



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101223157 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 06

(21) 申请号 200680025986. 1

(22) 申请日 2006. 05. 17

(30) 优先权数据

60/681, 893 2005. 05. 17 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 01. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/019349 2006. 05. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02006/125130 EN 2006. 11. 23

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 G·卡尔文 E·哈尔渥德

D·里克曼 S·朱

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 贾士聪

(51) Int. Cl.

C07D 401/00 (2006. 01)

C07D 417/00 (2006. 01)

C07D 413/00 (2006. 01)

C07F 9/02 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 20020165218 A1, 2002. 11. 07, 实施例 13.

审查员 王颖

权利要求书 4 页 说明书 42 页

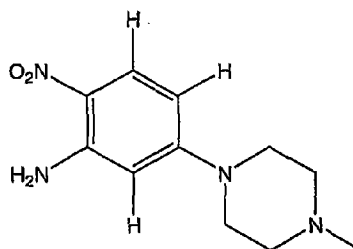
(54) 发明名称

合成杂环化合物的方法

(57) 摘要

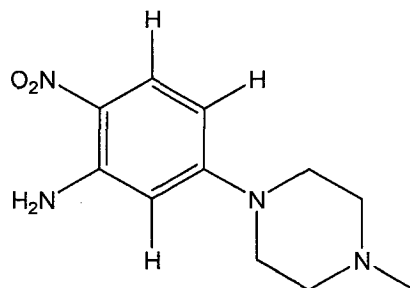
本发明涉及合成杂环化合物的方法,其包括:使 1- 甲基哌嗪与 5- 卤代 -2- 硝基苯胺在足以提供式 VII 化合物的内部温度下反应。1- 甲基哌嗪与 5- 氯 -2- 硝基苯胺在包含基于溶剂的量而言大于 50% 体积的水的溶剂中反应和 / 或在包含在大气压下沸点大于 100°C 的有机溶剂组分的溶剂中

反应。



1. 合成杂环化合物的方法,其包括:

使 1- 甲基哌嗪与 5- 卤代 -2- 硝基苯胺的混合物在第一溶剂中和在约 90°C 至约 110°C 的第一温度下反应,得到式 VIH 化合物



VIH

其中第一溶剂由醇组成;

将含有式 VIH 化合物的混合物冷却至约 85°C 至约 95°C 的第二温度;向混合物中加入一定体积的与第一溶剂不同的第二溶剂,其中第二溶剂包含水,含水量为基于溶剂的量而言大于 50% 体积;和

形成式 VIH 化合物的浆液;

其中将第二溶剂加热至第二温度,

其中“约”表示在给定的温度的 10% 内的数值。

2. 权利要求 1 的方法,其中第一溶剂由乙醇组成。

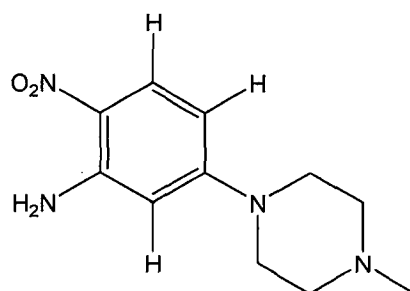
3. 权利要求 1 的方法,其中第二溶剂包含水,含水量为基于溶剂的量而言大于 80% 体积。

4. 权利要求 1 的方法,其中浆液是通过将反应混合物冷却至 10°C 至 30°C 的第三温度以诱导式 VIH 化合物的浆液形成来形成的。

5. 权利要求 1 的方法,其中 1- 甲基哌嗪和 5- 卤代 -2- 硝基苯胺以约 2 : 1 至约 5 : 1 的摩尔比存在,其中“约”表示在给定的摩尔比的 10% 内的数值。

6. 合成杂环化合物的方法,其包括:

使 1- 甲基哌嗪与 5- 卤代 -2- 硝基苯胺的混合物在第一溶剂中和在足以在第一溶剂中提供式 VIH 化合物的第一温度下反应,



VIH

其中第一溶剂由醇组成;

向混合物中加入一定体积的与第一溶剂不同的第二溶剂;

其中第二溶剂由庚烷组成;和

形成式 VIH 化合物的浆液。

7. 权利要求 6 的方法,其中第一温度为约 90°C 至约 110°C,其中“约”表示在给定的温

度的 10% 内的数值。

8. 权利要求 6 的方法,其进一步包括:在加入所述体积的第二溶剂之前,将含有式 VIH 化合物的混合物冷却至不小于第一温度的 70% 的第二温度。

9. 权利要求 8 的方法,其中第二温度为约 70°C 至约 85°C,其中“约”表示在给定的温度的 10% 内的数值。

10. 权利要求 9 的方法,其中浆液是通过将反应混合物冷却至第三温度以诱导式 VIH 化合物的浆液形成来形成的。

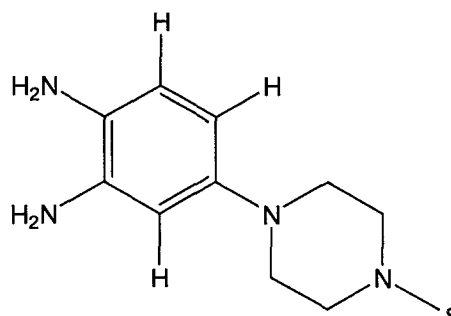
11. 权利要求 10 的方法,其中第三温度为 10°C 至 30°C。

12. 权利要求 10 的方法,其进一步包括:在冷却至第三温度以形成式 VIH 化合物的晶体过程中加入第二体积的第二有机溶剂。

13. 权利要求 1-12 中任意一项的方法,其中 5- 卤代 -2- 硝基苯胺是 5- 氯 -2- 硝基苯胺。

14. 权利要求 1-12 中任意一项的方法,其中 5- 卤代 -2- 硝基苯胺是 5- 氟 -2- 硝基苯胺。

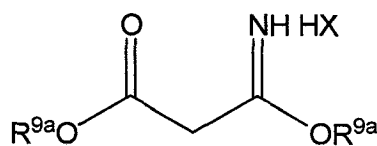
15. 权利要求 1-12 中任意一项的方法,其进一步包括:将具有式 VIH 的化合物还原,生成具有式 IVA 的化合物



IVA

16. 权利要求 15 的方法,其进一步包括:使具有式 IVA 的化合物与具有式 V 的化合物反应,制得式 IIC 或 IID 的化合物,其中

具有式 V 的化合物具有下列结构,

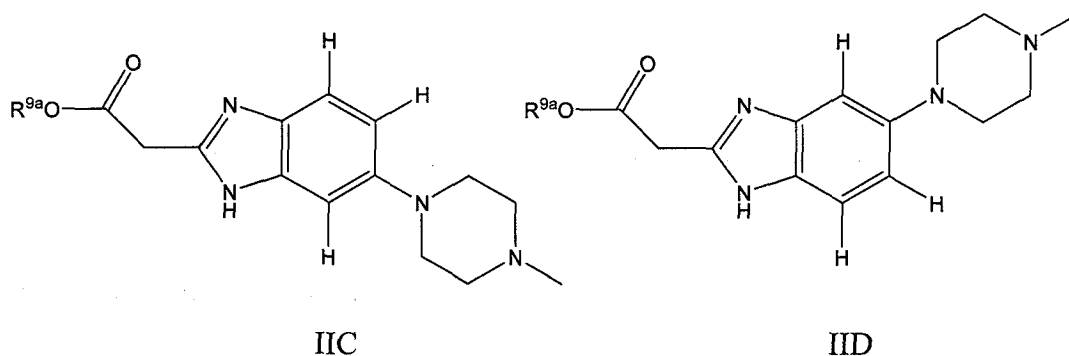


V

其中各 R^{9a} 独立地是具有 1 至 8 个碳原子的未取代的烷基,且

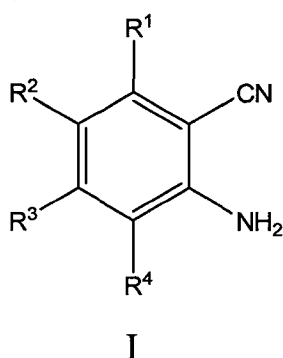
X 是选自 F、Cl、Br 或 I 的卤素原子,或者是酸的共轭碱;且

具有式 IIC 或 IID 的化合物具有下列结构,



17. 权利要求 16 的方法,其中 R^{9a} 是甲基或乙基, X 是 Cl。

18. 权利要求 16 的方法,其进一步包括:使具有式 I 的化合物与具有式 IIC 或 IID 的化合物在合适的溶剂中在碱的钠或钾盐的存在下反应,得到包含苯并咪唑基喹啉酮化合物的反应产物,其中式 I 化合物具有下列结构



其中

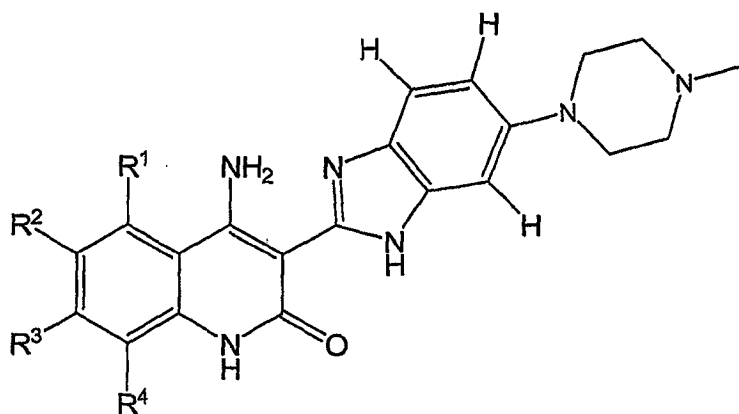
R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同,独立地选自 H、Cl、Br、F、I、 $-OR^{10}$ 基团、 $-NR^{11}R^{12}$ 基团、取代的或未取代的伯、仲或叔烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂环基烷基;

R^{10} 选自取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的杂环基烷基、取代的或未取代的烷氧基烷基、取代的或未取代的芳基氧基烷基或者取代的或未取代的杂环基氧基烷基;

R^{11} 选自取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂环基;

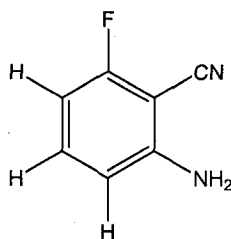
R^{12} 选自取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂环基;和

此外,其中,苯并咪唑基化合物是具有式 IIC 的化合物、是具有式 IIC 的化合物的互变异构体、是具有式 IIC 的化合物的盐或者是具有式 IIC 的化合物的互变异构体的盐,



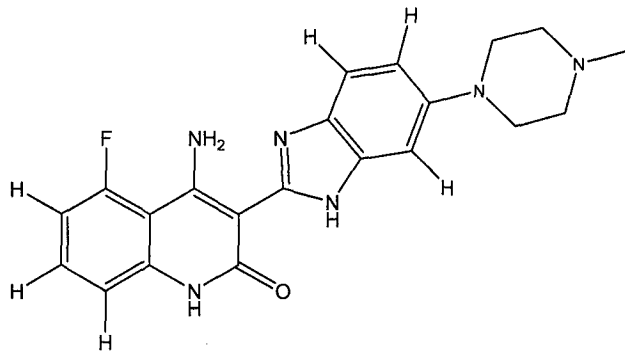
III C

19. 权利要求 18 的方法, 其中 R^1 选自 H、Cl、Br、F 或 I。
20. 权利要求 18 的方法, 其中 R^1 是 F。
21. 权利要求 18 的方法, 其中 R^2 、 R^3 和 R^4 均是 H。
22. 权利要求 18 的方法, 其中式 I 化合物是具有下列结构的式 IA 化合物



IA

其中苯并咪唑基喹啉酮化合物是具有式 IIIB 的化合物、是具有式 IIIB 的化合物的互变异构体、是具有式 IIIB 的化合物的盐或者是具有式 IIIB 的化合物的互变异构体的盐



IIIB

23. 权利要求 22 的方法, 其进一步包括: 使苯并咪唑基喹啉酮化合物与乳酸反应, 得到苯并咪唑基喹啉酮化合物或其互变异构体的乳酸盐。

合成杂环化合物的方法

[0001] 发明领域

[0002] 本发明一般地涉及合成喹啉酮化合物的方法。更具体地,本文所述的发明涉及合成氨基喹啉酮化合物的改进方法和合成氨基喹啉酮化合物和含有少量锂的组合物的方法。

