(m, 2H), 1.30(d, J=7.0 Hz, 3H); MS(EI) *m/e* 481.2268(C₂₉H₂₈FN₅O 的计算值为 481.2278)。
- 10

实施例 57

N¹-{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-

1-异喹啉甲酰胺



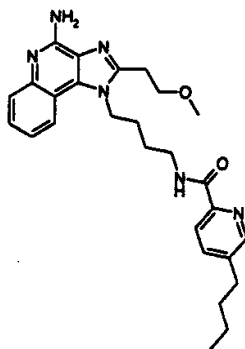
- 15 根据实施例 50 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和异喹啉-1-甲酸, 得到 N¹-{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-1-异喹啉甲酰胺黄色结晶固体, 熔点为 61.0-63.0 °C。 ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94(t, J=5.9 Hz, 1H), 8.87(d, J=8.5 Hz, 1H), 8.51(d, J=5.6 Hz, 1H), 8.05-7.96(m, 3H), 7.84-7.96(m, 1H), 7.70-7.65(m, 1H), 7.61(dd, J=8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.37(dt, J=7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.19(dt, J=7.6, 1.2 Hz, 1H),
- 20

6.53(宽 s, 2H), 4.60(t, J=7.2 Hz, 2H), 3.81(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.41(m, 2H), 3.28-3.12(m, 5H), 1.92-1.76(m, 4H); MS(EI) m/e 468.2261(C₂₇H₂₈N₆O₂ 的计算值为 468.2274)。

5

实施例 58

N²-{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-
5-丁基-2-吡啶甲酰胺

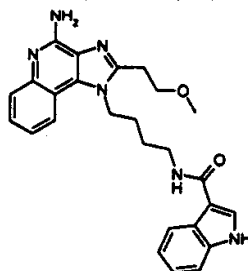


根据实施例 50 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪
10 唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和镰孢菌酸, 得到 N²-{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪
唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-5-丁基-2-吡啶甲酰胺褐色固体, 熔点为 54.9-55.2
°C。 ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81(t, J=6.1 Hz, 1H), 8.44(m, 1H), 7.98(d,
J=7.3 Hz, 1H), 7.94(dd, J=8.0, 0.7 Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.60(dd,
J=8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.39-7.34(m, 1H), 7.16-7.10(m, 1H), 6.52(宽 s, 2H), 4.55(t,
15 J=6.9 Hz, 2H), 3.79(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 3.18(t, J=6.7 Hz, 2H), 2.67(t,
J=7.6 Hz, 2H), 1.83-1.72(m, 4H), 1.63-1.53(m, 2H), 1.34-1.24(m, 2H), 0.90(t,
J=7.3 Hz, 3H); MS(EI) m/e 474.2750(C₂₇H₃₄N₆O₂ 的计算值为 474.2743)。

实施例 59

N^3 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-

3-吲哚甲酰胺



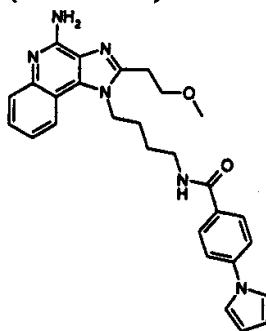
- 5 根据实施例 50 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和吲哚-3-甲酸, 得到 N^3 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-3-吲哚甲酰胺白色粉末, 熔点为 225.5-227.4 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50(宽 s, 1H), 8.13(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.06(d, $J=10.2$ Hz, 1H), 7.95-7.89(m, 2H), 7.61(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.43-7.35(m, 2H), 7.20-7.05(m, 3H), 6.48(宽 s, 2H), 4.58(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.80(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.33(m, 2H), 3.24-3.18(m, 5H), 1.88(m, 2H), 1.70(m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165.0, 152.0, 151.0, 145.1, 136.4, 132.6, 127.8, 126.8, 126.6, 126.4, 122.1, 121.5, 121.4, 120.6, 120.3, 115.1, 112.1, 111.0, 70.5, 58.4, 45.1, 38.2, 27.7, 27.5, 27.0; MS(EI) m/e 456.2282($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ 的计算值为 456.2274)。
- 10

15

实施例 60

N^1 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-

4-(1-吡咯基)苯甲酰胺



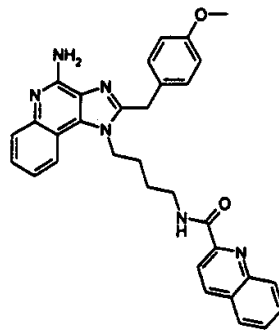
- 20 根据实施例 50 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 4-(1-吡咯基)苯甲酸, 得到 N^1 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-4-(1-吡咯基)苯甲酰胺灰白色粉末, 熔点

为 173.0-174.9 °C。 ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52(t, J=5.5 Hz, 1H), 8.02(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.90(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.67(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.61(dd, J=8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.48(t, J=2.2 Hz, 2H), 7.39(m, 1H), 7.19(dt, J=7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.53(宽 s, 2H), 6.30(t, J=2.2 Hz, 2H), 4.57(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.82(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.33(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.20(t, J=6.7 Hz, 2H), 1.87(m, 2H), 1.71(m, 2H); MS(EI) m/e 482.2421(C₂₈H₃₀N₆O₂ 的计算值为 482.2430)。

实施例 61

N²-{4-[4-氨基-2-(4-甲氧基苄基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-

2-喹啉甲酰胺



10

15

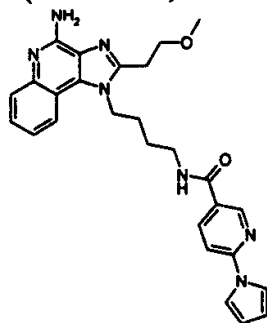
20

将喹啉-2-碳酰氯(0.28 克, 在 10 毫升二氯甲烷中, 1.46 毫摩尔)滴加入含 1-(4-氨基丁基)-2-(4-甲氧基苄基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(0.49 克, 1.3 毫摩尔), 二氯甲烷(140 毫升)和三乙胺(0.5 毫升)的搅拌溶液中。维持反应 17 小时, 然后真空浓缩。使黄色残余物在二氯甲烷和饱和的碳酸氢钠水溶液之间分配。干燥(MgSO₄)有机组分, 过滤并浓缩。粗制的残余物用快速柱色谱纯化(硅胶, 用二氯甲烷到 95:5 二氯甲烷\甲醇的梯度洗脱), 得到 0.19 克 N²-{4-[4-氨基-2-(4-甲氧基苄基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-2-喹啉甲酰胺灰白色固体, 熔点为 95.1-97.4 °C。 ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.56(d, J=8.4 Hz, 1H), 8.16-8.07(m, 3H), 7.96(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.87(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.58(dd, J=8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.31(m, 1H), 7.23(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.08(m, 1H), 6.82(d, J=8.7 Hz, 2H), 6.58(宽 s, 2H), 4.50(m, 2H), 4.33(s, 2H), 3.63(s, 3H), 3.34(m, 2H), 1.65(m, 4H); MS(EI) m/e 530.2431(C₃₂H₃₀N₆O₂ 的计算值为 530.2430)。

25

实施例 62

N^3 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-
6-(1-吡咯基)烟酰胺

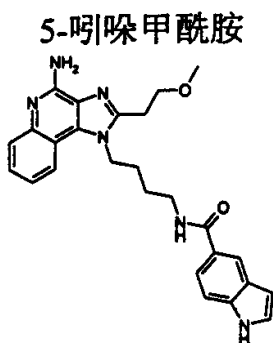


5 根据实施例 50 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 2-吡咯并吡啶-5-甲酸, 得到 N^3 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-6-(1-吡咯基)烟酰胺黄色结晶固体, 熔点为 77.0-80.0 °C。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.72(d, J=2.3 Hz, 1H), 8.07(dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.92(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.82(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.55(t, J=2.2 Hz, 2H), 7.49(m, 1H), 7.37(m, 2H), 6.39(d, J=2.2 Hz, 2H), 6.20(m, 1H), 5.42(宽 s, 2H), 10 4.59(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.90(t, J=7.4 Hz, 2H), 3.56(q, J=6.7 Hz, 2H), 3.36(s, 3H), 3.20(t, J=6.4 Hz, 2H), 2.05(m, 2H), 1.82(m, 2H); MS(EI) m/e 483.2376(C₂₇H₂₉N₇O₂ 的计算值为 483.2383)。

15

实施例 63

N^5 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-



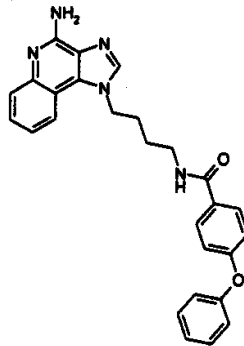
20 根据实施例 50 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和吡咯-5-甲酸, 得到 N^5 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-5-吡咯甲酰胺灰白色固体。¹H NMR(300 MHz,

DMSO- d_6) δ 11.31(s, 1H), 8.34(t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.06(m, 2H), 7.63-7.58(m, 2H), 7.42-7.38(m, 3H), 7.22(t, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.67(宽 s, 2H), 6.50(s, 1H), 4.58(m, 2H), 3.81(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.34(m, 2H), 3.25(s, 3H), 3.21(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.89(m, 2H), 1.72(m, 2H); MS(EI) m/e 456.2264($C_{26}H_{28}N_6O_2$ 的计算值为 456.2274)。

5

实施例 64

N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-苯氧基苯甲酰胺

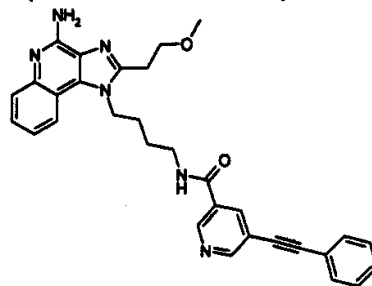


根据实施例 14 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-
 10 胺和 4-苯氧基苯甲酰氯, 得到 N^1 -[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁
 基]-4-苯氧基苯甲酰胺白色粉末, 熔点为 90.5-91.5 °C. 1H NMR(500 MHz,
 DMSO- d_6) δ 8.42(t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.03(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.81(d,
 $J=8.9$ Hz, 2H), 7.62(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.45-7.40(m, 3H), 7.21(m, 2H), 7.07(d,
 $J=7.6$ Hz, 2H), 6.99(d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.61(宽 s, 2H), 4.63(t, $J=7.0$ Hz, 2H),
 15 3.25(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.58(m, 2H); MS(EI) m/e 451.2008($C_{27}H_{25}N_5O_2$ 的计算
 值为 451.2008)。

实施例 65

N^5 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-
 5-(2-苯基-1-乙炔基)烟酰胺

20

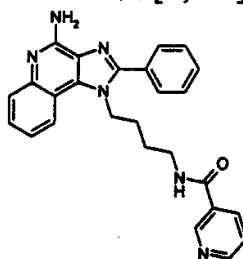


根据实施例 50 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和 5-(苯基乙炔基)吡啶-3-甲酸, 得到 N^5 -{4-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]丁基}-5-(2-苯基-1-乙炔基)烟酰胺黄色固体, 熔点为 76.0-78.0 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.95(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.87(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.79(t, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.31(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.02(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.61(m, 3H), 7.48(m, 3H), 7.40(m, 1H), 7.19(m, 1H), 6.56(宽 s, 2H), 4.57(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.82(t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.37(m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.21(t, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.89(m, 2H), 1.72(m, 2H); MS(CI) m/e 519(M+H).