[0003] 发明背景

[0004] 有多种化合物和组合物已被报道具有对抗一种或多种血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶 (VEGF-RTK) 的活性。实例包括喹啉衍生物如 W098/13350 所述的那些、氨基烟酰胺衍生物 (例如参见 WO 01/55114)、反义化合物 (例如参见 WO 01/52904)、拟肽 (peptidomimetic) (例如参见 W001/52875)、喹啉衍生物 (例如参见美国专利 No. 6, 258, 951)、单克隆抗体 (例如参见 EP 1 086 705 A1)、各种 5, 10, 15, 20- 四芳基 - 吡啶和 5, 10, 15- 三芳基 - 吡咯 (corrole) (例如参见 WO 00/27379)、杂环烷烃磺酸和烷烃羧酸衍生物 (例如参见 DE 19841985)、羟吡啶基喹啉衍生物 (例如参见 WO 99/10349)、1, 4- 二氮杂炭疽菌素衍生物 (例如参见美国专利 No. 5, 763, 441) 和噌啉衍生物 (例如参见 WO 97/34876) 和各种吡啶化合物 (例如参见 WO 01/02369 和 WO 01/53268)。

[0005] 4- 羟基喹诺酮和 4- 羟基喹啉衍生物的合成在许多参考文献中都有公开。例如, Ukrainets 等已经公开了 3-(苯并咪唑 -2- 基)-4- 羟基 -2- 氧代 -1,2- 二氢喹啉的合成。Ukrainets, I. 等, Tetrahedron Lett. 42, 7747-7748 (1995); Ukrainets, I. 等, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 2, 239-241 (1992)。Ukrainets 还已经公开了其它 4- 羟基喹诺酮和硫代类似物如 1H-2- 氧代 -3-(2- 苯并咪唑基)-4- 羟基喹啉的合成、抗惊厥和抗甲状腺活性。Ukrainets, I. 等, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 1, 105-108 (1993); Ukrainets, I. 等, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 8, 1105-1108 (1993); Ukrainets, I. 等, Chem. Heterocyclic Comp. 33, 600-604, (1997)。

[0006] 各种喹啉衍生物的合成公开在 WO 97/48694 中。这些化合物被公开为能够与核激素受体结合,可用于刺激成骨细胞增殖和骨生长。这些化合物也被公开为可用于治疗或预防与核激素受体家族有关的疾病。

[0007] 其中喹啉的苯环被硫基团取代的各种喹啉衍生物公开在 WO 92/18483 中。这些化合物被公开为可用在药物制剂中和用作药品。

[0008] 喹诺酮和香豆素衍生物已被公开为在多种与医学和药物制剂无关的应用中具有用途。描述用在可光聚合组合物中或者用于发光性质的喹诺酮衍生物的制备的参考文献包括:颁给 Okamoto 等的美国专利 No. 5, 801, 212; JP 8-29973; JP 7-43896; JP 6-9952; JP 63-258903; EP 797376; 和 DE 2363 459。

[0009] 最近在参考文献如 WO 02/22598 和 WO 2004/043389 中已公开了众多取代的喹啉酮化合物,包括喹啉酮苯并咪唑基化合物和 4- 氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物如 4- 氨基 -5- 氟 -3-[5-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 苯并咪唑 -2- 基] 喹啉 -2(1H)- 酮。这类化合物被公开为抑制 VEGF-RTK。这类化合物也公开在已公布的美国专利申请 U. S. 2002/0107392 和 U. S. 2003/0028018 以及美国专利 No. 6, 605, 617, 6, 774, 237 和 6, 762, 194 中。与苯并咪唑基喹啉酮有关的杂环化合物最近已经公开在 WO 02/18383、

U. S. 2002/0103230 和美国专利 No. 6, 756, 383 中。其它这类化合物以及这类化合物在抑制丝氨酸 / 苏氨酸激酶和酪氨酸激酶中的新用途公开在 2003 年 8 月 19 日提交的 WO 2004/018419 和 U. S. 2004/0092535 中, 其要求了每一下列临时申请的优先权: 于 2002 年 8 月 23 日提交的美国临时申请 No. 60/405, 729 ; 于 2002 年 11 月 13 日提交的美国临时申请 No. 60/426, 107 ; 于 2002 年 11 月 13 日提交的美国临时申请 No. 60/426, 226 ; 于 2002 年 11 月 13 日提交的美国临时申请 No. 60/426, 282 ; 于 2002 年 11 月 21 日提交的美国临时申请 No. 60/428, 210 ; 于 2003 年 4 月 3 日提交的美国临时申请 No. 60/460, 327 ; 于 2003 年 4 月 3 日提交的美国临时申请 No. ; 于 2003 年 4 月 3 日提交的美国临时申请 No. 60/460, 493 ; 于 2003 年 6 月 16 日提交的美国临时申请 No. 60/478, 916 ; 和于 2003 年 7 月 1 日提交的美国临时申请 No. 60/484, 048。将本段中的每个参考文献均全文引用在此作为参考, 对于所有目的而言, 就如同在本文中完整给出一样。

[0010] 在 2004 年 11 月 5 日提交的美国专利申请 No. 10/982, 757 中公开了各种合成氨基苯并咪唑啉酮化合物的方法, 将其全文引用在此作为参考, 对于所有目的而言, 就如同在本文中完整给出一样。

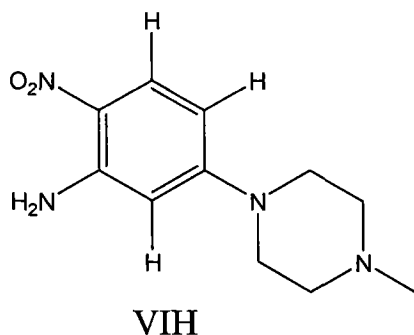
[0011] 尽管已经公开了各种合成咪唑啉酮化合物的方法, 但是仍然需要优化这些化合物的产率的新方法, 因为这些化合物在药物制剂和应用中具有重要的应用。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明提供了合成杂环化合物的方法, 其可用于合成氨基取代的苯并咪唑基咪唑啉酮化合物。

[0014] 一方面, 本发明提供了合成式 VIH 化合物的方法:

[0015]



[0016] 该方法包括使 1-甲基哌嗪与 5-卤代-2-硝基苯胺在足以提供式 VIH 化合物的内部温度下反应。在该方法的这类方面, 1-甲基哌嗪与 5-卤代-2-硝基苯胺是在包含水的溶剂中进行反应的。基于溶剂的量而言, 水存在的量可以大于 50% 体积。在一些实施方案中, 5-卤代-2-硝基苯胺是 5-氯-2-硝基苯胺, 在其它实施方案中是 5-氟-2-硝基苯胺。

[0017] 在一些实施方案中, 溶剂包含基于溶剂的量而言大于 80% 体积的水。在一些这类实施方案中, 溶剂包含基于溶剂的量而言大于 90% 体积的水。在另外的进一步的这类实施方案中, 溶剂包含基于溶剂的量而言大于 98% 体积的水。在另外的进一步的这类实施方案中, 溶剂基本由水组成或者由水组成。在另外的其它这类实施方案中, 溶剂基本由去离子水或蒸馏水组成或者由去离子水或蒸馏水组成。

[0018] 在一些实施方案中, 溶剂是包含盐如 NaCl 的水溶液。在一些这类实施方案中, 水溶液中盐的浓度为约 1 至约 5M。在一些这类实施方案中, 盐的浓度为约 2 至约 5M, 在其它

实施方案中为约 3 至约 4.5M, 在其它实施方案中为约 3.5 至约 4.2M。在另外的其它实施方案中, 水溶液是用盐如 NaCl 饱和的。

[0019] 在合成式 VIH 化合物的方法的一些实施方案中, 溶剂包含盐和无机碱。如同在本文所述的其它方法中, 盐可以是 NaCl, 但是不限于此。水溶液中盐的浓度可以为约 1 至约 5M、约 2 至约 5M、约 3 至约 5M 或者如上所述。用在这些方法中的合适的无机碱包括 NaOH、KOH、Ca(OH)₂、Mg(OH)₂、Na₂CO₃、K₂CO₃、K₃PO₄ 或者其任意两种或更多种的混合物。基于 5- 卤代 -2- 硝基苯胺的量而言, 用在一些实施方案中的无机碱的量可以为约 0.5 至约 4 当量。在其它一些实施方案中, 无机碱的量为约 1 至约 4 当量、约 1 至约 3 当量、约 1.5 至约 2.5 当量或者约 2 当量。

[0020] 在一些实施方案中, 内部温度大于约 95°C。在多种这类实施方案中, 内部温度为约 99°C 至约 115°C、约 100°C 至约 110°C、约 105°C 至约 115°C 或者约 105°C 至约 110°C。

[0021] 在一些实施方案中, 1- 甲基哌嗪和 5- 卤代 -2- 硝基苯胺在内部温度下反应小于 20 小时的反应时间。在一些这类实施方案中, 反应时间小于 10 小时。在一些这类实施方案中, 反应时间小于 8 小时。

[0022] 在一些实施方案中, 1- 甲基哌嗪与 5- 卤代 -2- 硝基苯胺的摩尔比在反应开始时为约 2 : 1 至约 10 : 1。在一些这类实施方案中, 1- 甲基哌嗪与 5- 卤代 -2- 硝基苯胺的摩尔比在反应开始时为约 3 : 1 至约 4.5 : 1。在另外的其它这类实施方案中, 1- 甲基哌嗪与 5- 卤代 -2- 硝基苯胺的摩尔比在反应开始时为约 4 : 1 至约 4.3 : 1。那些使用盐和无机碱的方法的优点是与没有无机碱相比需要更少的 1- 甲基哌嗪生产高产率的产物 VIH。例如, 1- 甲基哌嗪和 5- 卤代 -2- 硝基苯胺可以以约 1.5 : 1 至约 3 : 1 的摩尔比存在。

[0023] 在一些实施方案中, 基于 5- 卤代 -2- 硝基苯胺的量而言, 式 VIH 化合物的产率大于 90%。在其它实施方案中, 产率大于 93%。在另外的其它实施方案中, 产率大于 96%。

[0024] 另一方面, 提供了合成杂环化合物的方法, 包括使 1- 甲基哌嗪与 5- 卤代 -2- 硝基苯胺的混合物在第一溶剂中和在足以在该第一溶剂中提供式 VIH 化合物的第一温度下反应, 其中所述的第一溶剂是有机溶剂; 向该混合物中加入一定体积的与第一溶剂不同的第二溶剂; 和形成式 VIH 化合物的浆液。第一溶剂可以包含醇。例如, 第一溶剂可以包含乙醇、基本由乙醇组成或者由乙醇组成。在一些实施方案中, 足以提供式 VIH 化合物的第一温度可以为约 90°C 至约 110°C。在某些实施方案中, 1- 甲基哌嗪和 5- 卤代 -2- 硝基苯胺以约 2 : 1 至约 5 : 1 的摩尔比存在。在一些实施方案中, 5- 卤代 -2- 硝基苯胺是 5- 氯 -2- 硝基苯胺, 在其它实施方案中是 5- 氟 -2- 硝基苯胺。

[0025] 在合成杂环化合物的方法的一些实施方案中, 第二溶剂包含水、基本由水组成或者由水组成。这类方法可以进一步包括在加入所述体积的水之前将含有式 VIH 化合物的混合物冷却至不小于第一温度的 80% 的第二温度, 其中在加入之前将水加热至约第二温度。例如, 第二温度可以为约 85°C 至约 95°C。在一些实施方案中, 浆液是通过将反应混合物冷却至第三温度 (例如约 15°C 至约 25°C) 以诱发式 VIH 化合物的浆液形成来形成的。

[0026] 在合成杂环化合物的方法的其它实施方案中, 第二溶剂是有机溶剂。第二溶剂包含庚烷、基本由庚烷组成或者由庚烷组成。在一些实施方案中, 所述方法进一步包括在加入一定体积的第二溶剂之前将含有式 VIH 化合物的混合物冷却至不小于第一温度的 70% 的第二温度, 例如约 70°C 至约 85°C。同上, 浆液是通过将反应混合物冷却至第三温度如约

15°C 至约 25°C 以诱发式 VIH 化合物的浆液形成来形成的。所述方法可以进一步包括在冷却至第三温度的过程中加入第二体积的第二有机溶剂以形成式 VIH 化合物的晶体。可以收集化合物 VIH 的晶体,用水洗涤。

[0027] 另一方面,本发明提供了通过更有效的利用 1-甲基哌嗪来合成杂环化合物的方法,所述更有效的利用是通过从反应溶液中分离出产物并再利用剩余的反应溶液来实现的。因此,所述方法包括使 1-甲基哌嗪与 5-卤代-2-硝基苯胺在足以提供式 VIH 化合物的温度下在包含水和盐的溶剂中反应,得到第一反应混合物。可以冷却和过滤第一反应混合物,得到包含式 VIH 化合物的第一过滤固体和包含溶剂的第一滤液。通过在足以提供式 VIH 化合物的温度下向第一滤液中加入 1-甲基哌嗪、5-卤代-2-硝基苯胺和足以中和第一滤液中任何 HCl 的量的碱可以第二次进行反应,得到第二反应混合物。再次冷却和过滤第二反应混合物,得到包含式 VIH 化合物的第二过滤固体和包含溶剂的第二滤液。所述方法可以进一步包括在足以提供式 VIH 化合物的温度下向第二滤液中加入 1-甲基哌嗪、5-卤代-2-硝基苯胺和足以中和第二滤液中任何 HCl 的量的碱,得到第三反应混合物。可以冷却和过滤第三反应混合物,得到包含式 VIH 化合物的第三过滤固体和包含溶剂的第三滤液。在一些实施方案中,盐是 NaCl。在其它实施方案中,碱是 NaOH 或 KOH。反应溶液的温度可以为例如约 95°C 至约 120°C。在一些实施方案中,5-卤代-2-硝基苯胺是 5-氯-2-硝基苯胺,在其它实施方案中是 5-氟-2-硝基苯胺。

[0028] 另一方面,本发明提供了合成式 VIH 化合物的方法,包括使 1-甲基哌嗪与 5-卤代-2-硝基苯胺在足以提供式 VIH 化合物的内部温度下反应。1-甲基哌嗪和 5-卤代-2-硝基苯胺在包含有机溶剂组分的溶剂中进行反应,所述有机溶剂组分在大气压下具有大于约 100°C 的沸点。在一些实施方案中,5-卤代-2-硝基苯胺是 5-氯-2-硝基苯胺,在其它实施方案中是 5-氟-2-硝基苯胺。

[0029] 在一些实施方案中,溶剂是式 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_q-\text{OH}$ 或 $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 的化合物,其中 q 选自 2、3 或 4。在一些这类实施方案中,溶剂包含丙二醇或乙二醇。在另外的进一步的这类实施方案中,溶剂基本由丙二醇或乙二醇组成或者由丙二醇或乙二醇组成。在另外的进一步的这类实施方案中,溶剂基本由乙二醇组成或者由乙二醇组成。

[0030] 在一些实施方案中,内部温度大于约 95°C。在多种这类实施方案中,内部温度为约 99°C 至约 130°C、约 115°C 至约 130°C 或者约 120°C 至约 125°C。

[0031] 在一些实施方案中,1-甲基哌嗪和 5-氯-2-硝基苯胺在内部温度下反应小于 20 小时的反应时间。在一些这类实施方案中,反应时间小于 10 小时。在一些这类实施方案中,反应时间小于 8 小时。在另外的其它实施方案中,反应时间为 3-6 小时,在一些实施方案中为 4-5 小时。

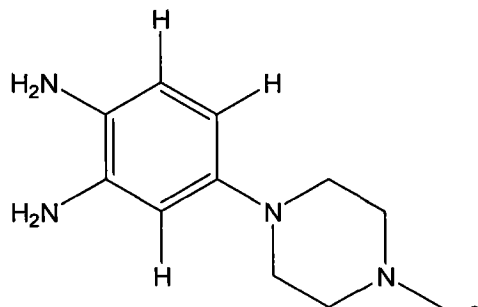
[0032] 在一些实施方案中,1-甲基哌嗪与 5-卤代-2-硝基苯胺的摩尔比在反应开始时为约 2 : 1 至约 10 : 1。在一些这类实施方案中,1-甲基哌嗪与 5-卤代-2-硝基苯胺的摩尔比在反应开始时为约 3 : 1 至约 4.5 : 1。在另外的其它这类实施方案中,1-甲基哌嗪与 5-卤代-2-硝基苯胺的摩尔比在反应开始时为约 4 : 1 至约 4.3 : 1。

[0033] 在一些实施方案中,基于 5-卤代-2-硝基苯胺的量而言,式 VIH 化合物的产率大于约 90%。在其它实施方案中,产率大于约 92%。在另外的其它实施方案中,产率大于约 96%。

[0034] 正如将为本领域技术人员所理解的那样,具有式 VIH 的化合物和制备该化合物的方法可以结合入本文所述的任意合成流程中。例如,在一些方面,本发明的方法进一步包括:

[0035] 将具有式 VIH 的化合物还原,生成具有式 IVA 的化合物

[0036]

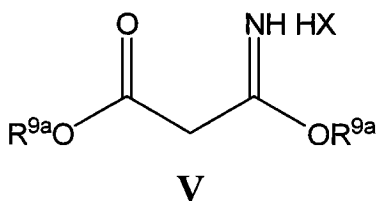


IVA

[0037] 在其它实施方案中,所述方法进一步包括使具有式 IVA 的化合物与具有式 V 的化合物反应,制得式 IIC 或 IID 化合物,其中

[0038] 具有式 V 的化合物具有下列结构,

[0039]

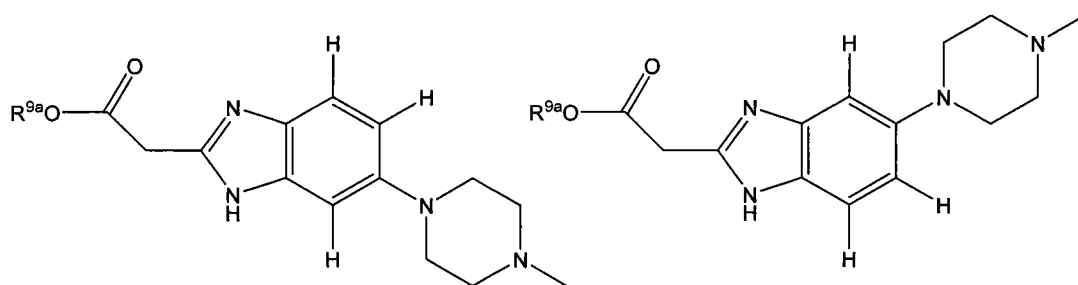


V

[0040] 其中每个 R^{9a} 独立地是具有 1 至 8 个碳原子的未取代的烷基, X 是选自 F、Cl、Br 或 I 的卤素原子或者是酸的共轭碱;

[0041] 具有式 IIC 或 IID 的化合物具有下列结构,

[0042]



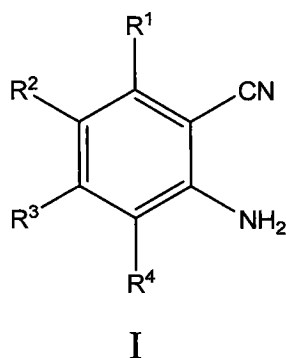
IIC

IID

[0043] 在一些实施方案中, R^{9a} 是甲基或乙基, X 是 Cl。

[0044] 在另外的其它实施方案中,所述方法进一步包括使具有式 I 的化合物与具有式 IIC 或 IID 的化合物在合适的溶剂中在碱的钠或钾盐的存在下反应,得到包含苯并咪唑基喹啉酮化合物的反应产物,其中式 I 化合物具有下列结构

[0045]

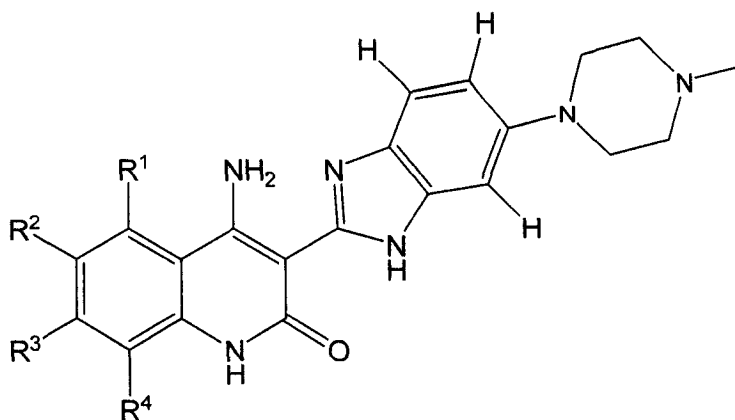


[0046] 其中

[0047] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同,独立地选自 H、Cl、Br、F、I、 $-OR^{10}$ 基团、 $-NR^{11}R^{12}$ 基团、取代的或未取代的伯、仲或叔烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂环基烷基 ;和

[0048] 此外,其中,苯并咪唑基化合物是具有式 IIIC 的化合物、是具有式 IIIC 的化合物的互变异构体、是具有式 IIIC 的化合物的盐或者是具有式 IIIC 的化合物的互变异构体的盐,

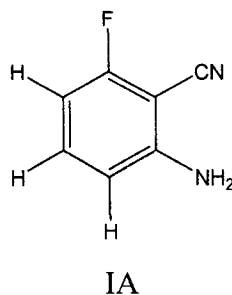
[0049]



IIIC

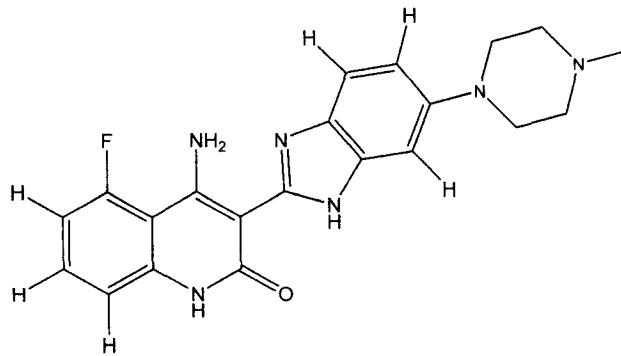
[0050] 在所述方法的一些实施方案中, R^1 选自 H、Cl、Br、F 或 I。在其它实施方案中, R^1 是 F。在另外的其它实施方案中, R^2 、 R^3 和 R^4 均是 H。在所述方法的一些实施方案中,式 I 化合物是具有下列结构的式 IA 化合物

[0051]



[0052] 苯并咪唑基喹啉酮化合物是具有式 IIIB 的化合物、是具有式 IIIB 的化合物的互变异构体、是具有式 IIIB 的化合物的盐或者是具有式 IIIB 的化合物的互变异构体的盐

[0053]



III B

[0054] 这类方法可以进一步包括使苯并咪唑基喹啉酮化合物与乳酸反应,得到苯并咪唑基喹啉酮化合物的乳酸盐。

[0055] 本发明的另外的目标、特征和优点将因下列详细描述而变得明显。

[0056] 发明详述

[0057] 本发明提供了合成氨基取代的喹啉酮化合物的方法。这类化合物用作受体酪氨酸激酶的拮抗剂,更特别是 PDGFR α 和 PDGFR β 、bFGF 和 / 或 VEGF-RTK 功能的抑制剂。对于其它酪氨酸激酶和多种丝氨酸 / 苏氨酸激酶,这类化合物也具有强活性。本文所提供的化合物可以被配制成药物制剂,可用于例如治疗需要 VEGF-RTK 抑制剂的患者,尤其是用在用于减少毛细血管增生的组合物和方法中和癌症的治疗中。合成氨基取代的喹啉酮化合物的方法使得可合成具有降低的锂量的制剂和化合物。

[0058] 在本申请中使用了下列缩写和定义:

[0059] “bFGF”是代表碱性成纤维细胞生长因子的缩写。

[0060] “bFGFR”也被称为 FGFR1,是代表作用于成纤维细胞生长因子 FGF 的酪氨酸激酶的缩写。

[0061] “PDGF”是代表血小板衍生生长因子的缩写。PDGF 作用于酪氨酸激酶 PDGFR α 和 PDGFR β 。

[0062] “RTK”是代表受体酪氨酸激酶的缩写。

[0063] 本文中所述的“浆液”表示在液体中包含不溶性颗粒的混合物。

[0064] “VEGF”是代表血管内皮生长因子的缩写。

[0065] “VEGF-RTK”是代表血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶的缩写。

[0066] 一般而言,对某种元素如氢或 H 的称谓意味着包括该元素的所有同位素。例如,如果 R 基团被定义为包括氢或 H,它也包括氘和氚。

[0067] 短语“未取代的烷基”表示不含有杂原子的烷基。因此,该短语包括直链烷基,如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。该短语也包括直链烷基的支链异构体,包括但不限于下列实例: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。该短语也包括环状烷基,如环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基,和被上文所定义的直链和支链烷基取代的这类环。该短语也包括多环烷基,例如但不限于金刚烷基、降冰片基和二环 [2.2.2] 辛基,