10

实施例 66

N^3 -[4-(4-氨基-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]烟酰胺



部分 A

在室温下, 将含苯甲酰氯(5.3 克, 37.7 毫摩尔)的二氯甲烷(100 毫升)溶液缓慢加入含 N -{4-[(3-氨基喹啉-4-基)氨基]丁基}氨基甲酸叔丁酯(12.5 克, 37.7 毫摩尔)的二氯甲烷(250 毫升)溶液中。反应混合物在室温下维持过夜。过滤分离所得沉淀, 干燥得到 11.0 克盐酸 N -{4-[(3-(苯甲酰基氨基)喹啉-4-基)氨基]丁基}氨基甲酸叔丁酯白色固体。

部分 B

将三乙胺(7.26 克, 71.7 毫摩尔)加入含部分 A 物质的乙醇(200 毫升)溶液中, 加热回流 2 天。将反应混合物浓缩, 得到橙色浆状物。HPLC 质谱分析显示, 该浆状物含有所需的产物和原料。将浆状物加入二氯甲烷(100 毫升)中, 然后在冰浴中冷却。加入三乙胺(5 毫升)和苯甲酰氯(1.9 毫升)。反应混合物在室温下维持 2 天, 此时 HPLC 分析表明反应没有完全。真空浓缩反应混合物。将残余物加入异丙醇(150 毫升)中。加入三乙胺(5 毫升), 使反应混合物加热回流过夜。真空浓缩反应混合物。残余物用快速色谱纯化(硅胶; 用含 10% 甲醇的二氯甲烷洗脱)。合并含产物的组分, 真空浓缩。残余物从乙腈中重结晶,

得到 6.7 克 N-[4-(2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]氨基甲酸叔丁酯固体, 熔点为 158-159°C。

部分 C

5 将 3-氯过苯甲酸(1.05 当量, 65%)分小批量缓慢加入含 N-[4-(2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]氨基甲酸叔丁酯(6.56 克, 15.75 毫摩尔)的二氯甲烷(120 毫升)溶液中。3 小时后, 用 1% 碳酸氢钠水溶液(200 毫升)淬灭反应。分层。水层二氯甲烷(2 X 50 毫升)萃取。合并有机组分, 用硫酸镁干燥, 然后真空浓缩得到浅橙色浆状物。用乙醚研制浆状物, 得到 6.8 克 1-[4-(叔丁基氨基甲酰基)丁基]-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-5*N*-氧化物浅褐色固体, 熔点为
10 178-181°C。

部分 D

在冰浴中冷却含 1-[4-(叔丁基氨基甲酰基)丁基]-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-5*N*-氧化物(6.8 克, 15.75 毫摩尔)的二氯甲烷(100 毫升)溶液。加入浓的氢氧化铵(30 毫升)。在 30 分钟内分小批量加入甲苯磺酰氯(3.0 克, 15.75 毫摩尔)。将反应混合物温至室温过夜。反应物用水(350 毫升)淬灭。分层。水层用二氯甲烷萃取。合并有机组分, 用硫酸镁干燥, 然后真空浓缩得到褐色固体。该物质用快速色谱纯化(硅胶, 用含 10% 甲醇的二氯甲烷洗脱), 得到 4.8 克产物。大块物质用于下一步。少部分从甲苯重结晶, 得到 N-[4-(4-氨基-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]氨基甲酸叔丁酯固体, 熔点为 182-183°C。
15
20 $C_{25}H_{29}N_5O_2$ 的分析计算值: %C, 69.58; %H, 6.77; %N, 16.22; 实测值: %C, 69.86; %H, 6.95; %N, 15.80。

部分 E

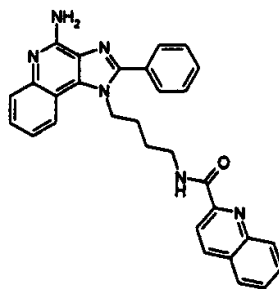
将部分 D 的物质溶于甲醇(15 毫升)和 1 N 盐酸(100 毫升)中, 然后加热回流 2 小时。真空浓缩反应混合物至体积约为 50 毫升。加入浓氢氧化铵至 pH12, 结果不产生沉淀。用 1 N 盐酸调节 pH 至 7。混合物用二氯甲烷萃取, 然后用乙酸乙酯萃取。将水层浓缩至干。将残余物溶解在水(50 毫升)中, 然后用回流的氯仿连续萃取 36 小时。真空浓缩氯仿萃取物, 得到浅褐色固体。该物质从乙腈中重结晶, 得到 2.5 克 1-(4-氨基丁基)-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺灰白色固体, 熔点为 175-177°C。C₂₀H₂₁N₅ 的分析计算值: %C, 72.48; %H, 6.39; %N, 21.13; 实测值: %C, 72.72; %H, 6.32; %N, 20.71。

部分 F

根据实施例 61 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和盐酸烟酰氯, 得到 N³-[4-(4-氨基-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]烟酰胺白色结晶固体, 熔点为 84.5-86.1 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.91(s, 1H), 8.69(m, 1H), 8.56(m, 1H), 8.07(m, 2H), 7.75-7.41(m, 8H), 7.21(m, 1H), 6.72(宽 s, 2H), 4.60(m, 2H), 3.15(t, J=6.0 Hz, 2H), 1.86(m, 2H), 1.40(m, 2H); MS(Cl) m/e 437(M+H)。

实施例 67

N²-[4-(4-氨基-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-喹啉甲酰胺



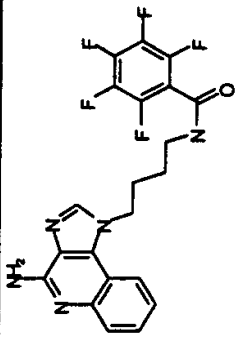
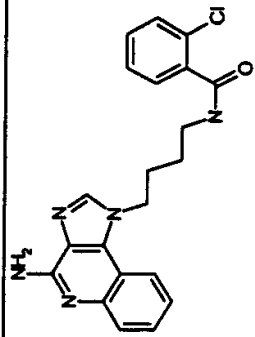
根据实施例 61 的通用方法, 合并 1-(4-氨基丁基)-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺和喹啉-2-碳酰氯, 得到 N²-[4-(4-氨基-2-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-2-喹啉甲酰胺灰白色结晶固体, 熔点为 81.1-83.9 °C。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.55(d, J=8.5 Hz, 1H), 8.12-8.07(m, 4H), 7.90-7.84(m, 1H), 7.75-7.54(m, 7H), 7.36(t, J=7.5 Hz, 1H), 7.18(t, J=7.5 Hz, 1H),

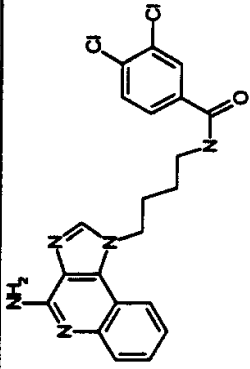
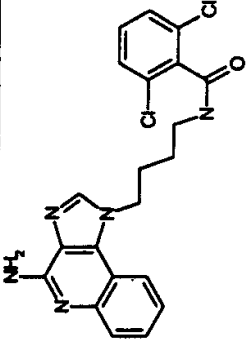
6.70(宽 s, 2H), 4.61(m, 2H), 3.23(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.49(m, 2H); MS(CI) m/e 487(M+H)。

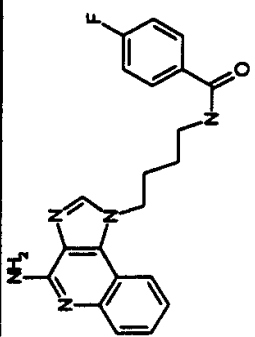
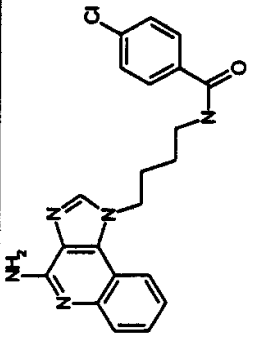
实施例 68-102

5 用上述反应方案 II 中描述的合成方法制备下表中显示的化合物。

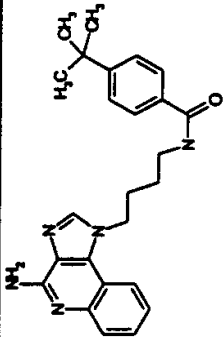
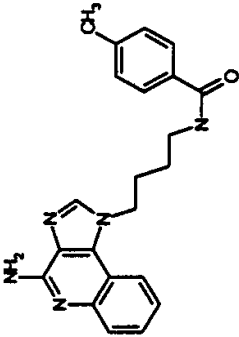
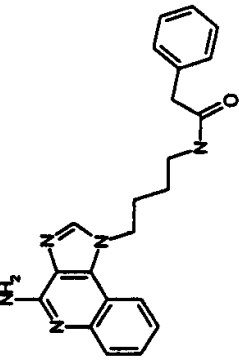
10 将有螺旋帽的试管中含 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(36 微摩尔)的 10 毫升二氯甲烷溶液冷却至-5°C。加入二氯甲烷中 0.3M 溶液形式的酰基氯(45 微摩尔)。在加入期间将氩气鼓入混合物并再过 15 秒, 然后使混合物在-5°C 下静置过夜。在该混合物中加入大约 90 毫克氨基甲基聚苯乙烯树脂(0.62 meq/g, 100-200 目), 将该混合物温至回流, 在 600rpm 下振荡 3 小时。纯化化合物, 用 10:1 二氯甲烷-甲醇将其洗脱通过短的硅胶垫, 收集约 1 毫升组分, 合并产物组分(组分在 9:1 二氯甲烷-甲醇中用 tlc(薄层色谱)来分析以鉴定产物)。化合物用 500 MHz ¹H nmr 和 APCI-MS(插入注射或 LC/MS 程序)分析。

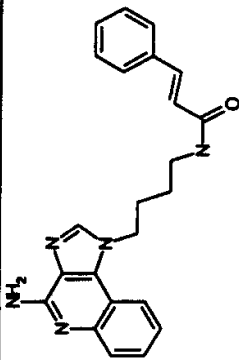
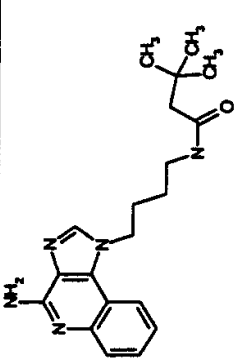
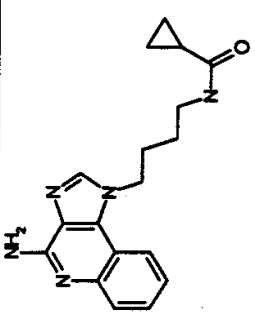
实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
68		450.10	(DMSO-d ₆) δ 8.93(t, J=5.2Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.06(d, J=8.2Hz, 1H), 7.63(d, J=8.5Hz, 1H), 7.46(t, J=7.8Hz, 1H), 7.27(t, J=7.6Hz, 1H), 6.75(bs, 2H), 4.65(t, J=7Hz, 2H), 3.31(q, J=6Hz, 2H), 1.92(五单元元组, J=8Hz, 2H), 1.56(五单元元组, J=7Hz, 2H)
69		394.12	(DMSO-d ₆) δ 8.40(t, J=5.8Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.08(d, J=8.2Hz, 1H), 7.64(d, J=8.5Hz, 1H), 7.47(t, J=8.2Hz, 1H), 7.43(d, J=7.9Hz, 1H), 7.39(dt, J=1.5Hz, J=7Hz, 1H), 7.30(t, J=6.4Hz, 1H), 7.28(t, J=10.4Hz, 1H), 7.23(dd, J=1.5Hz, J=7.3Hz, 1H), 6.75(bs, 2H), 4.65(t, J=7Hz, 2H), 3.26(q, J=6Hz, 2H), 1.95(五单元元组, J=8Hz, 2H), 1.56(五单元元组, J=7.5Hz, 2H)

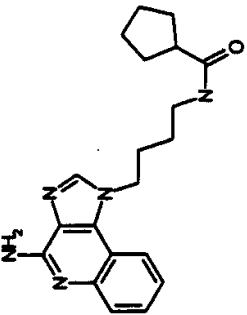
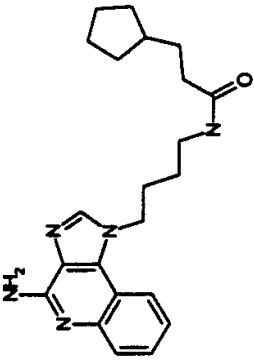
实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
70		428.07	(DMSO-d ₆) δ 8.47(t, J=5.8Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.07(d, J=8.2Hz, 1H), 7.64(d, J=8.8Hz, 1H), 7.63(d, J=2.1Hz, 1H), 7.47(t, J=8.2Hz, 1H), 7.40(dd, J=2.1Hz, J=10.4Hz, 1H), 7.29(t, J=7.0Hz, 1H), 7.26(d, J=8.2Hz, 1H), 6.75(bs, 2H), 4.65(t, J=5.5Hz, 2H), 3.25(q, J=6.5Hz, 2H), 1.94(五单元元组, J=8Hz, 2H), 1.54(五单元元组, J=7Hz, 2H),
71		428.06	(DMSO-d ₆) δ 8.65(t, J=6.1Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.08(d, J=7.9Hz, 1H), 7.64(d, J=8.2Hz, 1H), 7.47(t, J=7.9Hz, 1H), 7.43(d, J=9Hz, 1H), 7.44(d, J=7Hz, 1H), 7.38(dd, J=9.2Hz, J=7Hz, 1H), 7.28(t, J=7.9Hz, 1H), 6.8(bs, 2H), 4.65(t, J=6.5Hz, 2H), 3.28(m, 2H), 1.96(五单元元组, J=7.5Hz, 2H), 1.57(五单元元组, J=8Hz, 2H)

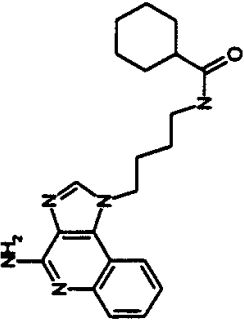
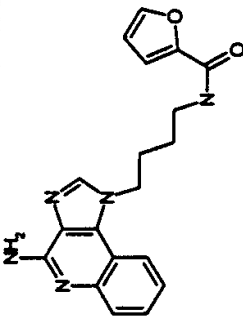
实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
72		378.11	(DMSO-d ₆) δ 8.50(t, J=5.8Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.04(d, J=8.2Hz, 1H), 7.84(dd, J=2.1Hz, J=5.8Hz, 2H), 7.62(d, J=7.3Hz, 1H), 7.44(t, J=7Hz, 1H), 7.26(t, J=6.7Hz, 2H), 7.22(t, J=8.2Hz, 1H), 6.74(bs, 2H), 4.63(t, J=7Hz, 2H), 3.28(m, 2H), 1.91(五单元组, J=7.5Hz, 2H), 1.57(五单元组, J=8Hz, 2H)
73		394.07	(DMSO-d ₆) δ 8.56(t, J=5.6Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.05(d, J=7.9Hz, 1H), 7.79(d, J=8.5Hz, 2H), 7.63(d, J=8.2Hz, 1H), 7.50(d, J=8.9Hz, 2H), 7.46(t, J=7.6Hz, 1H), 7.23(t, J=7.6Hz, 1H), 6.8(bs, 2H), 4.64(t, J=7Hz, 2H), 3.29(q, J=6.5Hz, 2H), 1.91(五单元组, J=7.5Hz, 2H), 1.57(五单元组, J=7.5Hz, 2H)

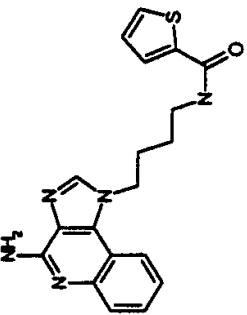
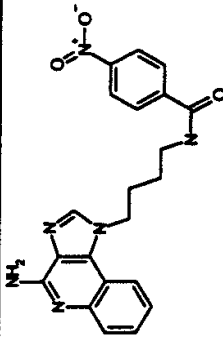
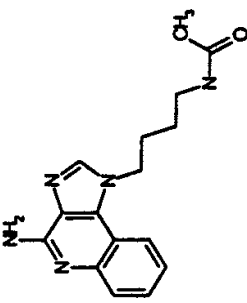
实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
74		390.13	(DMSO-d ₆) δ 8.33(t, J=5.6Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.05(d, J=8.2Hz, 1H), 7.76(d, J=8.8Hz, 2H), 7.63(d, J=8.2Hz, 1H), 7.45(t, J=8.2Hz, 1H), 7.24(t, J=7.9Hz, 1H), 6.95(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.81(bs, 2H), 4.64(t, J=7Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.28(五单元元组, J=5.5Hz, 2H), 1.90(五单元元组, J=8Hz, 2H), 1.57(五单元元组, J=8.5Hz, 2H)
75		428.10	(DMSO-d ₆) δ 8.71(t, J=5.6Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.06(d, J=7.9Hz, 1H), 7.96(d, J=8.2Hz, 2H), 7.64(d, J=7.9Hz, 2H), 7.64(d, J=7.9Hz, 1H), 7.46(t, J=7.3Hz, 1H), 7.25(t, J=7Hz, 1H), 6.9(bs, 2H), 4.65(t, J=7Hz, 2H), 3.31(m, 2H), 1.92(五单元元组, J=8Hz, 2H), 1.59(五单元元组, J=7.5Hz, 2H)

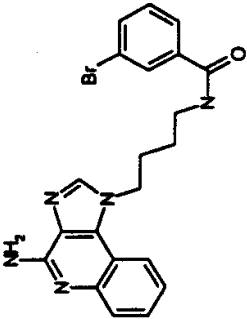
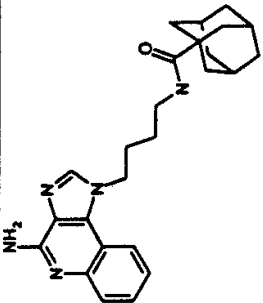
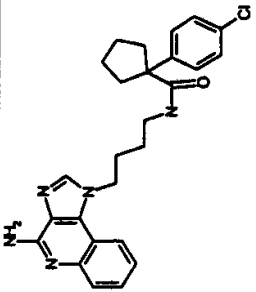
实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
76		416.22	(DMSO-d ₆) δ 8.54(s,1H), 8.39(t,J=5.5Hz,1H), 8.22(d,J=8.2Hz,1H), 7.82(d,J=8.2Hz,1H), 7.70(t,J=4Hz,1H), 7.68(d,J=4.3Hz,2H), 7.52(t,J=8Hz,1H), 7.43(d,J=7.8Hz,2H), 4.72(t,J=7Hz,2H), 3.30(q,J=6.5Hz,2H), 1.91(五单元元组,J=7.5Hz,2H), 1.59(五单元元组,J=7.5Hz,2H), 1.29(s,9H)
77		374.18	(DMSO-d ₆) δ 8.54(s,1H), 8.38(t,J=5.8Hz,1H), 8.23(d,J=8.2Hz,1H), 7.82(d,J=8.6Hz,1H), 7.71(t,J=8.2Hz,1H), 7.659(d,J=8.2Hz,2H), 7.54(t,J=8.2Hz,1H), 7.22(d,J=7.9Hz,2H), 4.71(t,J=6.5Hz,2H), 3.28(q,J=6Hz,2H), 2.34(s,3H), 1.92(五单元元组,J=8Hz,2H), 1.60(五单元元组,J=7.5Hz,2H)
78		374.18	(DMSO-d ₆) δ 8.50(s,1H), 8.22(d,J=8.2Hz,1H), 8.06(t,J=5.8Hz,1H), 7.84(d,J=8.5Hz,1H), 7.74(t,J=7Hz,1H), 7.58(t,J=7.6Hz,1H), 7.21(m,2H), 7.18(m,3H), 4.67(t,J=7Hz,2H), 3.33(s,2H), 3.09(q,J=6Hz,2H), 1.84(五单元元组,J=8Hz,2H), 1.48(五单元元组,J=7.5Hz,2H)

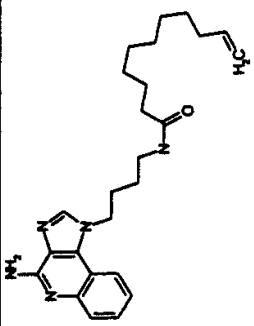
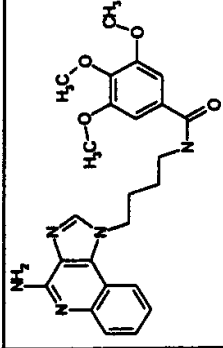
实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
79		386.15	(DMSO-d ₆) δ 8.55(s,1H), 8.24(d,J=8.2Hz,1H), 8.16(t,J=5.8Hz,1H), 7.82 (d,J=8.6Hz,1H), 7.72(t,J=7.3Hz,1H), 7.58(t,J=7.3Hz,1H), 7.53(d,J=6.7Hz,2H), 7.40(m,4H), 6.57(d,J=15.9Hz,1H), 4.72(t,J=7Hz,2H), 3.23(q,J=6Hz,2H), 1.91(五单元元组,J=7.5Hz,2H), 1.55(五单元元组,J=7.5Hz,2H)
80		354.19	(DMSO-d ₆) δ 8.53(s,1H), 8.24(d,J=8.2Hz,1H), 7.83(d,J=8.2Hz,1H), 7.74(m,2H), 7.58(t,J=7.8,1H), 4.70(t,J=7Hz,2H), 3.06(q,J=6Hz,2H), 1.86(s,2H), 1.86(五单元元组,J=8.5Hz,2H), 1.44(五单元元组,J=7.5Hz,2H), 0.84(s,9H)
81		324.15	(DMSO-d ₆) δ 8.53(s,1H), 8.23(d,J=8.5Hz,1H), 8.06(t,J=5.5Hz,1H), 7.84(d,J=8.2Hz,1H), 7.74(t,J=8.2Hz,1H), 7.59(t,J=8.2Hz,1H), 4.69(t,J=7Hz,2H), 3.09(q,J=6Hz,2H), 1.86(五单元元组,J=7Hz,2H), 1.47(m,3H), 0.59(m,4H)

实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
82		352.16	(DMSO-d ₆) δ 8.52(s,1H), 8.23(d,J=7.9Hz,1H), 7.83(d,J=8.2Hz,1H), 7.74(m,2H), 7.60(t,J=7.6Hz,1H), 4.69(t,J=7.5Hz,2H), 3.06(q,J=6Hz,2H), 2.42(五单元元组,J=8Hz,1H), 1.84(五单元元组,J=7.5Hz,2H), 1.59(m,2H), 1.55(m,2H), 1.48(m,6H)
83		380.16	(DMSO-d ₆) δ 8.52(s,1H), 8.22(d,J=8.2Hz,1H), 7.83(d,J=8.2Hz,1H), 7.77(t,J=5.8Hz,1H), 7.73(t,J=8.2Hz,1H), 7.58(t,J=8.2Hz,1H), 4.68(t,J=7Hz,2H), 3.06(q,J=6Hz,2H), 1.98(t,J=8Hz,2H), 1.84(五单元元组,J=7.5Hz,2H), 1.62(m,3H), 1.48(m,8H), 0.97(m,2H)

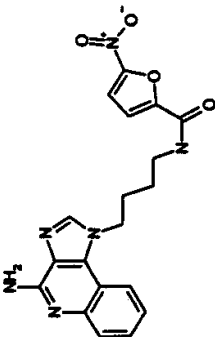
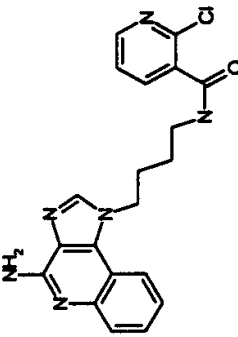
实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
84		366.15	(DMSO-d ₆) δ 9.2(b,2H), 8.52(s,1H), 8.22(d,J=8.2Hz,1H), 7.83(d,J=8.5Hz,1H), 7.74(t,J=8.2Hz,1H), 7.65(t,J=5.8Hz,1H), 7.58(t,J=7.9Hz,1H), 4.68(t,J=7Hz,2H), 3.04(q,J=6.5Hz,2H), 1.95(m,1H), 1.83(五单元组,J=8Hz,2H), 1.60(m,3H), 1.50(m,2H), 1.43(五单元组,J=7.5Hz,2H), 1.14(m,5H)
85		350.18	(DMSO-d ₆) δ 9.0(bs,2H), 8.54(s,1H), 8.39(t,J=5Hz,1H), 8.22(d,J=5Hz,1H), 7.82(d,J=10Hz,1H), 7.80(s,1H), 7.72(t,J=10Hz,1H), 7.54(t,J=10Hz,1H), 7.02(dd,J=1Hz, J=3Hz,1H), 6.60(dd,J=1.7Hz, J=3.5Hz,1H), 4.70(t,J=7.5Hz,2H), 3.25(q,J=6Hz,2H), 1.90(五单元组,J=7.5Hz,2H), 1.58(五单元组,J=7Hz,2H)

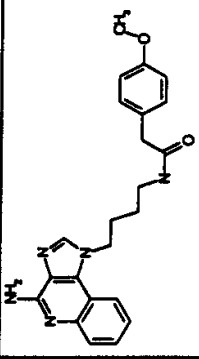
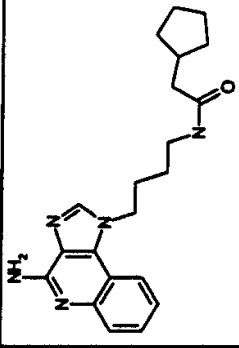
实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
86		366.25	(DMSO-d ₆) δ 8.51(t,J=5.5Hz,1H), 8.32(s,1H), 8.10(d,J=8.6Hz,1H), 7.72(dd,J=0.9Hz, J=4.9Hz,1H), 7.68(m,2H), 7.52(t,J=7.9Hz,1H), 7.34(bs,2H), 7.31(t,J=7.9Hz,1H), 7.11(dd,J=4Hz, J=4.9Hz,1H), 4.66(t,J=7.5Hz,2H), 3.27(q,J=6Hz,2H), 1.91(五单元元组,J=7.5Hz,2H), 1.58(五单元元组,J=8Hz,2H)
87		405.21	(DMSO-d ₆) δ 8.80(t,J=5.8Hz,1H), 8.28(s,1H), 8.27(d,J=8.6Hz,2H), 8.07(d,J=8Hz,1H), 7.98(d,J=8.9Hz,2H), 7.65(d,J=8.6Hz,1H), 7.47(t,J=7.9Hz,1H), 7.27(t,J=7.9Hz,1H), 7.07(bs,2H), 4.66(t,J=7Hz,2H), 1.93(五单元元组,J=8Hz,2H), 1.60(五单元元组,J=7.5Hz,2H)
88		298.16	(DMSO-d ₆) δ 8.33(s,1H), 8.11(d,J=8.1Hz,1H), 7.83(t,J=6Hz,1H), 7.71(d,J=8.1Hz,1H), 7.56(t,J=8.1Hz,1H), 7.39(t,J=7.8Hz,1H), 4.63(t,J=7Hz,2H), 3.05(q,J=6.5Hz,2H), 1.85(五单元元组,J=7.5Hz,2H), 1.74(s,3H), 1.44(五单元元组,J=7.5Hz,2H)