和被上文所定义的直链和支链烷基取代的这类环。因此,短语未取代的烷基包括伯烷基、仲烷基和叔烷基。未取代的烷基可以与母体化合物中的一个或多个碳原子、氧原子、氮原子和 / 或硫原子键合。优选的未取代的烷基包括具有 1 至 20 个碳原子的直链与支链烷基和环状烷基。更优选的这类未取代的烷基具有 1 至 10 个碳原子,甚至更优选的这类基团具有 1 至 5 个碳原子。最优选的未取代的烷基包括具有 1 至 3 个碳原子的直链和支链烷基,包括甲基、乙基、丙基和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0068] 短语“取代的烷基”表示其中一条或多条连接碳或氢的价键被连接非氢和非碳原子的价键所代替的上文所定义的未取代的烷基,所述非氢和非碳原子例如但不限于卤化物中的卤素原子如 F、Cl、Br 和 I;诸如羟基、烷氧基、芳氧基和酯基团等基团中的氧原子;诸如硫醇基团、烷基与芳基硫化物基团、砜基团、磺酰基和亚砜基团等基团中的硫原子;诸如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺等基团中的氮原子;诸如三烷基硅烷基、二烷基芳基硅烷基、烷基二芳基硅烷基和三芳基硅烷基等基团中的硅原子;和各种其它基团中的其它杂原子。取代的烷基也包括其中一条或多条连接碳或氢原子的价键被连接杂原子的价键所代替的基团,所述杂原子例如羰基、羧基和酯基团中的氧;诸如亚胺、脞、脞和脞等基团中的氮。优选的取代的烷基尤其包括其中一条或多条连接碳或氢原子的价键被一条或多条连接氟原子的价键所代替的烷基。取代的烷基的一个实例是三氟甲基和其它含有三氟甲基的烷基。其它烷基包括其中一条或多条连接碳或氢原子的价键被连接氧原子的价键所代替以致该取代的烷基含有羟基、烷氧基、芳氧基或杂环基氧基的那些。另外的其它烷基包括具有胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、(烷基)(芳基)胺、二芳基胺、杂环基胺、(烷基)(杂环基)胺、(芳基)(杂环基)胺或二杂环基胺的烷基。

[0069] 短语“未取代的芳基”表示不含有杂原子的芳基。因此,举例而言,该短语包括但不限于诸如苯基、联苯基、蒽基和萘基等基团。尽管短语“未取代的芳基”包括含有稠合环如萘的基团,但是它不包括具有与环成员之一键合的其它基团如烷基或卤代基团的芳基,因为诸如甲苯基等芳基在本文中被认为是如下所述的取代的芳基。优选的未取代的芳基是苯基。在一些实施方案中,未取代的芳基具有 6 至 14 个碳原子。未取代的芳基可以与母体化合物的一个或多个碳原子、氧原子、氮原子和 / 或硫原子键合。

[0070] 短语“取代的芳基”之于未取代的芳基如同取代的烷基之于未取代的烷基。但是,取代的芳基也包括其中芳族碳之一与上述非碳或非氢原子之一键合的芳基,也包括其中芳基的一个或多个芳族碳与本文所定义的取代的或未取代的烷基、烯基或炔基键合的芳基。这包括其中芳基的两个碳原子与烷基、烯基或炔基的两个原子键合的键合排列,以定义稠合环系(例如二氢萘基或四氢萘基)。因此,短语“取代的芳基”尤其包括但不限于诸如甲苯基和羟基苯基等基团。

[0071] 短语“未取代的烯基”表示直链与支链的和环状的基团,例如关于上文所定义的未取代的烷基所述的那些,不同的是至少在两个碳原子之间存在一条双键。实例尤其包括但不限于乙烯基、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基和己二烯基。在一些实施方案中,未取代的烯基具有 2 至 8 个碳原子。

[0072] 短语“取代的烯基”之于未取代的烯基如同取代的烷基之于未取代的烷基。取代

的烯基包括其中非碳或非氢原子与双重键合于另一个碳上的碳键合的烯基和其中非碳或非氢原子之一与不参与连接另一个碳的双键的碳键合的那些。

[0073] 短语“未取代的炔基”表示直链和支链基团,例如关于上文所定义的未取代的烷基所述的那些,不同的是至少在两个碳原子之间存在一条叁键。实例尤其包括但不限于 $-C \equiv C(H)$ 、 $-C \equiv C(CH_3)$ 、 $-C \equiv C(CH_2CH_3)$ 、 $-C(H)_2C \equiv C(H)$ 、 $-C(H)_2C \equiv C(CH_3)$ 和 $-C(H)_2C \equiv C(CH_2CH_3)$ 。在一些实施方案中,未取代的炔基具有 2 至 8 个碳原子。

[0074] 短语“取代的炔基”之于未取代的炔基如同取代的烷基之于未取代的烷基。取代的炔基包括其中非碳或非氢原子与三重键合于另一个碳上的碳键合的炔基和其中非碳或非氢原子之一与不参与连接另一个碳的叁键的碳键合的那些。

[0075] 短语“未取代的杂环基”表示含有 3 个或更多个环成员、其中一个或多个是杂原子例如但不限于 N、O 和 S 的芳族和非芳族的环化合物,包括单环、二环和多环的环化合物,例如但不限于奎宁环基。尽管短语“未取代的杂环基”包括稠合杂环的环如苯并咪唑基,但是它不包括具有与环成员之一键合的其它基团如烷基或卤代基团的杂环基,因为诸如 2-甲基苯并咪唑基等化合物是取代的杂环基。杂环基的实例包括但不限于:含有 1 至 4 个氮原子的不饱和 3 至 8 元环,例如但不限于吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基(例如 4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等)、四唑基(例如 1H-四唑基、2H-四唑基等);含有 1 至 4 个氮原子的饱和 3 至 8 元环,例如但不限于吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基;含有 1 至 4 个氮原子的稠合不饱和杂环基,例如但不限于吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、苯并三唑基;含有 1 至 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子的不饱和 3 至 8 元环,例如但不限于噁唑基、异噁唑基、噁二唑基(例如 1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等);含有 1 至 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子的饱和 3 至 8 元环,例如但不限于吗啉基;含有 1 至 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子的不饱和稠合杂环基,例如苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基(例如 2H-1,4-苯并噁嗪基等);含有 1 至 3 个硫原子和 1 至 3 个氮原子的不饱和 3 至 8 元环,例如但不限于噻唑基、异噻唑基、噻二唑基(例如 1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基等);含有 1 至 2 个硫原子和 1 至 3 个氮原子的饱和 3 至 8 元环,例如但不限于噻唑烷基;含有 1 至 2 个硫原子的饱和与不饱和 3 至 8 元环,例如但不限于噻吩基、二氢二硫杂环己二烯基(dihydrodithiinylyl)、dihydrodithionyl、四氢噻吩、四氢噻喃;含有 1 至 2 个硫原子和 1 至 3 个氮原子的不饱和稠合杂环,例如但不限于苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻嗪基(例如 2H-1,4-苯并噻嗪基等)、二氢苯并噻嗪基(例如 2H-3,4-二氢苯并噻嗪基等);含有氧原子的不饱和 3 至 8 元环,例如但不限于呋喃基;含有 1 至 2 个氧原子的未取代的稠和杂环,例如苯并间二氧杂环戊烯基(例如 1,3-苯并间二氧杂环戊烯基等);含有氧原子和 1 至 2 个硫原子的不饱和 3 至 8 元环,例如但不限于二氢氧硫杂环己二烯基(dihydrooxathiinylyl);含有 1 至 2 个氧原子和 1 至 2 个硫原子的饱和 3 至 8 元环,例如 1,4-氧硫杂环己烷(1,4-oxathiane);含有 1 至 2 个硫原子的不饱和稠合环,例如苯并噻吩基、苯并二硫杂环己二烯基(benzodithiinylyl);和含有氧原子和 1 至 2 个氧原子的不饱和稠合杂环,例如苯并氧硫杂环己二烯基(benzoxathiinylyl)。杂环基也包括上述其中环中的一个或多个 S 原子与

一个或两个氧原子（亚砷和砷）双重键合的那些。例如，杂环基包括四氢噻吩氧化物和四氢噻吩 1,1- 二氧化物。优选的杂环基含有 5 或 6 个环成员。更优选的杂环基包括吗啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷、咪唑、吡唑、1,2,3- 三唑、1,2,4- 三唑、四唑、噻吩、硫吗啉、其中硫吗啉的 S 原子与一个或多个 O 原子键合的硫吗啉、吡咯、高哌嗪、噁唑烷 -2- 酮、吡咯烷 -2- 酮、噁唑、奎宁环、噻唑、异噁唑、呋喃和四氢呋喃。

[0076] 短语“取代的杂环基”表示其中环成员的一个或多个与非氢原子如上文关于取代的烷基和取代的芳基所述的那些非氢原子键合的上文所定义的未取代的杂环基。实例尤其包括但不限于 2- 甲基苯并咪唑基、5- 甲基苯并咪唑基、5- 氯苯并噻唑基、N- 烷基哌嗪基如 1- 甲基哌嗪基、哌嗪 -N- 氧化物、N- 烷基哌嗪 N- 氧化物、2- 苯氧基 - 噻吩和 2- 氯吡啶基。另外，取代的杂环基也包括其中连接非氢原子的价键是连接作为取代的和未取代的芳基、取代的和未取代的芳烷基或未取代的杂环基的一部分的碳原子的价键的杂环基。实例包括但不限于 1- 苄基哌啶基、3- 苄基硫吗啉基、3-(吡咯烷 -1- 基)- 吡咯烷基和 4-(哌啶 -1- 基)- 哌啶基。基团如 N- 烷基取代的哌嗪基如 N- 甲基哌嗪、取代的吗啉基和哌嗪 N- 氧化物基团如哌嗪 N- 氧化物和 N- 烷基哌嗪 N- 氧化物是一些取代的杂环基的实例。基团如取代的哌嗪基如 N- 烷基取代的哌嗪基如 N- 甲基哌嗪等、取代的吗啉基、哌嗪 N- 氧化物基团和 N- 烷基哌嗪 N- 氧化物基团是一些取代的杂环基的实例，其尤其是适合作为 R⁶ 或 R⁷ 基团。

[0077] 短语“未取代的杂环基烷基”表示其中未取代的烷基的氢或碳价键被连接上文所定义的杂环基的价键所代替的上文所定义的未取代的烷基。例如，甲基 (-CH₃) 是未取代的烷基。如果甲基的氢原子被连接杂环基的价键所代替，例如如果甲基的碳与吡啶的 2 位碳（与吡啶的 N 键合的碳原子之一）或吡啶的 3 或 4 位碳键合，则化合物是未取代的杂环基烷基。

[0078] 短语“取代的杂环基烷基”之于未取代的杂环基烷基如同取代的芳烷基之于未取代的芳烷基。但是，取代的杂环基烷基也包括其中非氢原子与杂环基烷基的杂环基中的杂原子键合的基团，所述杂环基中的杂原子例如但不限于哌啶基烷基的哌啶环中的氮原子。另外，取代的杂环基烷基也包括其中基团的烷基部分的碳价键或氢价键被连接取代的和未取代的芳基或取代的和未取代的芳烷基的价键所代替的基团。实例包括但不限于苯基 -1-(哌啶 -1- 基)- 甲基和苯基 -1-(吗啉 -4- 基)- 甲基。