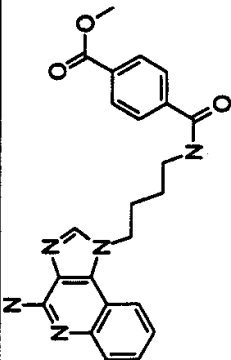
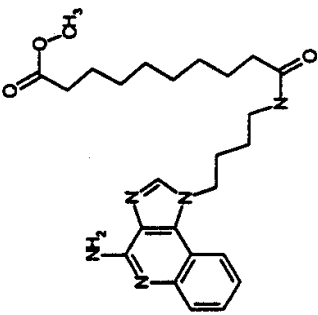
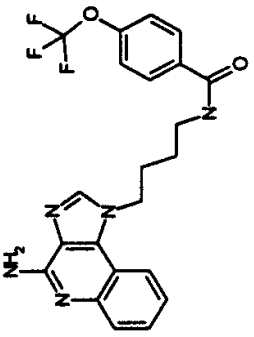
实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
89		439.30	(DMSO-d ₆) δ 8.59(t,1H), 8.43(s,1H), 8.16(d,J=7.6Hz,1H), 7.94(d,J=1.7Hz,1H), 7.75(t,J=6.8Hz,2H), 7.71(d,J=8.1Hz,1H), 7.60(m,1H), 7.40(t,J=7.8Hz,2H), 4.68(t,J=6.5Hz,2H), 3.30(q,J=6Hz,2H), 1.91(五单元元组,J=6Hz,2H), 1.59(五单元元组,J=6Hz,2H)
90		418.28	(DMSO-d ₆) δ 8.29(s,1H), 8.08(d,J=8.5Hz,1H), 7.68(d,J=7.8Hz,1H), 7.53(t,J=7.6Hz,1H), 7.36(t,J=7.3Hz,1H), 7.30(t,J=5.9Hz,1H), 4.62(t,J=6.5Hz,2H), 3.05(q,J=6.5Hz,2H), 1.86(m,5H), 1.60(m,12H), 1.41(五单元元组,J=7Hz,2H)
91		462.21	(DMSO-d ₆) δ 8.25(s,1H), 8.06(d,J=8.3Hz,1H), 7.70(d,J=8.1Hz,1H), 7.55(t,J=7.8Hz,1H), 7.49(t,J=5.6Hz,1H), 7.37(t,J=7.3Hz,1H), 7.24(s,4H), 4.57(t,J=7Hz,2H), 3.01(q,J=6Hz,2H), 2.38(m,2H), 1.68(m,4H), 1.49(m,2H), 1.40(m,4H)

实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
92		422.28	(DMSO-d ₆) δ 8.36(s,1H), 8.13(d,J=8.8Hz,1H), 7.86(b,2H), 7.76(t,J=6Hz,1H), 7.74(d,J=8.5Hz,1H), 7.59(t,J=8.1Hz,1H), 7.43(t,J=7.5Hz,1H), 5.77(m,1H), 4.98(dd,J=2Hz, J=17Hz,1H), 4.92(dd, J=1.5Hz, J=10Hz,1H), 4.64(t,J=7Hz,2H), 3.07(q,J=5.5Hz,2H), 1.97(m,J=7.5Hz,4H), 1.84(五单元组,J=7Hz,2H), 1.45(五单元组,J=8Hz,2H), 1.40(五单元组,J=6.5Hz,2H), 1.30(五单元组,J=7Hz,2H), 1.18(m,8H)
93		450.19	(DMSO-d ₆) δ 8.43(t,J=5.6Hz,1H), 8.31(s,1H), 8.08(d,J=7.8Hz,1H), 7.67(d,J=8.1Hz,1H), 7.50(t,J=7.3Hz,1H), 7.29(t,J=7.8Hz,1H), 7.11(s,2H), 4.67(t,J=7Hz,2H), 3.78(s,6H), 3.69(s,3H), 3.29(q,J=6Hz,2H), 1.91(五单元组,J=7.5Hz,2H), 1.58(五单元组,J=7.5Hz,2H)

实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
94		402.25	(DMSO-d ₆) δ 8.24(s,1H), 8.19(t,J=5.9Hz,1H), 8.08(d,J=8Hz,1H), 7.65(d,J=8.3Hz,1H), 7.48(t,J=8.3Hz,1H), 7.29(t,J=7.8Hz,1H), 6.87(bs,2H), 6.77(s,2H), 4.65(t,J=6.5Hz,2H), 3.26(q,J=6.5Hz,2H), 2.19(s,3H), 2.02(s,6H), 1.92(五单元元组,J=8Hz,2H), 1.54(五单元元组,J=8.5Hz,2H)
95		398.21	(DMSO-d ₆) δ 8.28(s,1H), 8.08(d,J=7.6Hz,1H), 7.79(t,J=5.9Hz,1H), 7.68(d,J=7.8Hz,1H), 7.52(t,J=7.6Hz,1H), 7.35(t,J=7.1Hz,1H), 7.2(bs,2H), 4.62(t,J=7Hz,2H), 3.56(s,3H), 3.06(q,J=5.5Hz,2H), 2.24(m,2H), 1.99(五单元元组,J=6.5Hz,2H), 1.84(五单元元组,J=8Hz,2H), 1.43(m,6H)

实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
96		395.12	(DMSO-d ₆) δ 8.88(t,J=5.6Hz,1H), 8.25(s,1H), 8.05(d,J=8.3Hz,1H), 7.72(d,J=3.9Hz,1H), 7.63(d,J=8.3Hz,1H), 7.45(t,J=7.3Hz,1H), 7.32(d,J=3.9Hz,1H), 7.26(t,J=7.1Hz,1H), 6.93(bs,2H), 4.64(t,J=7Hz,2H), 3.28(q,J=6Hz,2H), 1.90(五单元组,J=7Hz,2H), 1.56(五单元组,J=8Hz,2H)
97		395.20	(DMSO-d ₆) δ 8.57(t,J=5.6Hz,1H), 8.42(dd,J=1.9Hz, J=4.6Hz,1H), 8.25(s,1H), 8.12(d,J=8.0Hz,1H), 7.70(dd,J=2Hz, J=7.6Hz,1H), 7.65(d,J=8.5Hz,1H), 7.49(t,J=7.6Hz,1H), 7.41(dd,J=4.9Hz, J=7.6Hz,1H), 7.30(t,J=7.6Hz,1H), 6.90(bs,2H), 4.66(t,J=7Hz,2H), 3.27(q,J=6.5Hz,2H), 1.96(五单元组,J=8.5Hz,2H), 1.56(五单元组,J=7.5Hz,2H)

实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
98		404.18	(DMSO-d ₆) δ 8.36(s,1H), 8.14(d,J=8.3Hz,1H), 7.97(t,J=5.6Hz,1H), 7.76(d,J=8.3Hz,1H), 7.62(t,J=7.8Hz,1H), 7.45(t,J=7.5Hz,1H), 7.08(d,J=8.5Hz,2H), 6.76(d,J=8.8Hz,2H), 4.63(t,J=7Hz,2H), 3.70(s,3H), 3.25(s,2H), 3.08(q,J=6Hz,2H), 1.83(五单元组,J=7.5Hz,2H), 1.46(五单元组,J=7Hz,2H)
99		366.22	(DMSO-d ₆) δ 8.35(s,1H), 8.2(bs,1H), 8.13(d,J=7.8Hz,1H), 7.75(t,J=5.6Hz,1H), 7.73(d,J=8.8Hz,1H), 7.59(t,J=7.6Hz,1H), 7.42(t,J=7.6Hz,1H), 4.65(t,J=7Hz,2H), 3.06(q,J=6Hz,2H), 2.02(m,J=7.5Hz,1H), 1.96(d,J=7.5Hz,2H), 1.84(五单元组,J=8Hz,2H), 1.55(五单元组,J=5Hz,2H), 1.46(m,J=7.5Hz,6H), 1.00(m,J=12Hz,2H)

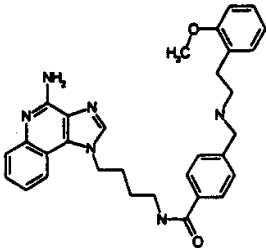
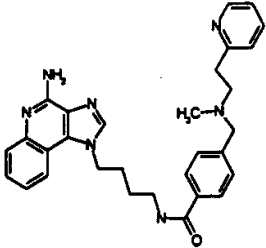
实施例编号	结构	APCI-MS m/e	500 MHz ¹ H NMR
100		418.11	(DMSO-d ₆) δ 9.6-8.5(b,2H), 8.66(t,J=5.5 Hz,1H), 8.54(s,1H), 8.23(d,J=8.0Hz,1H), 8.00(d,J=8.0Hz,2H), 7.87(d,J=8.0Hz,2H), 7.81(d,J=8Hz,1H), 7.70(t,J=8.0 Hz,1H), 7.53(t,J=8.0Hz,1H), 4.72(t,J=7.0Hz,2H), 3.88(s,3H), 3.31(q,J=5.5Hz,2H), 1.93(五单元元组,J=7.0,2H), 1.61(五单元元组,J=7.0Hz,2H)
101		454.19	(DMSO-d ₆) δ 9.6-8.6(b,2H), 8.51(s,1H), 8.22(d,J=8.5Hz,1H), 7.84(d,J=8.5Hz,1H), 7.78(t,J=5.5 Hz,1H), 7.73(t,J=8.5Hz,1H), 7.58(t,J=8.5Hz,1H), 4.68(t,J=7.0Hz,2H), 3.57(s,3H), 3.07(q,J=5.5Hz,2H), 2.26(t,J=7.0Hz,2H), 1.84(五单元元组,J=7.0Hz,2H), 1.48(六单元元组,J=7.0Hz,4H), 1.38(五单元元组,J=7.0Hz,2H), 1.71(m,8H)
102		444.11	化合物是三氟乙酸盐

实施例 103-107

根据下述合成方法制备下表所示化合物。

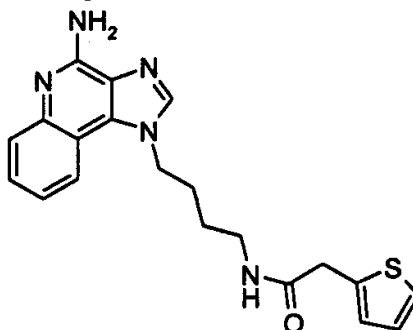
将 10 毫克(25 微摩尔)部分的 N¹-[4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]-4-(氯甲基)苯甲酰胺(实施例 7)溶于有螺旋帽的管中的 1 毫升 N,N-二甲基甲酰胺中, 加入合适的胺(2 当量)以及大约 70 毫克(270 微摩尔)N,N-(二异丙基)氨基甲基聚苯乙烯珠粒(PS-DIEA, 3.86 meq/g, Argonaut)。将该混合物加热至 50°C, 500rpm 下振荡过夜。另外加入 1-2 当量的胺, 然后继续加热和振荡第二夜。将过滤的反应混合物注射到半制备性 HPLC 系统上(Shimadzu LC-6A 泵, Rainin Microsorb C18 柱, 21.4 x 250 毫米, 8 微米粒径, 60A 孔, 9.9 毫升/分钟, 梯度洗脱, 在 25 分钟内从 2-95% B, 在 95% B 下放置 5 分钟, 其中 A=0.1 % 三氟乙酸/水, B=0.1% 三氟乙酸/乙腈, 检测 254nm 峰, 收集 5 毫升组分), 分离产物。用反相 HPLC 分析半制备性 HPLC 组分, 对合适的组分进行真空干燥, 得到三氟乙酸盐形式的化合物。将该化合物溶于大约 3-5 毫升的 2:1 二氯甲烷-甲醇中, 和大约 80 毫克(300 微摩尔)二异丙基氨基甲基-聚苯乙烯树脂(Argonaut PS-二 EA, 3.86 毫摩尔/g)一起振摇 1-2 小时, 以释放游离的胺, 然后过滤并真空干燥, 得到无定形固体状化合物。每个胺产物用 LC/APCI-MS 进行分析。

实施例编号	游离碱结构	APCI-MS m/e
103		459.26
104		624.51
105		480.34

实施例编号	游离碱结构	APCI-MS m/e
106		523.31
107		508.32

实施例 108

N^1 -(4-(4-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基)-2-(2-噻吩基)乙酰胺



- 5 根据实施例 68-102 的方法制备本化合物。(DMSO- d_6) δ 8.28(s,1H), 8.09(m,2H), 7.70(d,J=7.9Hz,1H), 7.54(t,J=7.9Hz,1H), 7.36(t,J=7.3Hz,1H), 7.28(dd,J=0.9Hz, J=5.2Hz,1H), 6.88(dd,J=3.4Hz, J=5.2Hz,1H), 6.82(d,J=3.1Hz,1H), 4.63(t,J=7Hz,2H), 3.56(s,2H), 3.10(q,J=6.5Hz,2H), 1.85(五单元组,J=7.5Hz,2H), 1.46(五单元组,J=7.5Hz,2H) MS(APCI) m/e 380.22(M+H)。

10

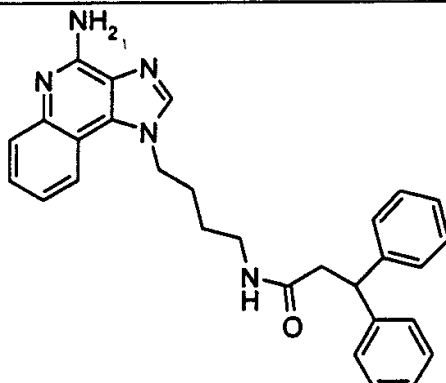
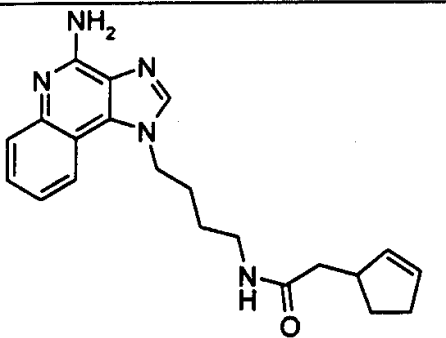
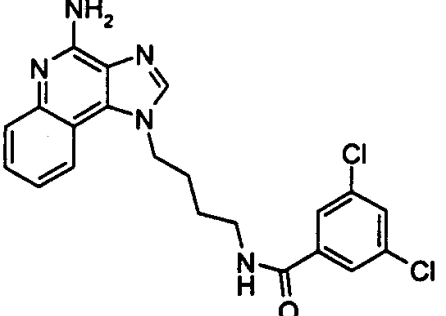
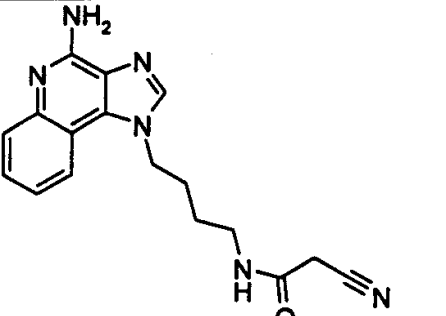
实施例 109-119

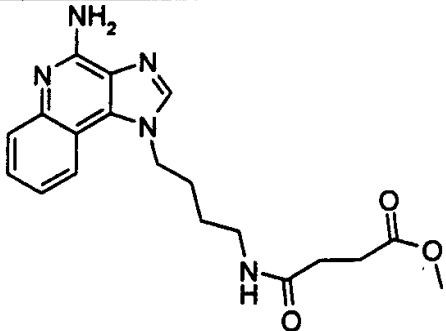
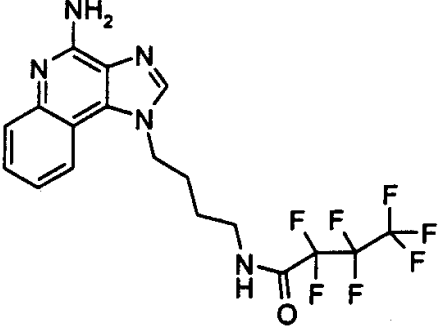
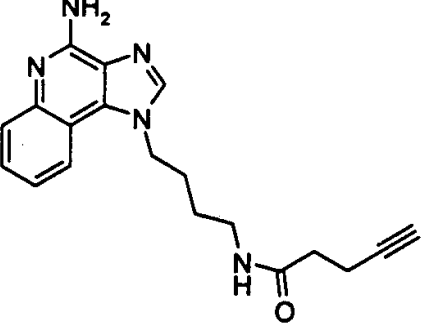
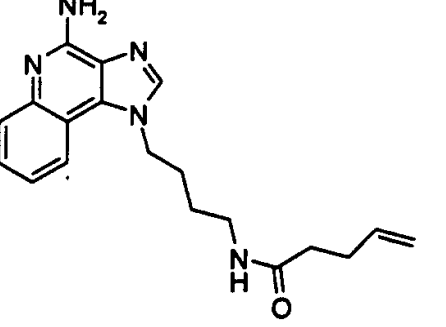
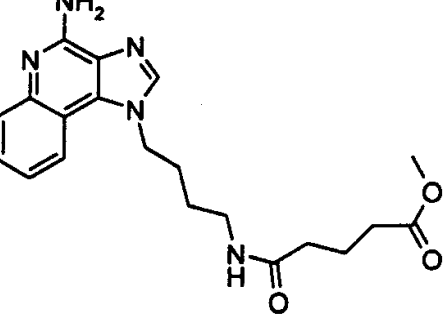
用反应方案 III 中描述的合成方法制备下表中的实施例。

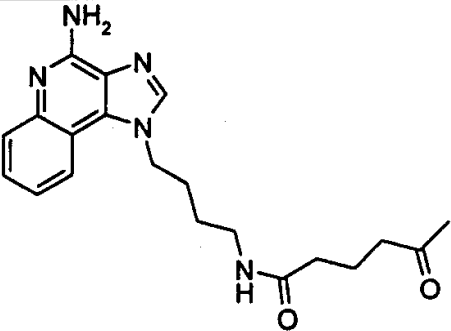
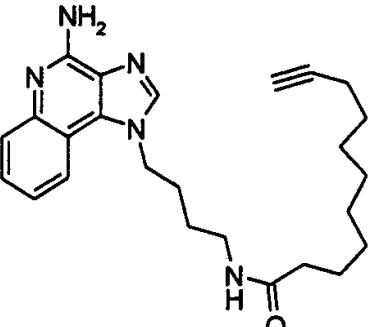
- 15 将 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(10 毫克, 0.04 毫摩尔)悬浮在螺纹试管中 10 毫升二氯甲烷中。加入酸(0.05 毫摩尔), 简单地振荡混合物。在该混合物中加入盐酸 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺(EDC, 10 毫克, 0.05 毫摩尔), 使混合物在室温下振摇过夜。在该管中加入大约 90 毫克氨基甲基聚苯乙烯树脂(Bachem, ~1 meq/g, 100-200 目), 将该混合物加热至回流并振摇过夜。然后过滤该混合物除去

树脂, 用半制备性反相 HPLC 纯化(Rainin Microsorb C18 柱, 21.4 x 250 毫米, 8 微米粒径, 60A 孔, 10 毫升/分钟, 梯度洗脱, 在 25 分钟内从 2-95% B, 在 95% B 下放置 5 分钟, 其中 A=0.1 % 三氟乙酸/水, B=0.1% 三氟乙酸/乙腈, 检测 254nm 峰以开始组分收集)。用 LC-APCI/MS 分析半制备性 HPLC 组分, 合并合适的组分, 冻干得到所需

5 酰胺的三氟乙酸盐。用 LC-MS(APCI)分析化合物。

实施例编号	游离碱的结构	测得的质量
109		464.18
110		364.15
111		427.98, 429.97
112		323.19

实施例编号	游离碱的结构	测得的质量
113		370.18
114		452.10
115		336.16
116		338.20
117		384.20

实施例编号	游离碱的结构	测得的质量
118		368.28
119		420.30

实施例 120-146

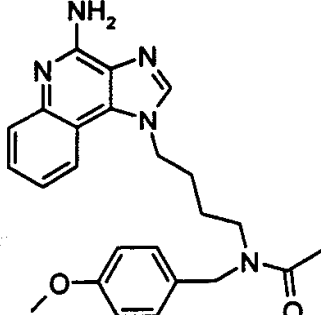
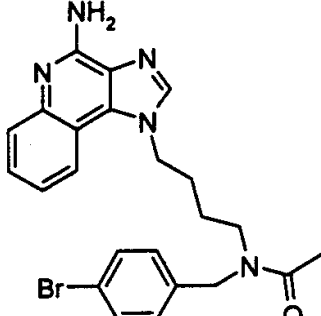
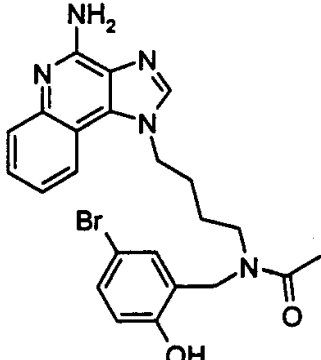
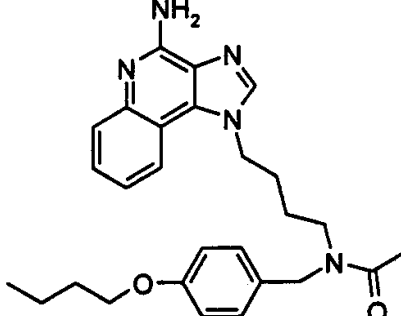
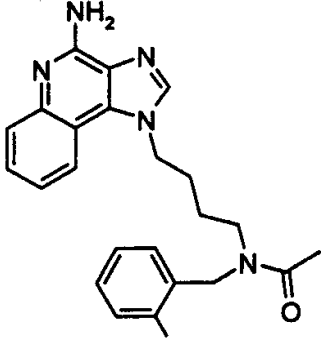
用上述反应方案 V 中描述的合成方法制备下表中的实施例。

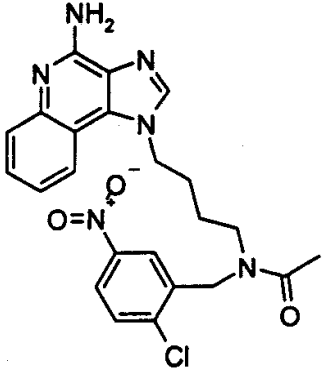
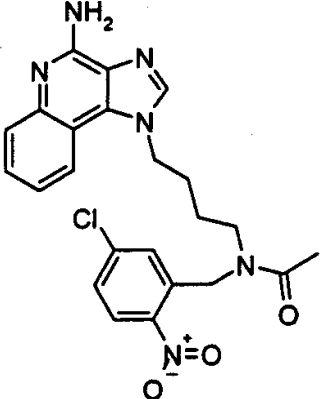
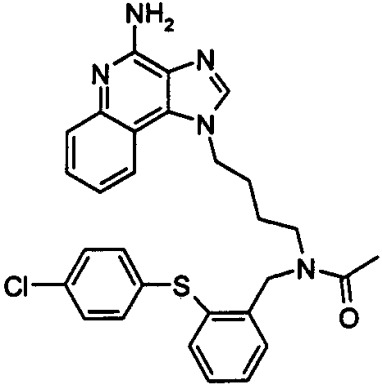
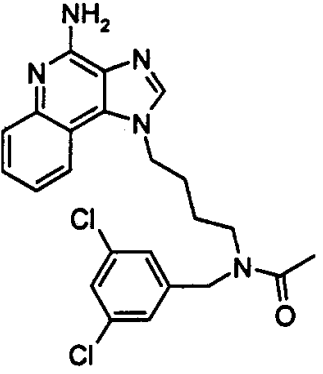
部分 A