[0079] 短语“未取代的烷氧基”表示其中连接氢原子的价键被连接上文所定义的未取代的烷基的碳原子的价键所代替的羟基 (-OH)。

[0080] 短语“取代的烷氧基”表示其中连接氢原子的价键被连接上文所定义的取代的烷基的碳原子的价键所代替的羟基 (-OH)。

[0081] 短语“未取代的杂环基氧基”表示其中连接氢原子的价键被连接上文所定义的未取代的杂环基的环原子的价键所代替的羟基 (-OH)。

[0082] 短语“取代的杂环基氧基”表示其中连接氢原子的价键被连接上文所定义的取代的杂环基的环原子的价键所代替的羟基 (-OH)。

[0083] 短语“未取代的芳基氧基烷基”表示其中碳价键或氢价键被连接与上文所定义的未取代的芳基键合的氧原子的价键所代替的上文所定义的未取代的烷基。

[0084] 短语“取代的芳基氧基烷基”表示其中连接芳基氧基烷基的烷基的碳或氢基团的

价键与上文关于取代的烷基所述的非碳和非氢原子键合或者其中芳基氧基烷基的芳基是上文所定义的取代的芳基的上文所定义的未取代的芳基氧基烷基。

[0085] 短语“未取代的杂环基氧基烷基”表示其中碳价键或氢价键被连接与上文所定义的未取代的杂环基键合的氧原子的价键所代替的上文所定义的未取代的烷基。

[0086] 短语“取代的杂环基氧基烷基”表示其中连接杂环基氧基烷基的烷基的碳或氢基团的价键与上文关于取代的烷基所述的非碳和非氢原子键合或者其中杂环基氧基烷基的杂环基是上文所定义的取代的杂环基的上文所定义的未取代的杂环基氧基烷基。

[0087] 短语“未取代的杂环基烷氧基”表示其中碳价键或氢价键被连接与母体化合物键合的氧原子的价键所代替和其中未取代的烷基的另一个碳或氢价键与上文所定义的未取代的杂环基键合的上文所定义的未取代的烷基。

[0088] 短语“取代的杂环基烷氧基”表示其中连接杂环基烷氧基的烷基的碳或氢基团的价键与上文关于取代的烷基所述的非碳和非氢原子键合或者其中杂环基烷氧基的杂环基是上文所定义的取代的杂环基的上文所定义的未取代的杂环基烷氧基。此外,取代的杂环基烷氧基也包括其中连接该基团的烷基部分的碳价键或氢价键可以被一个或多个另外的取代的和未取代的杂环所取代的基团。实例包括但不限于吡啶 -2- 基吗啉 -4- 基甲基和 2- 吡啶 -3- 基 -2- 吗啉 -4- 基乙基。

[0089] 短语“未取代的烷氧基烷基”表示其中碳价键或氢价键被连接与上文所定义的未取代的烷基键合的氧原子的价键所代替的上文所定义的未取代的烷基。

[0090] 短语“取代的烷氧基烷基”表示其中连接烷氧基烷基的烷基和 / 或烷氧基的碳或氢基团的价键与上文关于取代的烷基所述的非碳和非氢原子键合的上文所定义的未取代的烷氧基烷基。

[0091] 关于羟基、胺基团和巯基所用的术语“被保护的”表示这些官能团被本领域技术人员已知的保护基所保护以防止其参加不希望的反应的形式,所述的保护基例如 Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W. ;Wuts, P. G. M. , John Wiley & Sons, New York, NY, (第3版,1999) 中所述的那些,可以使用其中所述的操作添加或除去保护基。被保护的羟基的实例包括但不限于硅烷基醚如通过使羟基与诸如但不限于叔丁基二甲基氯硅烷、三甲基氯硅烷、三异丙基氯硅烷、三乙基氯硅烷等试剂反应获得的那些;取代的甲基和乙基醚,例如但不限于甲氧基甲基醚、甲硫基甲基醚、苄氧基甲基醚、叔丁氧基甲基醚、2- 甲氧基乙氧基甲基醚、四氢吡喃基醚、1- 乙氧基乙基醚、烯丙基醚、苄基醚;酯,例如但不限于苯甲酰基甲酸酯、甲酸酯、乙酸酯、三氯乙酸酯和三氟乙酸酯。被保护的胺基团的实例包括但不限于酰胺,例如甲酰胺、乙酰胺、三氟乙酰胺和苯甲酰胺;酰亚胺,例如邻苯二甲酰亚胺和二硫代琥珀酰亚胺;等。被保护的巯基的实例包括但不限于硫醚如 S- 苄基硫醚和 S-4- 吡啶甲基硫醚;取代的 S- 甲基衍生物如半硫代、二硫代和氨基硫代缩醛;等。

[0092] “可药用的盐”包括与无机碱、有机碱、无机酸、有机酸或者碱性或酸性氨基酸的盐。就无机碱的盐而言,本发明包括例如碱金属如钠或钾;碱土金属如钙和镁或铝;和氨。就有机碱的盐而言,本发明包括例如三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺。就无机酸的盐而言,本发明包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸和磷酸。就有机酸的盐而言,本发明包括例如甲酸、乙酸、三氯乙酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、乳酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸和对 - 甲苯磺酸。就碱性氨基酸的盐而言,本发明包括

例如精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸。酸性氨基酸包括例如天冬氨酸和谷氨酸。

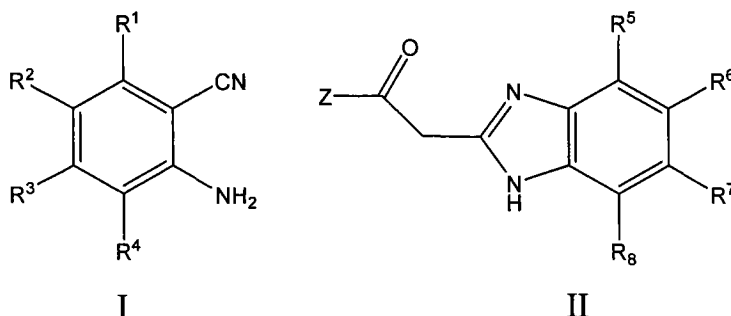
[0093] 除非另有说明,否则术语“温度”、“内部温度”和“内部反应温度”均表示反应容器中反应混合物的温度。反应混合物的温度不一定与含有该反应混合物的反应容器的温度或用于加热该反应混合物的加热源的温度相同。

[0094] 本文所用的与给定的温度、时间、质量、摩尔数或摩尔比联用的术语“约”表示在给定的温度、时间、质量、摩尔数或摩尔比的 10% 内的数值。在一些实施方案中,与给定的温度联用的“约”表示为给定温度的 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 的温度,或者在其它实施方案中,表示为给定温度的 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的温度。在其中为给定温度的 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 或 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的数值大于给定温度的 10% 的情况中,应取较大的范围。

[0095] 一般而言,本发明提供了合成苯并咪唑基喹啉酮化合物如氨基取代的苯并咪唑基喹啉酮化合物的方法。本发明进一步提供了氨基取代的苯并咪唑基喹啉酮化合物和锂的量降低的制剂以及合成这类化合物和组合物的方法。

[0096] 在一个方面,本发明提供了合成取代的或未取代的 4-氨基-3-苯并咪唑基喹啉酮化合物和包含该类化合物的组合物的方法。该方法包括使具有式 I 的第一化合物与具有式 II 的第二化合物在合适的溶剂中在碱的钠或钾盐的存在下反应。在一些实施方案中,该方法包括使第一化合物与第二化合物在合适的溶剂中在碱的钾盐的存在下反应。第一化合物与第二化合物的反应生成取代的或未取代的 4-氨基-3-苯并咪唑基喹啉酮化合物。式 I 和式 II 具有下列结构:

[0097]



[0098] 其中:

[0099] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同,独立地选自 H、Cl、Br、F、I、 $-\text{OR}^{10}$ 基团、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 基团、取代的或未取代的伯、仲或叔烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂环基烷基;

[0100] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 可以相同或不同,独立地选自 H、Cl、Br、F、I、 $-\text{OR}^{13}$ 基团、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 基团、 $-\text{SR}^{16}$ 基团、取代的或未取代的伯、仲或叔烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的杂环基烷基、取代的或未取代的烷氧基烷基、取代的或未取代的芳基氧基烷基或者取代的或未取代的杂环基氧基烷基;

[0101] Z 选自 $-\text{OR}^{9a}$ 基团或 $-\text{NR}^{9b}\text{R}^{9c}$ 基团;

[0102] R^{9a} 是具有 1 至 8 个碳原子的未取代的烷基,如果 Z 是 $-\text{NR}^{9b}\text{R}^{9c}$ 基团,则 R^{9a} 不存在;

[0103] R^{9b} 和 R^{9c} 独立地选自具有 1 至 8 个碳原子的未取代的烷基,或者如果 Z 是 $-\text{OR}^{9a}$ 基团,则 R^{9b} 和 R^{9c} 均不存在;

[0104] R^{10} 和 R^{13} 可以相同或不同, 独立地选自取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的杂环基烷基、取代的或未取代的烷氧基烷基、取代的或未取代的芳基氧基烷基或者取代的或未取代的杂环基氧基烷基;

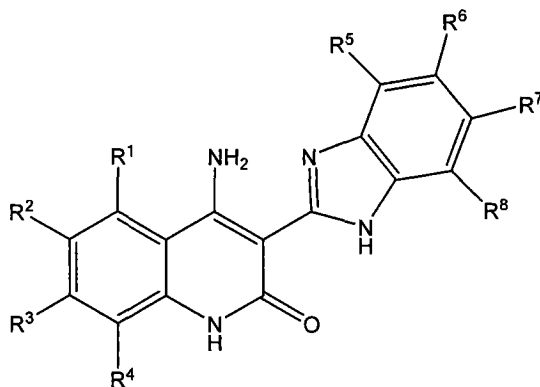
[0105] R^{11} 和 R^{14} 可以相同或不同, 独立地选自取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂环基;

[0106] R^{12} 和 R^{15} 可以相同或不同, 独立地选自取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂环基; 且

[0107] R^{16} 选自取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂环基。

[0108] 在一些实施方案中, 取代的或未取代的 4-氨基-3-苯并咪唑基喹啉酮化合物是具有式 III 的化合物、是具有式 III 的化合物的互变异构体、是具有式 III 的化合物的盐或是具有式 III 的化合物的互变异构体的盐。式 III 具有下列结构:

[0109]

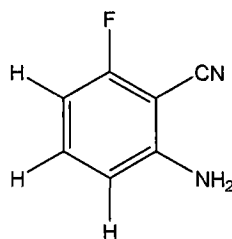


III

[0110] 其中 R^1 到 R^8 和 R^{10} 到 R^{16} 具有上文所述的含义。

[0111] 在所述方法的一些实施方案中, R^1 选自 H、Cl、Br、F 或 I。在一些这类实施方案中, R^1 是 F。在一些特定的实施方案中, R^1 是 F, R^2 、 R^3 和 R^4 各自是 H, 以致第一化合物是具有式 IA 的化合物, 所述式 IA 具有下列结构:

[0112]

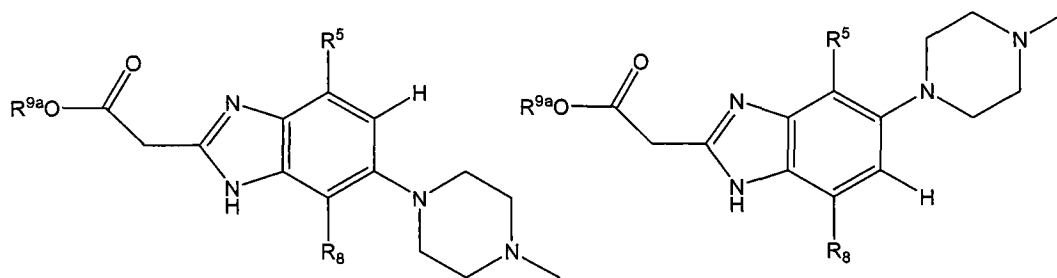


IA

[0113] 在其它实施方案中, R^6 或 R^7 中至少一个是取代的或未取代的杂环基。在一些这类实施方案中, R^6 或 R^7 中的一个杂环基, R^6 或 R^7 中的另一个是 H。在一些实施方案中, R^6 或 R^7 中的一个选自取代的或未取代的哌啶基、哌嗪基或吗啉基的杂环基。在一些这类实施方案中, R^6 或 R^7 中的一个 N-烷基哌嗪基如 N-甲基哌嗪基等, 在一些这类实施方案中, R^6 或 R^7 中的另一个是 H。在其它这类实施方案中, Z 是 $-OR^{9a}$ 基团。因此, 在一些实施方案

中,第二化合物是具有式 IIA 或 IIB 的化合物,具有下列结构之一,其中 R^5 、 R^8 和 R^{9a} 具有上文关于具有式 II 的化合物所述的含义。

[0114]

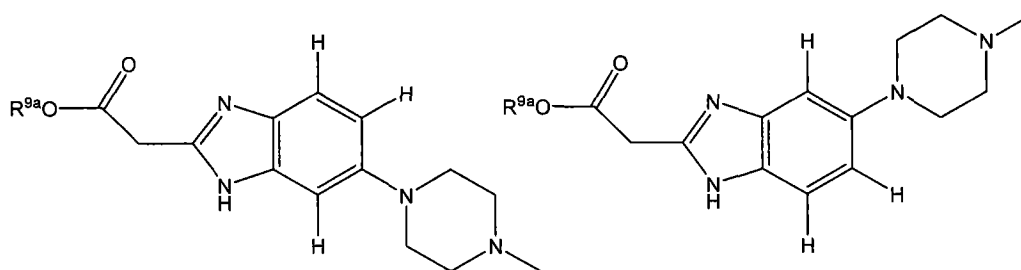


IIA

IIB

[0115] 在一些另外的实施方案中,第二化合物是具有式 IIA 或 IIB 的化合物, R^5 和 R^8 均是 H,以致第二化合物是具有式 IIC 或 IID 的化合物,具有下列结构之一。

[0116]



IIC

IID

[0117] 在所述方法的一些实施方案中, R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 是选自甲基、乙基、丙基、丁基或戊基的直链烷基或者是选自异-丙基、仲-丁基或叔-丁基的支链烷基。在一些实施方案中, R^{9a} 、 R^{9b} 或 R^{9c} 是甲基、乙基或丙基,在另外的其它实施方案中, R^{9a} 、 R^{9b} 或 R^{9c} 是乙基。

[0118] 在所述方法的一些实施方案中,所述方法包括使第一化合物与第二化合物在溶剂中反应,所述溶剂例如二烷基醚,例如但不限于乙醚等;环状醚,例如但不限于二噁烷、四氢呋喃等;芳族溶剂如甲苯、邻-二甲苯、间-二甲苯、对-二甲苯、其混合物等;或这些溶剂的组合。其它合适的溶剂包括极性非质子溶剂,如 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 等。在一些这类实施方案中,溶剂是四氢呋喃。在其它实施方案中,溶剂是甲苯。在一些实施方案中,当第一化合物与第二化合物反应时,基于溶剂的量而言,第一化合物的浓度大于或为约 0.10M 或者大于或为约 0.15M。在一些这类实施方案中,当第一化合物与第二化合物反应时,基于溶剂的量而言,第一化合物的浓度为约 0.10M 至约 0.30M。在一些这类实施方案中,当第一化合物与第二化合物反应时,基于溶剂的量而言,第一化合物的浓度为约 0.15M 至约 0.25M。在一些这类实施方案中,当第一化合物与第二化合物反应时,基于溶剂的量而言,第一化合物的浓度为约 0.17M 至约 0.22M。在一些这类实施方案中,当第一化合物与第二化合物反应时,基于溶剂的量而言,第一化合物的浓度为约 0.19M。在一些这类实施方案中,当第一化合物与第二化合物反应时,基于溶剂的量而言,第一化合物和 / 或第二化合物的浓度为约 0.15M 至约 0.50M。在一些这类实施方案中,当第一化合物与第二化合物反应时,基于溶剂的量而言,第一化合物和 / 或第二化合物的浓度为约 0.20M 至约 0.45M。在一些这类实施方案中,当第一化合物与第二化合物反应时,基于溶剂的量而言,第一化合物和 / 或

第二化合物的浓度为约 0.25M 至约 0.45M。在一些实施方案中,当第一化合物与第二化合物反应时,基于溶剂的量而言,第二化合物的浓度大于约 0.10M。在其它这类实施方案中,当第一化合物与第二化合物反应时,基于溶剂的量而言,第二化合物的浓度大于约 0.15M,而在其它实施方案中,第二化合物的浓度大于约 0.20M。在一些实施方案中,当第一化合物与第二化合物反应时,基于溶剂的量而言,第二化合物的浓度为约 0.15M 至约 0.30M。在一些实施方案中,当第一化合物与第二化合物反应时,基于溶剂的量而言,第二化合物的浓度为约 0.18M 至约 0.26M。在一些实施方案中,当第一化合物与第二化合物反应时,基于溶剂的量而言,第二化合物的浓度为约 0.20M 至约 0.24M。在一些实施方案中,当第一化合物与第二化合物反应时,基于溶剂的量而言,第二化合物的浓度为约 0.22M。在一些实施方案中,在用于反应之前,将溶剂干燥。在一些这类实施方案中,反应的溶剂包含以重量计小于 0.5% 的水、小于 0.25% 的水、小于 0.1% 的水或小于 0.05% 的水。在另外的其它这类实施方案中,溶剂包含以重量计小于 0.01% 的水或小于 0.005% 的水。在一些实施方案中,在用于反应之前,将溶剂干燥。在一些实施方案中,在加入碱的钾或钠盐之前,将溶剂与第二化合物的混合物干燥。在一些这类实施方案中,溶剂与第二化合物的混合物包含小于 0.5% 的水、小于 0.25% 的水、小于 0.2% 的水、小于 0.1% 的水或小于 0.05% 的水,可以用 Karl Fischer 分析法对其进行测定。

[0119] 在所述方法的一些实施方案中,所述方法包括使第一化合物与第二化合物在合适的溶剂中使用可用于产生烯醇化物阴离子的碱的钠或钾盐反应,所述碱在一些实施方案中可以是空间阻碍的碱。本文所用的术语“碱”表示当与其反应时可使另一种化合物脱质子化的化合物。在一些这类实施方案中,可用于产生烯醇化物阴离子的碱的钠或钾盐是碱如例如 NaH、KH、Na₂CO₃、K₂CO₃、钠和钾的醇化物例如但不限于叔丁醇钠和钾、丙醇钠和钾、异-丙醇钠和钾、乙醇钠和钾、甲醇钠和钾等、氨基钠 (NaNH₂)、氨基钾 (KNH₂) 等。在一些实施方案中,碱是叔丁醇钠或钾,在一些这类实施方案中,碱是在溶剂如 THF 中的叔丁醇钾。在这些实施方案中的一些中,碱是叔丁醇钾 (20%, 在 THF 中)。在一些实施方案中,空间阻碍的碱是酰胺阴离子,在一些这类实施方案中,酰胺氮与两个三烷基硅烷基键合。在一些这类实施方案中,碱的钠或钾盐选自双(三烷基硅烷基)氨基钠或钾。在一些这类实施方案中,双(三烷基硅烷基)氨基钠或钾是双(三甲基硅烷基)氨基钠 (NaHMDS) 或双(三甲基硅烷基)氨基钾 (KHMDS)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向第一化合物和第二化合物在合适的溶剂中的混合物中加入碱的钠或钾盐。在一些实施方案中,相对于第一化合物而言,碱的钠或钾盐存在的量为 2 至 4 当量,在一些这类实施方案中为 2.5 至 3 当量。在另外的其它实施方案中,相对于第二化合物而言,碱的钠或钾盐存在的量为 2 至 4 当量,在一些这类实施方案中为 2.5 至 3 当量。在一些实施方案中,相对于第一化合物而言,第二化合物存在的量为 1 至 2 当量。在一些这类实施方案中,相对于第一化合物而言,第二化合物存在的量为 1 至 1.5 当量。

[0120] 在合成取代的或未取代的 4-氨基-3-苯并咪唑啉酮化合物和包含该类化合物的组合物的方法的一些实施方案中,所述方法包括在约 20°C 至约 50°C 的温度下向包含第一化合物、第二化合物和合适的溶剂的混合物中加入碱的钾盐。在一些这类实施方案中,向混合物中加入碱的钾盐,并且当首次向混合物中加入钾盐时,混合物的温度为约 25°C 至约 45°C、约 35°C 至约 45°C 或约 38°C 至约 42°C。在一些实施方案中,当首次向混合物中加入碱

的钾盐时,内部温度为 40°C 或约 40°C。一旦向反应混合物中加入碱的钾盐,内部反应温度一般升高,例如高至约 62°C 或约 65°C。但是,在一些实施方案中,在加入碱的钾盐过程中,内部温度被维持在约 30°C 至约 52°C、约 36°C 至约 52°C,或者在一些实施方案中被维持在约 38°C 至约 50°C。在一些这类实施方案中,历经约 2 至约 20 分钟的时间向混合物中加入碱的钾盐。在一些这类实施方案中,历经约 3 至约 10 分钟的时间向混合物中加入碱的钾盐,在一些这类实施方案中,历经约 5 至约 10 分钟的时间向混合物中加入碱的钾盐,或者在一些实施方案中历经约 5 分钟的时间向混合物中加入钾盐。

[0121] 在合成取代的或未取代的 4-氨基-3-苯并咪唑啉酮化合物和包含该类化合物的组合物的方法的一些实施方案中,所述方法包括在约 15°C 至约 50°C 的温度下,向包含第一化合物、第二化合物和合适的溶剂的混合物中加入碱的钠或钾盐。在一些这类实施方案中,向混合物中加入碱的钾盐,并且当首次向混合物中加入碱的钾盐时,混合物的温度为约 15°C 至约 25°C、约 15°C 至约 20°C 或约 17°C 至约 20°C。在一些实施方案中,当首次向混合物中加入碱的钾盐时,内部温度为约 17°C 至约 20°C。在一些实施方案中,在加入碱的过程中,内部温度被维持在小于或约 25°C 的温度。在一些这类实施方案中,反应的内部温度被升高至约 30°C,使用 HPLC 监测反应是否完全。

[0122] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括 (a) 向反应烧瓶中加入芳族溶剂如甲苯以提供包含第一化合物和第二化合物的反应混合物;(b) 从反应烧瓶中蒸馏掉至少一部分芳族溶剂,和 (c) 重复 (a) 和 (b),直至水含量小于 0.1%、0.05%、0.04% 或 0.03%,可以用 Karl Fischer 分析法对其进行测定。在一些实施方案中,蒸馏可以在减压下进行。在一些实施方案中,通过以下操作干燥第二化合物:(a) 将第二化合物与合适的有机溶剂如 THF、甲苯、乙醇等混合以形成溶液,(b) 通过除去至少一部分溶剂来浓缩第二化合物,和 (c) 任选地再重复步骤 (a) 和 (b) 一次或多次。在一些这类实施方案中,重复 (a) 和 (b),直至溶液中的水含量小于 0.5%、小于 0.4%、小于 0.3%、小于 0.25%、小于 0.20%、小于 0.10%、小于 0.05% 或小于 0.03%,可以用 Karl Fischer 分析法对其进行测定。在一些实施方案中,进行步骤 (a) 和 (b) 至少四次。在一些实施方案中,可以在反应容器中干燥第二化合物,并且当达到所需的干燥量时,如水含量小于 0.25% 或小于 0.20% 时,向反应容器中加入第一化合物和碱的钾或钠盐。在这类实施方案中,溶剂如适合用在第一化合物与第二化合物的反应中的那些溶剂可用于干燥第二化合物。这类溶剂包括醚溶剂如乙醚、二噁烷、THF 等和芳族溶剂如甲苯。

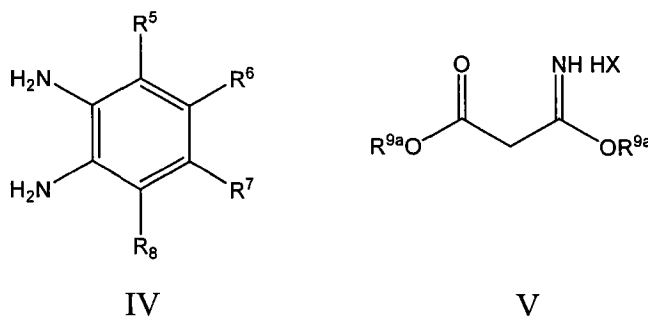
[0123] 在合成取代的或未取代的 4-氨基-3-苯并咪唑基啉酮化合物和包含该类化合物的组合物的方法的一些实施方案中,所述方法包括在使第二化合物与第一化合物反应或将其加入含有第一化合物或合适的溶剂的反应容器之前,将第二化合物干燥至水含量小于 5.5% 重量。在一些这类实施方案中,将第二化合物干燥至水含量小于 5% 重量、小于 4% 重量、小于 3% 重量、小于 2.5% 重量、小于 2% 重量、小于 1% 重量或小于 0.5% 重量。在一些这类实施方案中,可以通过以下操作干燥第二化合物:将水合的第二化合物与有机溶剂如 THF、甲苯或乙醇混合以形成溶液、通过除去溶剂来浓缩该溶液和在加热下真空干燥所得的组合物。在一些这类实施方案中,通过以下操作干燥第二化合物:(a) 将水合的第二化合物与有机溶剂如 THF、甲苯或乙醇混合以形成溶液,(b) 通过除去至少一部分溶剂来浓缩第二化合物,(c) 任选地再重复步骤 (a) 和 (b) 一次或多次,和然后 (d) 在加热下真空干燥所