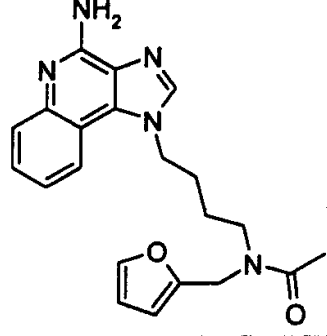
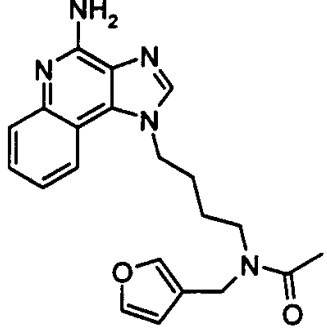
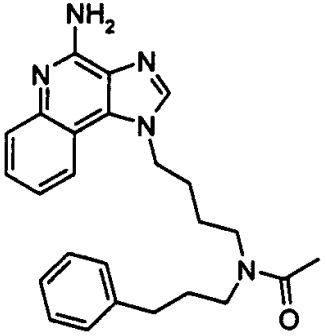
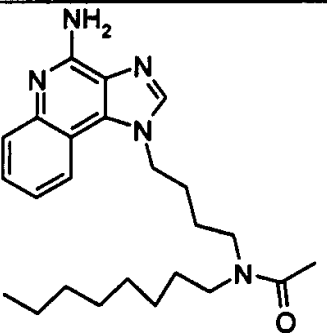
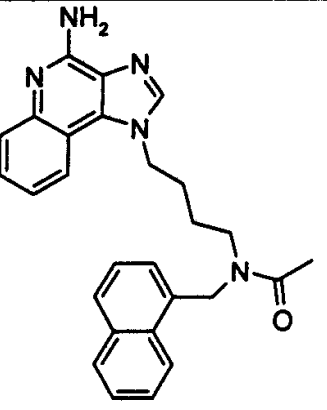
- 5 将 1-(4-氨基丁基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(25 毫克, 0.1 毫摩尔)悬浮于螺纹试管中 5 毫升二氯甲烷中, 加入醛(大约 0.1 毫摩尔)。将该混合物加热至回流, 在 500 rpm 下振荡半小时。使该混合物冷却数分钟, 然后加入三乙酰氧基氢硼化钠(38 毫克, 0.18 毫摩尔)。在室温下振摇该混合物 3 天, 然后用 0.5 毫升甲醇淬灭并蒸干。混合物用半制备性反相 HPLC 纯化(Rainin Microsorb C18 柱, 21.4 x 250 毫米, 8 微米粒径, 60A 孔, 10 毫升/分钟, 梯度洗脱, 在 25 分钟内从 2-95% B, 在 95% B 下放置 5 分钟, 其中 A=0.1 % 三氟乙酸/水, B=0.1% 三氟乙酸/乙腈, 检测 254nm 峰以便开始收集组分)。
- 10 用 LC-APCI/MS 分析半制备性 HPLC 组分, 合并合适的组分并冻干, 得到所需仲胺的三氟乙酸盐。用 LC-MS(APCI)分析化合物。

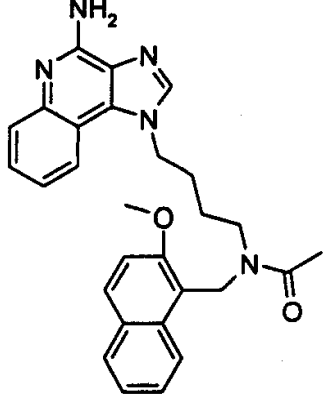
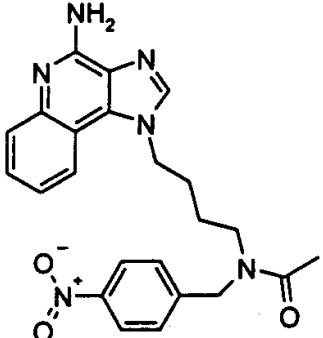
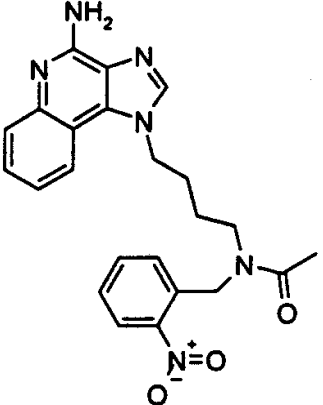
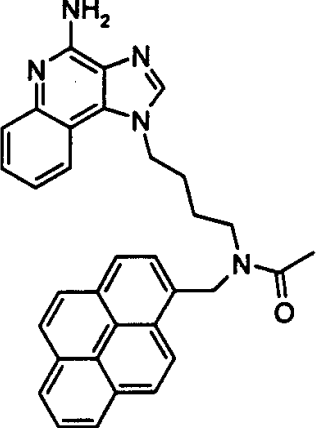
部分 B

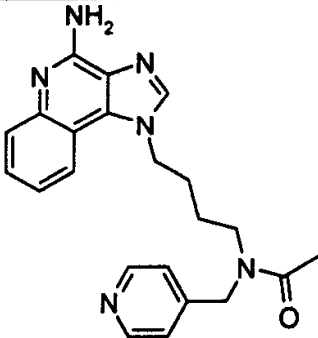
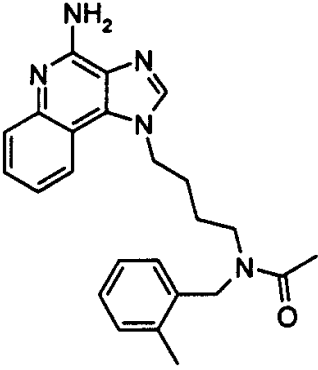
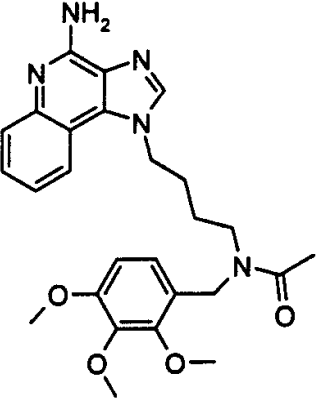
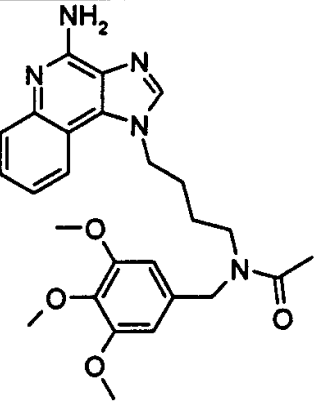
- 15 将部分 A 的仲胺(大约 3-30 微摩尔, 二-三氟乙酸盐形式)各溶解在 1 毫升吡啶中加入大约 10 当量的 0.1M 乙酸酐在二氯甲烷中的溶液。使该混合物静置 1 小时, 然后加入 200 微升甲醇。在真空离心机中将该混合物蒸干。然后如部分 A 所述, 用半制备性反相 HPLC 纯化该混合物。用 LC-MS(APCI)分析化合物。

实施例编号	游离碱的结构	测得的质量
120		418.1
121		466.0,468.0
122		482.0,484
123		460.1
124		422.0

实施例编号	游离碱的结构	测得的质量
125		467.0,469.0
126		467.0,469.0
127		530.0
128		456.0,458.0

实施例编号	游离碱的结构	测得的质量
134		378.0
135		378.0
136		416.1
137		410.0
138		438.0

实施例编号	游离碱的结构	测得的质量
139		468.1
140		433.0
141		433.0
142		512.0

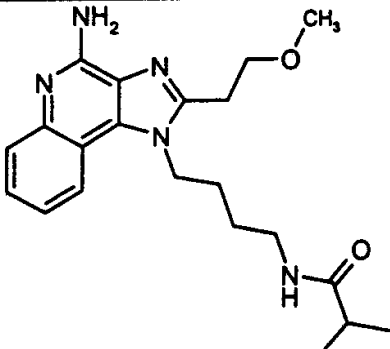
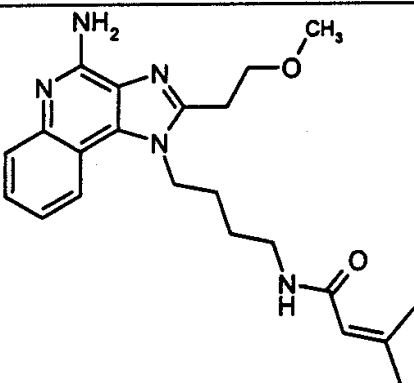
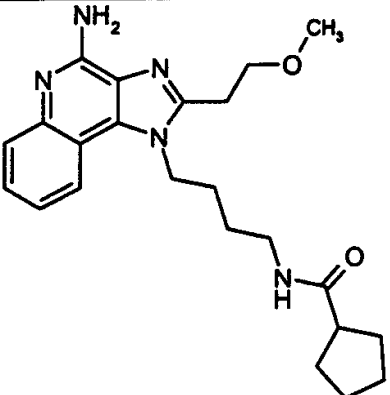
实施例编号	游离碱的结构	测得的质量
143		389.0
144		402.1
145		478.1
146		478.1

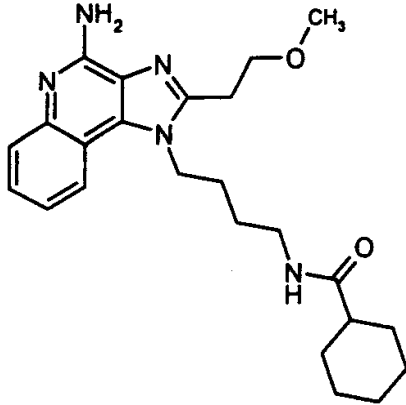
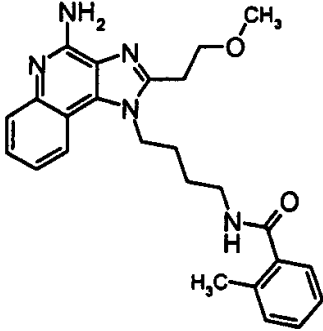
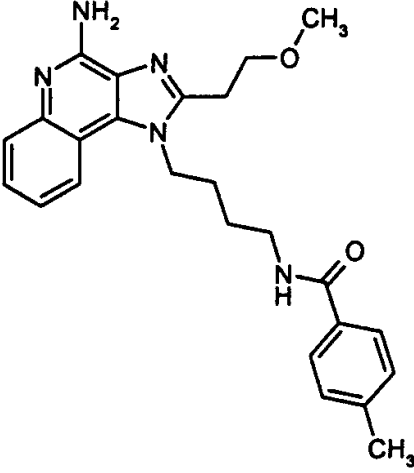
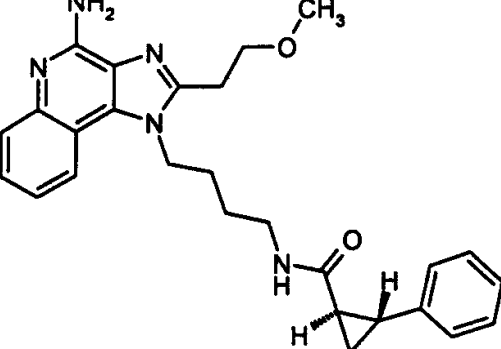
实施例 147-159

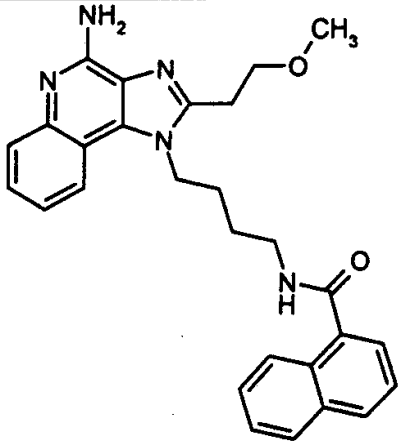
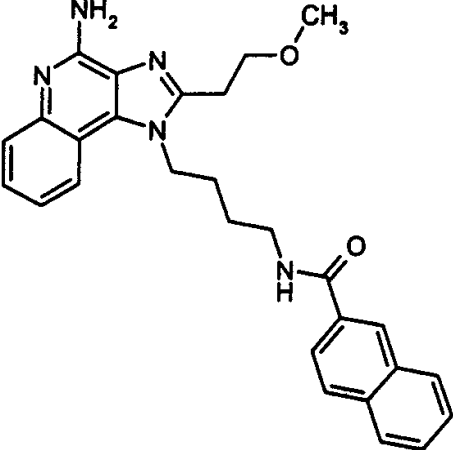
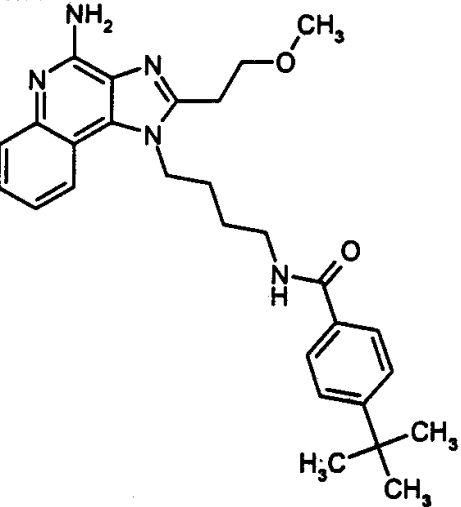
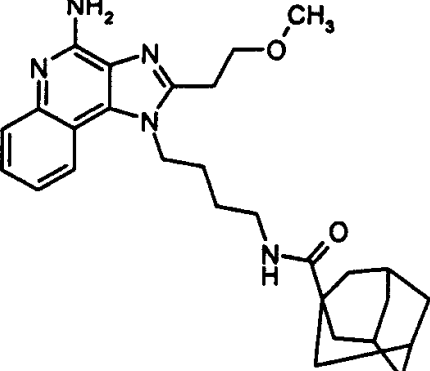
用上述反应方案 II 的合成方法制备下表所示的化合物。