得的组合物。

[0124] 在合成取代的或未取代的 4-氨基-3-苯并咪唑基喹啉酮化合物和包含该类化合物的组合物的方法的一些实施方案中,所述方法包括使第一化合物与第二化合物在适于提供所需的苯并咪唑基喹啉酮化合物的温度下在碱的钠或钾盐的存在下反应约 30 分钟至约 360 分钟、约 120 分钟至约 300 分钟、约 180 至约 300 分钟、约 180 分钟至约 270 分钟、约 210 分钟至约 270 分钟或约 210 分钟至约 240 分钟的一段时间。在一些实施方案中,通过将反应产物混合物倒入水中淬灭由第一化合物与第二化合物的反应生成的取代的或未取代的 4-氨基-3-苯并咪唑基喹啉酮化合物的反应产物混合物。在其它实施方案中,将水加入反应混合物中,在一些实施方案中,在加入水之前将反应混合物冷却至约 20°C 至约 35°C 或约 20°C 至约 35°C 的温度。在一些实施方案中,在加入水之后可以在真空下除去溶剂,然后加入额外的水,之后通过过滤收集固体。通常将淬灭的反应产物混合物过滤,用水洗涤,得到 4-氨基-3-苯并咪唑基喹啉酮化合物,在一些实施方案中,可以在过滤之前将淬灭的反应产物冷却至约 5°C 至约 10°C 的温度,但是这不是必需的。在一些实施方案中,可以将收集的产物在真空下干燥,得到大于约 30%、大于约 40%、大于约 50%、大于约 60%、大于约 70% 或大于约 80% 产率的 4-氨基-3-苯并咪唑基喹啉酮化合物。所述方法的一些实施方案可以进一步包括:(a) 将收集的产物与乙醇混合;(b) 将与乙醇的混合物在约 40°C 至约 78°C、约 45°C 至约 78°C、约 60°C 至约 78°C 或回流温度的温度下加热约 10 分钟至约 180 分钟、约 30 分钟至约 120 分钟或约 60 分钟的一段时间;(c) 将混合物冷却至小于约 40°C、小于约 35°C、小于约 30°C 或小于约 20°C 的温度;和 (d) 过滤冷却的混合物。但是,在过滤之前将混合物进行冷却不是必需的。在一些这类实施方案中,可以用溶剂如乙醇或水洗涤过滤的产物。可以在加热下真空干燥所得的产物,例如在真空干燥箱 (vacuum oven)、干燥喷枪、旋转蒸发器等中干燥。

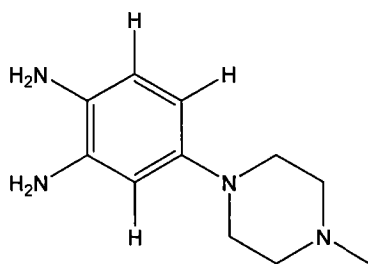
[0125] 在合成取代的或未取代的 4-氨基-3-苯并咪唑基喹啉酮化合物和包含该类化合物的组合物的方法的一些实施方案中,所述方法包括使具有式 IV 的化合物与具有式 V 的化合物反应,得到第二化合物,其中变量 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^{9a} 具有上文关于具有式 II 的第二化合物所给出的含义,X 是卤素原子如 F、Cl、Br 或 I 或者是酸的共轭碱。

[0126]



[0127] 在一些这类实施方案中,具有式 IV 的化合物具有式 IVA。

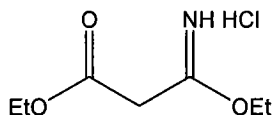
[0128]



IVA

[0129] 在一些这类实施方案中,具有式 V 的化合物具有式 VA。

[0130]

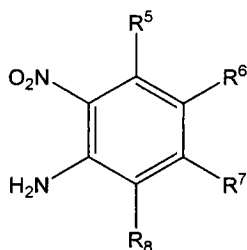


VA

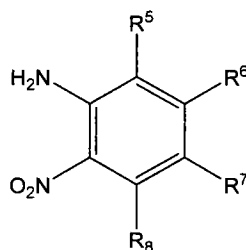
[0131] 在一些实施方案中,使具有式 IV 的化合物与具有式 V 的化合物在溶剂如醇例如但不限于乙醇中在约 30°C 至约 70°C、约 35°C 至约 60°C 或约 40°C 至约 50°C 的内部温度下反应约 45 分钟至约 240 分钟、约 60 分钟至约 180 分钟或约 60 分钟至约 120 分钟的一段时间。在一些实施方案中,将具有式 IV 的化合物与具有式 V 的化合物的反应的反应产物冷却例如至约 25°C 等并将其过滤。在其它实施方案中,当通过过滤介质如硅藻土进行过滤时反应产物仍然是温热的。在一些实施方案中,可以用溶剂如乙醇洗涤过滤介质,可以通过除去溶剂浓缩滤液。然后将浓缩的产物与 HCl 水溶液混合,在一些实施方案中所述的 HCl 水溶液是 0.37% 的 HCl 溶液,在其它实施方案中所述的 HCl 水溶液是 1M 的 HCl 溶液。然后可以一次性或逐渐加入碱如 NaOH、例如 30% 的 NaOH 溶液,以便形成沉淀。在一些实施方案中,可以将反应产物与水混合或用水溶解,在一些实施方案中,所述的水是去离子水,在 pH 方面,其是中性的。在这类实施方案中,通常将所得的混合物冷却至约 0°C,然后通过加入碱如 NaOH 使其呈碱性。在一些这类实施方案中,通过加入 20% NaOH 将 pH 调至约 9.2。在一些实施方案中,将所得的混合物搅拌约 1 至约 5 小时、例如约 4 小时等的一段时间,然后过滤,用水洗涤,在真空干燥箱等中干燥。

[0132] 在合成取代的或未取代的 4-氨基-3-苯并咪唑基喹啉酮化合物和包含该类化合物的组合物的方法的一些实施方案中,将具有式 VIA、VIB 的化合物或其混合物用 H₂ 还原,通常如下文所述的那样催化还原,生成具有式 IV 的化合物,其中变量 R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 具有上文关于具有式 II 的第二化合物所述的含义。

[0133]



VIA

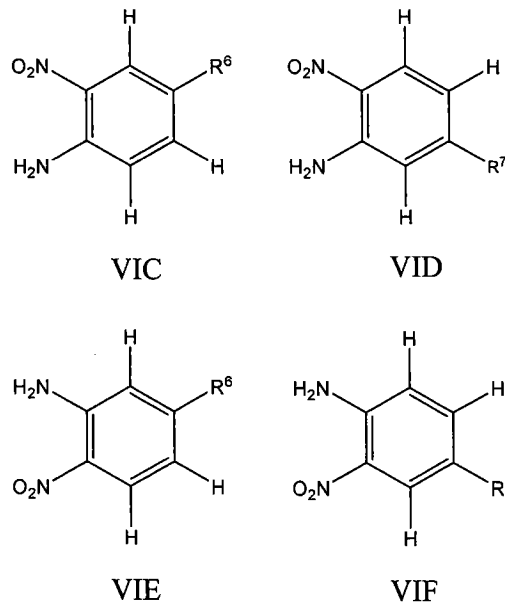


VIB

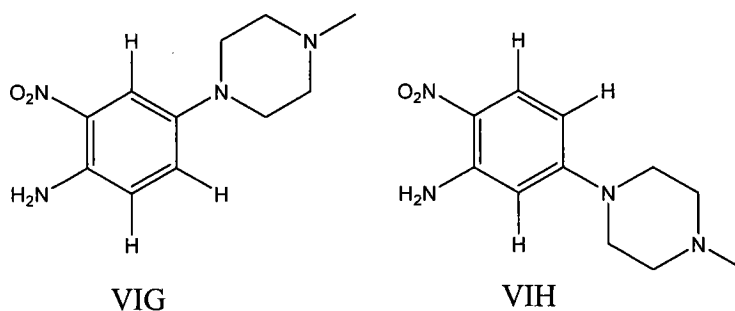
[0134] 在一些这类实施方案中,具有式 VIA 的化合物是具有式 VIC 或 VID 的化合物和 /

或具有式 VIB 的化合物是具有式 VIE 或 VIF 的化合物。在一些这类实施方案中, R^6 或 R^7 是取代的或未取代的杂环基, 在一些实施方案中其选自取代的或未取代的哌啶基、哌嗪基或吗啉基。在一些这类实施方案中, R^6 或 R^7 中的一个是 N- 烷基哌嗪基如 N- 甲基哌嗪基, 以致具有式 VIC、VID、VIE 和 VIF 的化合物具有式 VIG 或 VIH。

[0135]



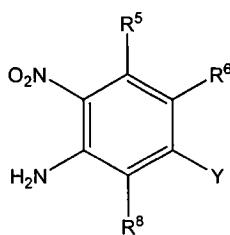
[0136]



[0137] 在一些实施方案中, 用 H_2 还原的化合物是具有式 VIH 的化合物。在其它实施方案中, 用 H_2 还原的化合物是具有式 VIG 的化合物。在一些实施方案中, 将具有式 VIA、VIB 的化合物或其混合物用 H_2 在醇溶剂如乙醇中使用过渡金属氢化催化剂如披钯碳 (Pd/C) 进行还原。在一些实施方案中, Pd/C 是 5% Pd/C, 在一些实施方案中, Pd/C 是具有 50% 重量水的 5% Pd/C。在一些实施方案中, 反应在约 25°C 至约 70°C、约 30°C 至约 60°C 的内部温度下进行, 或者在一些实施方案中, 在约 40°C 至约 55°C 或约 45°C 至约 55°C 的内部温度下进行, 进行约 1 至约 12 小时、约 3 至约 10 小时、约 4 至约 8 小时或约 6 小时的一段时间。在一些实施方案中, 不经进一步纯化使具有式 IV 的还原的化合物直接与具有式 V 的化合物在相同的反应容器中反应。

[0138] 在合成取代的或未取代的 4- 氨基 -3- 苯并咪唑基喹啉酮化合物和包含该类化合物的组合物的方法的一些实施方案中, 使具有式 VII 的化合物与具有式 HR7 的化合物或其盐反应, 生成具有式 VIA 的化合物, 其中变量 R^5 、 R^6 和 R^8 具有上文关于具有式 II 的第二化合物所述的含义, Y 选自 Cl 或 F。

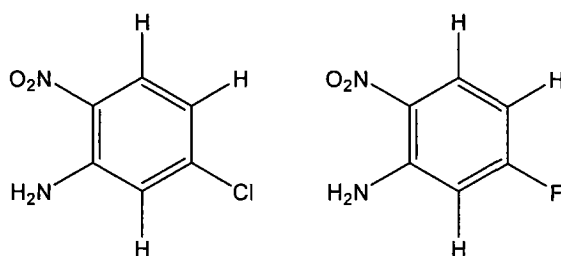
[0139]



VII

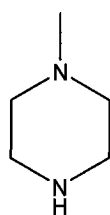
[0140] 在一些这类实施方案中,具有式 VII 的化合物是具有式 VIIA 或 VIIB 的化合物。在一些这类实施方案中, R⁷ 是取代的或未取代的杂环基,在一些实施方案中其选自取代的或未取代的哌啶基、哌嗪基或吗啉基。在一些这类实施方案中, R⁷ 是 N-烷基哌嗪基如 N-甲基哌嗪基,以致 HR⁷ 具有如下所示的式 HR⁷(a)。

[0141]



VIIA

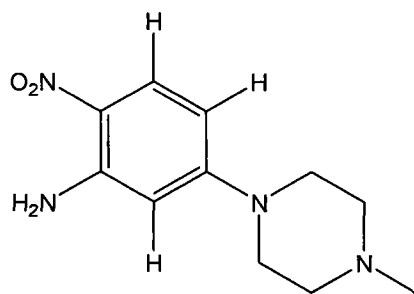
VIIB

HR⁷(a)