将 1-(4-氨基丁基)-2-甲氧基乙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(50 毫克)置于 25 打兰(7.4 毫升)管中。加入二异丙基乙胺(1.2 当量)和二氯甲烷(1 毫升)。加入含羧

酰氯(1.1 当量)的二氯甲烷(1 毫升)溶液。在室温下将该管置于振摇仪上大约 2 小时。用 LC/MS 分析反应混合物, 以确认形成了所需的产物。除去溶剂, 残余物用半制备性 HPLC 纯化(Capcell PakC18 柱, 35 x 20 毫米, 5 微米粒径, 20 毫升/分钟, 梯度洗脱, 在 10 分钟内从 5-95% B, 在 95% B 下放置 2 分钟, 其中 A=0.1% 三氟乙酸/水, B=0.1% 三氟乙酸/乙腈, 检测 254nm 峰以便开始收集组分)。用 LC-APCI/MS 分析半制备性 HPLC 组分, 合并合适的组分并冻干, 得到所需酰胺的三氟乙酸盐。

实施例编号	游离碱的结构	APCI-MS m/e
147		384.2
148		396.2
149		410.2

实施例编号	游离碱的结构	APCI-MS m/e
150		424.2
151		432.2
152		432.3
153		458.2

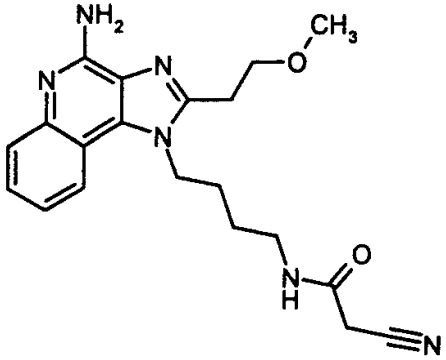
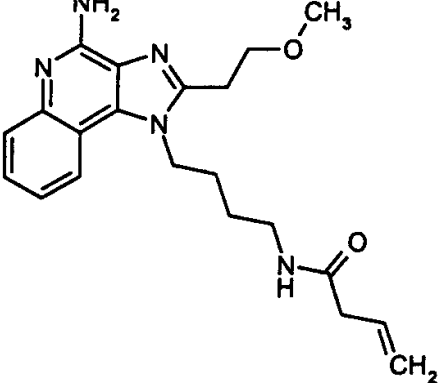
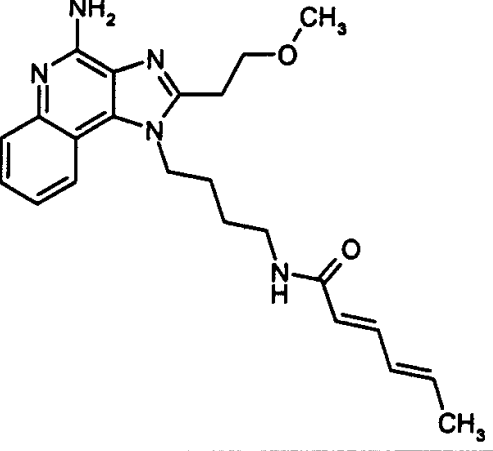
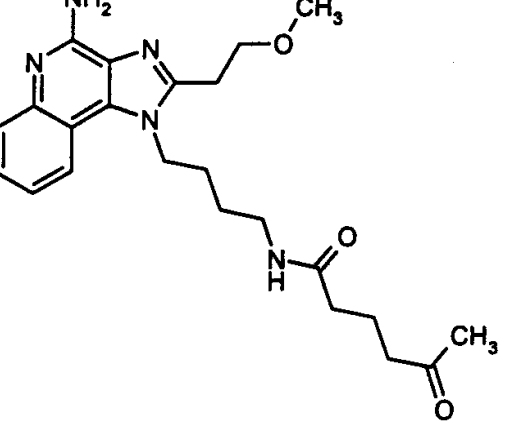
实施例编号	游离碱的结构	APCI-MS m/e
154		468.2
155		468.2
156		474.2
157		476.3

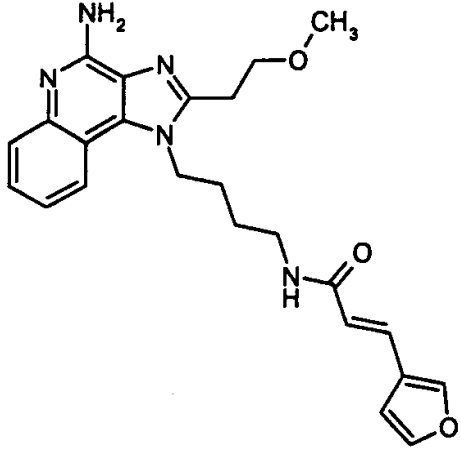
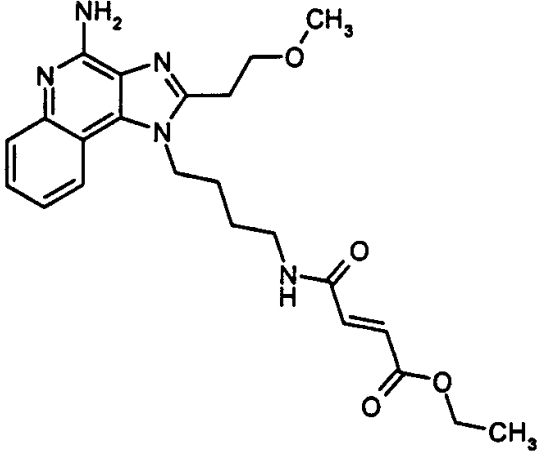
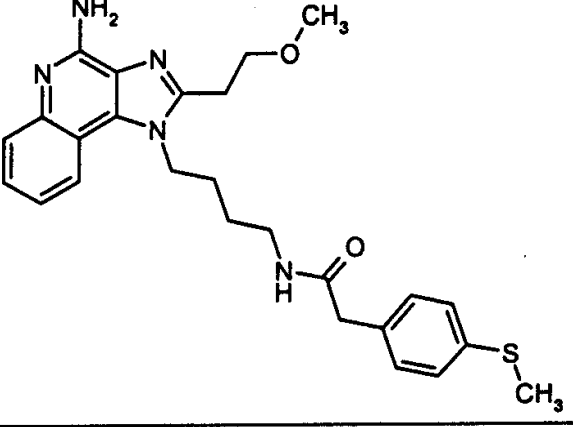
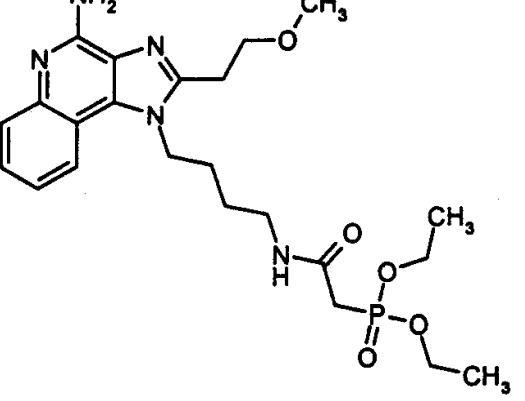
实施例编号	游离碱的结构	APCI-MS m/e
158		478.3
159		484.30

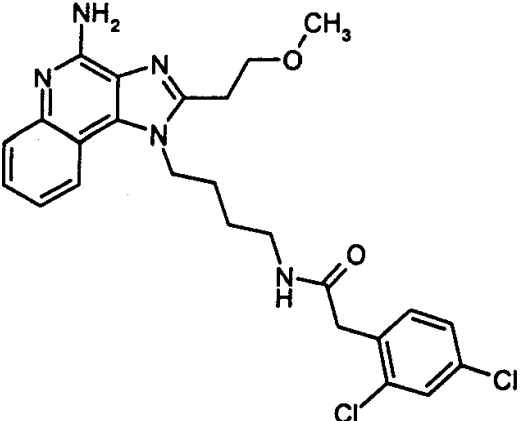
实施例 160-168

用上述反应方案 III 的合成方法制备下表中的化合物。

- 5 将 1-(4-氨基丁基)-2-甲氧基乙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(50 毫克), 羧酸(1.0 当量)和二氯甲烷(3 毫升)置于 2 打兰(7.4 毫升)管中。加入含有盐酸 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺(1.1 当量)的二氯甲烷(1 毫升)溶液。将该管置于振摇仪上在室温下放置大约 2 小时。用 LC/MS 分析反应混合物, 以确认形成了所需的产物。除去溶剂, 残余物用半制备性 HPLC 纯化(Capcell Pak C18 柱, 35 x 20 毫米, 5 微米粒径, 20 毫升/分钟, 梯度洗脱, 在 10 分钟内从 5-95% B, 在 95% B 下维持 2 分钟, 其中 A=0.1
- 10 % 三氟乙酸/水, B=0.1% 三氟乙酸/乙腈, 检测 254nm 峰以便开始收集组分)。用 LC-APCI/MS 分析半制备性 HPLC 组分, 合并合适的组分并冻干, 得到所需酰胺的三氟乙酸盐。

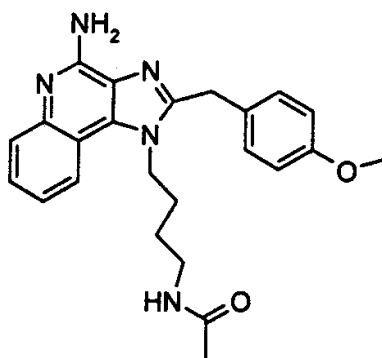
实施例#	游离碱的结构	APCI-MS m/e
160		381.2
161		382.2
162		408.3
163		426.2

实施例#	游离碱的结构	APCI-MS m/e
164		434.2
165		440.2
166		478.2
167		492.3

实施例#	游离碱的结构	APCI-MS m/e
168		500.2, 502.2

实施例 169

N^1 -[4-(4-氨基-2-(4-甲氧基苄基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]乙酰胺三氟乙酸盐



5

利用上述实施例 147-159 的方法, 使 1-(4-氨基丁基)-2-(4-甲氧基苄基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺与乙酰基氯反应, 得到 N^1 -[4-(4-氨基-2-(4-甲氧基苄基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基)丁基]乙酰胺三氟乙酸盐。APCI-MS m/e 418.2。

实施例 170 和 171

10 用实施例 160-168 的方法使 1-(4-氨基丁基)-2-(4-甲氧基苄基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺与合适的羧酸反应, 制得下表中的实施例。

实施例#	游离碱的结构	APCI-MS m/e
170		481.2
171		481.2

实施例 172-174

根据上述反应方案 VI 中描述的合成方法制得下表中的实施例。

5 部分 A

将催化量的氧化铂(IV)加入含 1-(4-氨基丁基)-2-甲氧基乙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺(7.7 克, 24.5 毫摩尔)的三氟乙酸(250 毫升)溶液中。使反应混合物在帕尔装置中在 50 psi(3.44×10^5 帕)下氢化。用 LC/MS 监测反应的进展。反应开始后 7、11、17 天加入额外量的催化剂。25 天后反应完全。使反应混合物过滤通过 Celite® 过滤层
10 助剂, 以除去催化剂, 真空浓缩该滤液。使残余物与 1 N 盐酸(100 毫升)合并, 搅拌过夜。用氢氧化铵使该混合物成碱性(pH = 11), 然后用二氯甲烷萃取(3 X 300 毫升)。合并萃取物, 真空浓缩, 得到 3.5 克 1-(4-氨基丁基)-6,7,8,9-四氢-2-甲氧基乙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]喹啉-4-胺固体。

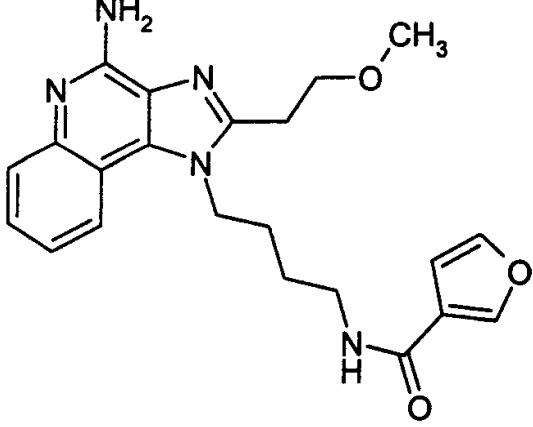
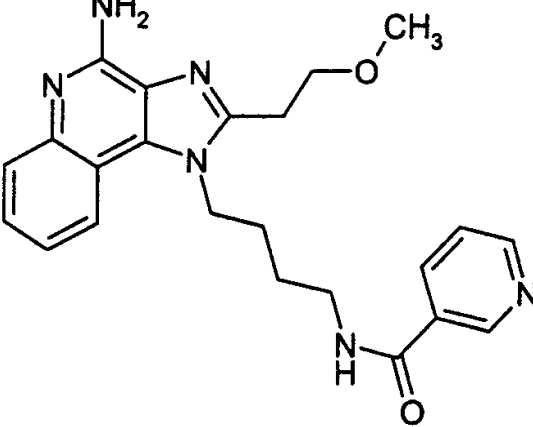
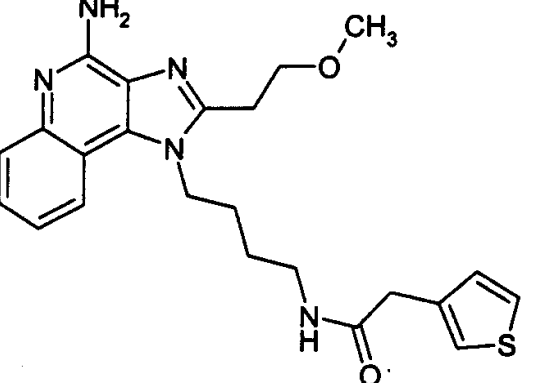
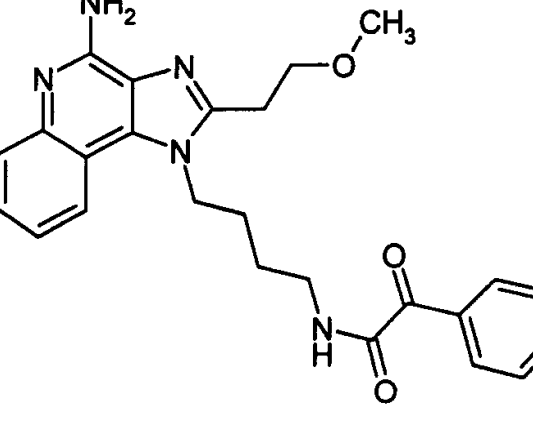
部分 B

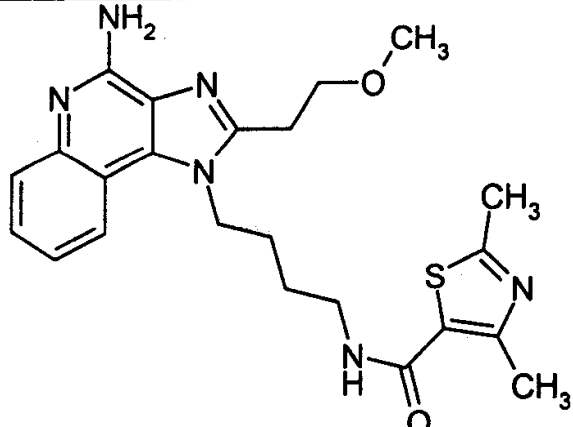
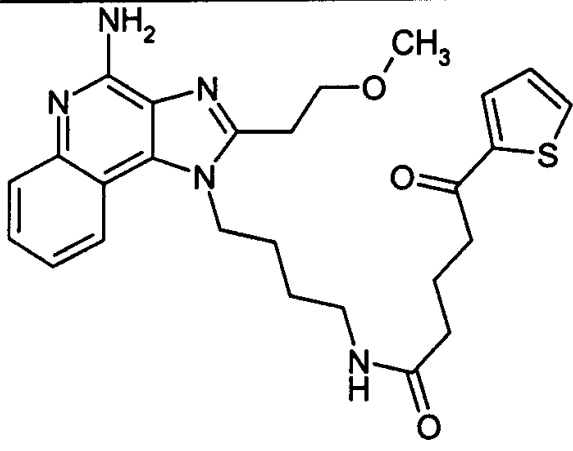
15 用上述实施例 DC 147-159 的方法。使部分 A 的物质与合适的酰氯反应, 得到所需的酰胺。

实施例#	游离碱的结构	APCI-MS m/e
172		422.2
173		423.1
174		436.2

实施例 175 -180

用实施例 160-168 的通用方法, 根据上述反应方案 III 的合成方法制得下表中的实施例。

实施例#	游离碱的结构	质量
175	 <chem>COCNc1nc2c(nc1)ccc2NCCCCNC(=O)c3ccoc3</chem>	408.2
176	 <chem>COCNc1nc2c(nc1)ccc2NCCCCNC(=O)c3ccncc3</chem>	419.1
177	 <chem>COCNc1nc2c(nc1)ccc2NCCCCNC(=O)Cc3ccsc3</chem>	438.2
178	 <chem>COCNc1nc2c(nc1)ccc2NCCCCNC(=O)C(=O)c3ccccc3</chem>	446.2

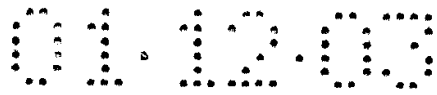
实施例#	游离碱的结构	质量
179		453.2
180		480.2

人细胞中的细胞因子诱导

用体外人血细胞系统来评价本发明化合物的细胞因子诱导作用。如 Testerman 等人在“免疫调节剂 Imiquimod 和 S-27609 的细胞因子诱导作用”，*Journal of Leukocyte Biology*, 58, 365-372(1995 年 9 月)所述，根据分泌到培养基中的干扰素和肿瘤坏死因子(α)来测定活性。

制备血细胞用于培养

通过静脉穿刺到 EDTA 真空管(vacutainer tube)收集健康供血者的全血。用
 10 Histopaque®-1077(Sigma Chemicals, St. Louis, MO)进行密度梯度离心，从全血中分离出外周血单核细胞(PBMC)。将 PBMC 以 $3-4 \times 10^6$ 细胞/毫升的密度悬浮于含有 10% 胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺和 1% 青霉素/链霉素溶液的 RPMI 1640 培养基(RPMI 完全)中。将 PBMC 悬浮液加入 48 孔平底无菌组织培养板(Costar, Cambridge, MA 或 Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ)中，培养板中含有等体积的含测试化合物的
 15 的 RPMI 完全培养基。



化合物制备

将化合物溶解在二甲基亚砷(DMSO)中。加入培养孔中的 DMSO 浓度不应超过 1 %的最终浓度。

5 培育

将以 60 μ M 的浓度将测试化合物溶液加入含有 RPMI 完全培养基的第一个孔内, 并作系列稀释(3 倍或 10 倍)。然后将 PBMC 悬浮液以相同的体积加入孔内, 使测试化合物的浓度达到所需范围内。PBMC 悬浮液的最终浓度为 1.5-2 $\times 10^6$ 细胞/毫升。用无菌塑料盖盖住该平板, 轻微混合, 然后在 5%二氧化碳气氛中 37 $^{\circ}$ C 下培育 18-24 小时。

10

分离

培育后, 使平板在 4 $^{\circ}$ C 下 1000rpm(约 200 x g)离心 5-10 分钟。用无菌聚丙烯移液管取出细胞培养上清, 转移到无菌聚丙烯管中。将样品置于-30 $^{\circ}$ C 至-70 $^{\circ}$ C, 直至分析。用 ELISA 或生物测定分析样品中的干扰素(α), 用 ELISA 分析肿瘤坏死因子(α)。

15

干扰素生物测定分析

用经脑心肌炎攻击的 A549 人肺癌细胞进行生物试验, 测定干扰素。生物测定方法的详细情况在 G. L. Brennan 和 L. H. Kronenberg 的"微量测定板中干扰素的自动化生物测定", *Biotechniques*, 6 月/7 月, 78, 1983 中有所描述, 该文纳入本文作为参考。简言之, 方法如下: 使 A549 细胞与样品或标准干扰素的稀释液在 37 $^{\circ}$ C 下培育 24 小时。然后用脑心肌炎病毒接种物感染所培育的细胞。感染的细胞于 37 $^{\circ}$ C 再培育 24 小时, 然后评价病毒的细胞致病效应。病毒的细胞致病效应通过用结晶紫染色然后对平板作显色评分来定量测定。结果表示成根据 NIH 人白细胞 IFN 标准品获得的数值的 α 参考单位/毫升。

25

用 ELISA 分析干扰素(α)肿瘤坏死因子(α)

用 PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ 的 Human Multi-Species 试剂盒通过 ELISA 测定干扰素(α)的浓度。

用 Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis, MN;或 Pharmingen, San Diego, CA 的 ELISA 试剂盒测定肿瘤坏死因子(α)(TNF)的浓度。

下表列出了发现诱导出干扰素的各化合物最低浓度和发现诱导出肿瘤坏死因子的各化合物最低浓度。“**”表明在任一测试浓度下(0.12, 0.37, 1.11, 3.33, 10 和 30 μ M)均没有诱导。“***”表示在任一测试浓度(0.0001, 0.001, 0.1 和 10 μ M)下均没有诱导作用。除非另有所述, 干扰素的生物合成用 ELISA 来测定。

5

人细胞中的细胞因子诱导		
实施例 编号	最低效应浓度(μ M)	
	干扰素	肿瘤坏死因子
1	0.37	10
3	0.37	1.11
4	0.04	0.37
5	0.04	0.37
6	0.12	1.11
7	1.11	**
8	0.04	**
9	0.37	3.33
10	3.33	**
11	1.11	**
12	3.33	**
13	1.11	3.33
14	3.33	**
15	3.33	**
16	1.11	30
17	3.33	10
18	3.33	**
19	10	**
20	3.33	**
21	0.12	1.11
22	0.37	10
23	1.11	**
24	0.12	3.33

人细胞中的细胞因子诱导		
实施例 编号	最低效应浓度(μM)	
	干扰素	肿瘤坏死因子
25	3.33	**
26	0.37	10
27	**	**
28	0.12	**
29	0.12	**
31	1.11	**
32	3.33	**
33	0.37	**
34	**	3.33
35	1.11	**
36	1.11	10
37	0.37	**
38	0.12	3.33
39	3.33	**
40	0.37	30
41	1.11	**
42	30	3.33
43	0.12	**
44	1.11	**
45	3.33	**
46	**	10
68*	1.11	10
69*	0.12	1.11
70*	0.37	3.33
71*	0.12	3.33
72*	0.37	10
73*	0.37	10
74*	0.37	10

人细胞中的细胞因子诱导		
实施例 编号	最低效应浓度(μM)	
	干扰素	肿瘤坏死因子
75*	1.11	**
76*	3.33	**
77*	1.11	10
78*	0.12	10
79*	0.37	**
80*	1.11	10
81*	3.33	30
82*	0.12	10
83*	1.11	**
84*	0.12	10
85	1.11	10
86	1.11	10
87	3.33	30
88	10	**
89	1.11	10
90	3.33	10
91	3.33	**
92	3.33	**
93	1.11	30
94	0.04	3.33
95	3.33	30
96	0.37	10
97	0.12	3.33
98	1.11	10
99	0.37	3.33
100	10	3.33
101	3.33	**
102	3.33	**

人细胞中的细胞因子诱导		
实施例 编号	最低效应浓度(μM)	
	干扰素	肿瘤坏死因子
103	0.37	10
104	**	**
105	0.12	10
106	3.33	**
107	0.12	10
108	0.12	10
109	**	**
110	1.11	3.33
111	1.11	**
112	10	**
113	3.33	**
114	1.11	10
115	1.11	30
116	0.37	10
117	3.33	**
118	1.11	**
119	**	**
120	0.37	**
121	1.11	**
122	3.33	**
123	3.33	**
124	1.11	3.33
125	1.11	**
126	3.33	**
127	**	**
128	3.33	1.11
129	3.33	**
130	1.11	10

人细胞中的细胞因子诱导		
实施例 编号	最低效应浓度(μM)	
	干扰素	肿瘤坏死因子
131	3.33	**
132	1.11	3.33
133	3.33	**
134	0.37	**
135	0.12	**
136	1.11	**
137	10	**
138	1.11	**
139	**	**
140	1.11	**
141	0.37	**
142	3.33	**
143	0.12	**
144	1.11	**
145	1.11	**
146	3.33	**
148	0.01	1
149	0.001	1
150	0.001	0.1
151	0.0001	***
153	0.0001	0.1
154	0.0001	***
155	0.0001	1
155	0.01	0.1
156	0.001	1
158	0.001	1
159	0.01	1
172	0.0001	1

人细胞中的细胞因子诱导		
实施例 编号	最低效应浓度(μM)	
	干扰素	肿瘤坏死因子
173	0.001	1
174	0.001	1

*干扰素用生物测定方法测定

本发明已经参照几个实施方案作了描述。前面的详细描述和实施例只是为了清楚地理解，不应理解其有不必要的限制。本领域技术人员显然能在不脱离本发明精神和范围内对所述实施方案作许多改动。因此，本发明范围不应局限于本文所述组成和结构的确切细节，而是由下文权利要求来限定。