[0142] 在一些实施方案中,使具有式 VII 的化合物与具有式 HR⁷ 的化合物如 N-甲基哌嗪在约 70°C 至约 120°C 或约 80°C 至约 110°C、约 85°C 至约 105°C 或约 100°C 的温度下反应约 2 小时至约 24 小时、约 4 小时至约 12 小时或约 6 小时至约 10 小时的一段时间。在具有式 HR⁷ 的化合物与具有式 VII 的化合物的反应中可以使用各种合适的溶剂,例如但不限于水或乙醇。向反应中加入溶剂如乙醇有助于防止反应的固化。在一些实施方案中,所述方法的任何反应之后均进行 HPLC,反应进行一段时间,直至观察到不再存在任何可察觉量的起始材料。

[0143] 已经发现了合成式 VIIH 化合物的改进方法:

[0144]

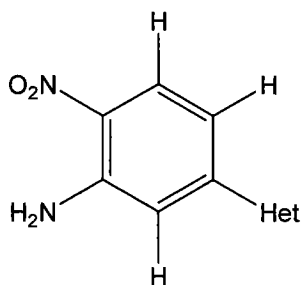


VIH

[0145] 该方法可用于合成 VIH 以外的杂环化合物。例如,可以使 5- 卤代 -2- 硝基 苯胺化合物如 5- 氯 -2- 硝基苯胺与含 N 杂环如取代的或未取代的吡咯烷、取代的或未取代的哌嗪如 N- 烷基哌嗪或者取代的或未取代的哌啶反应,形成所需的式 VIHa 化合物,其中 Het 是含 N 杂环,杂环的 N 原子与苯环键合。

[0146] 在一些实施方案中,杂环是饱和的杂环如哌嗪、哌啶或吡咯烷。

[0147]



VIHa

[0148] 在一些实施方案中,合成中所用的 5- 卤代 -2- 硝基苯胺化合物的卤代基团是氟或氯,以致化合物是 5- 氟 -2- 硝基苯胺或 5- 氯 -2- 硝基苯胺。因此,一些方法包括使 1- 甲基哌嗪与 5- 卤代 -2- 硝基苯胺化合物如 5- 氯 -2- 硝基苯胺的混合物在足以提供式 VIH 化合物的内部温度下反应。可以使用过量的杂环以促使反应完全。

[0149] 例如,所述方法包括使 1- 甲基哌嗪与 5- 卤代 -2- 硝基苯胺的混合物在第一溶剂中和在足以在第一溶剂中提供式 VIH 化合物的第一温度下例如在约 70° 至约 140°C 下、在约 80° 至约 120°C 下、在约 90° 至约 110°C 下、更通常在约 90° 至约 100°C 下或甚至在约 95° 至约 100°C 下反应。第一溶剂是有机溶剂,例如醇如乙醇。1- 甲基哌嗪和 5- 卤代 -2- 硝基苯胺可以以约 0.5 : 1 至约 10 : 1 的摩尔比存在。在一些实施方案中,相对于硝基苯胺而言,可以使用过量的 1- 甲基哌嗪,以促使反应完全。例如,1- 甲基哌嗪和 5- 卤代 -2- 硝基苯胺可以以约 2 : 1 至约 5 : 1、约 3 : 1 至约 5 : 1 或约 3.5 : 1 至约 4.5 : 1 的摩尔比存在。为了从反应混合物中分离出式 VIH 化合物,向反应混合物中加入一定体积的与第一溶剂不同的第二溶剂,形成式 VIH 化合物的浆液。

[0150] 在一些实施方案中,第二溶剂包含水。在其它实施方案中,第二溶剂由水组成或者基本由水组成。在一些实施方案中,在加入一定体积的水之前,将含有式 VIH 化合物的混合物冷却至不小于第一温度的 80% 的第二温度(例如,约 85° 至约 95°C)。在另外的其它实施方案中,将混合物冷却至不小于第一温度的 90% 的温度。在加入混合物之前,将水加热至约与混合物相同的温度,即,约第二温度。然后,通过将反应混合物冷却至第三温度例如

约 15° 至约 25°C 来形成浆液。随着时间流逝,浆液变稠,获得 VIH 的不均匀的晶体。

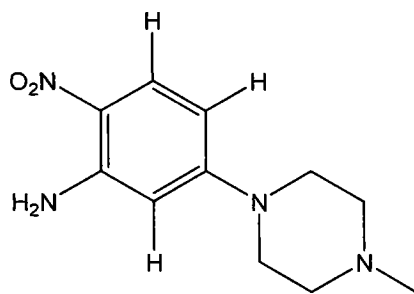
[0151] 在其它实施方案中,第二溶剂是有机溶剂如庚烷。在将第二溶剂加入混合物之前可以将反应混合物冷却至不小于初始温度的 70% 的第二温度(例如,约 70°C 至约 85°C)。将含有第二溶剂的反应混合物冷却至第三温度(例如,约 15°C 至约 25°C),以形成式 VIH 化合物的浆液。在冷却过程中可以加入第二体积的第二溶剂,以帮助形成式 VIH 化合物的晶体。同上,将反应混合物进一步冷却至例如约 15 至约 25°C 的温度,以形成 VIH 的晶体。通过例如过滤可以收集化合物 VIH 的晶体并用水洗涤。有利的但不必需的是在用水洗涤之前晶体基本不含乙醇,以避免产生难以处理的细颗粒。用水洗涤之后,可以任选地将晶体再用有机溶剂如庚烷洗涤,随后干燥。干燥可以在加热或不加热到环境温度以上的情况下在真空中进行。在一些实施方案中式 VIH 化合物具有等于或大于 90% 的纯度,在其它实施方案中具有等于或大于 95% 的纯度,在另外的其它实施方案中具有等于或大于 99% 的纯度。

[0152] 在一些实施方案中,合成式 VIH 化合物的改进方法在包含基于溶剂的量而言大于约 50% 体积的水的溶剂中进行和/或在包含在大气压力下沸点大于约 100°C 的有机溶剂组分的溶剂中反应。尽管可以通过使 1-甲基哌嗪与 5-卤代-2-硝基苯胺在乙醇中反应来容易地合成式 VIH 化合物,但是已经发现当这些反应在水中或在包含沸点约 100°C 或更高的有机溶剂组分的溶剂中进行时,反应时间被显著缩短且获得良好的产率。例如,当反应在含有浓度为约 0 至约 5M 的盐如 NaCl(正如对本领域技术人员显而易见的那样,可以使用其它盐如 KCl)的水溶液中进行时,反应通常在约 5 至约 6 小时内完全(用 HPLC 测定),相比之下,当于 97°C 下在乙醇中进行反应时,需要 36-40 小时反应完全。通过在水中或在盐的水溶液中进行反应获得的该提高的时间效率在生产过程中提供显著的经济益处。当反应在约 100°C 至约 110°C 下在 NaCl 水溶液中进行时,产物化合物被以 94% 的产率分离出来,HPLC 测定显示纯度为 99.4%。这可以与当在乙醇中进行反应时的 90-100% 的产率相媲美。

[0153] 除了缩短的反应时间之外,当使用本发明的改进方法生成 VIH 时,通常反应的后处理更简单。例如,当于约 100°C 至约 110°C 在盐的水溶液中进行合成时,后处理通常包括于约 90°C 至约 105°C 向反应混合物中加入水,诱导产物结晶。通常在该阶段观察到粒状晶体,其是合乎需要的,因为这对可滤过性和干燥时间有积极影响。在冷却至室温(约 20°C 至约 25°C)后,可以将所需的产物(VIH)过滤、洗涤并在真空干燥箱中干燥。当在包含沸点约 100°C 或更高的有机溶剂组分如乙二醇的溶剂中进行 1-甲基哌嗪与 5-氯-2-硝基苯胺的反应时,也获得了缩短的反应时间。当于约 100°C 至约 108°C 在水中反应时,通常在约 6 至约 7 小时内反应完全。当于约 120°C 至约 125°C 在乙二醇中进行反应时,通常在 4-5 小时内反应完全。在一些实施方案中,温度范围为约 95 至约 120°C。

[0154] 在一个方面,本发明提供了合成式 VIH 化合物的方法:

[0155]



VIIH

[0156] 该方法包括：在第一反应混合物中，使1-甲基哌嗪与5-卤代-2-硝基苯胺在足以提供式VIIH化合物的内部温度下反应。在该方法的这类方面，1-甲基哌嗪与5-卤代-2-硝基苯胺在包含水的溶剂中反应。在一些实施方案中，5-卤代-2-硝基苯胺是5-氯-2-硝基苯胺，在其它实施方案中，是5-氟-2-硝基苯胺。

[0157] 在一些实施方案中，溶剂包含的水量为基于溶剂的量而言大于约50%体积。在其它这类实施方案中，溶剂包含的水量为基于溶剂的量而言大于约80%体积。在一些这类实施方案中，溶剂包含的水量为基于溶剂的量而言大于约90%体积。在另外的进一步的这类实施方案中，溶剂包含的水量为基于溶剂的量而言大于约98%体积。在另外的进一步的这类实施方案中，溶剂基本由水组成或者由水组成。在另外的其它这类实施方案中，溶剂基本由去离子水或蒸馏水组成或者由去离子水或蒸馏水组成。

[0158] 在一些实施方案中，溶剂是包含盐如NaCl的水溶液。在一些这类实施方案中，水溶液中盐的浓度为约1至约5M。在一些这类实施方案中，盐的浓度为约3至约4.5M，在其它实施方案中，为约3.5至约4.2M。

[0159] 在一些实施方案中，内部温度大于约95°C。在多种这类实施方案中，内部温度为约99°C至约115°C、约100°C至约110°C或约105°C至约110°C。在一些实施方案中，反应在大气压力下进行，而在其它实施方案中，反应在至多约2atm的压力下进行。

[0160] 在一些实施方案中，1-甲基哌嗪与5-卤代-2-硝基苯胺在内部温度下反应小于约20小时的反应时间。在一些这类实施方案中，反应时间小于约10小时。在一些这类实施方案中，反应时间小于约8小时。

[0161] 已经发现使用无机碱可减少推动反应生成产物所需的过量的1-甲基哌嗪的量。在一些实施的方法中使用无机碱比不使用无机碱的相同反应在更少的时间内产生高产率和高纯度的式VIIH化合物。因此，在一些实施方案中，所述方法包括使1-甲基哌嗪与5-卤代-2-硝基苯胺的混合物在溶剂中在足以提供式VIIH化合物的温度下反应，溶剂是包含盐和无机碱的水溶液。用在反应中的合适的无机碱包括碱金属和碱土金属的氢氧化物、碳酸盐和磷酸盐。举例性的碱包括但不限于NaOH、KOH、Ca(OH)₂、Mg(OH)₂、Na₂CO₃、K₂CO₃和K₃PO₄。

[0162] 利用这类无机碱的方法与上述利用仅含有盐的水的方法类似地进行，但是达到相同产率和产物纯度所使用的1-甲基哌嗪的量减少。因此，在一些实施方案中，1-甲基哌嗪与5-卤代-2-硝基苯胺的摩尔比为约1.5：1至约3：1或约2：1至约3：1。在一些实施方案中，水溶液中盐的浓度为约1至约5M，在其它实施方案中为约2至约5M，在另外的其它实施方案中为约3至约5M。

[0163] 在其它实施方案中，合成式VIIH化合物的方法包括再利用母液。这些方法包括：已经测定发现反应完全后收集母液，向母液中加入碱，向母液中再加入1-甲基哌嗪和5-卤

代-2-硝基苯胺,在足以提供式 VIH 化合物的温度下再进行反应。这导致起始材料的总量减少和所产生的废液总量减少。母液的再利用可以进行一次、两次、三次、四次或更多次,或者直至产物的产率下降。因此,在一些实施方案中,合成杂环化合物的方法包括:使 1-甲基哌嗪与 5-卤代-2-硝基苯胺在足以提供式 VIH 化合物的内部温度下在包含水的溶剂中反应,其中溶剂是包含盐的水溶液,得到第一反应混合物。在一些实施方案中,所述方法进一步包括对第一反应混合物进行足够冷却以沉淀出包含式 VIH 化合物的第一固体和过滤第一反应混合物以得到包含式 VIH 化合物的第一过滤固体和包含溶剂的第一滤液。在其它实施方案中,所述方法进一步包括在足以提供式 VIH 化合物的内部温度下向第一滤液中加入 1-甲基哌嗪、5-卤代-2-硝基苯胺和足以中和第一滤液中任何 HCl 的量的碱,得到第二反应混合物。在另外的其它实施方案中,所述方法进一步包括对第二反应混合物进行足够冷却以沉淀出包含式 VIH 化合物的第二固体和过滤第二反应混合物以得到包含式 VIH 化合物的第二过滤固体和包含溶剂的第二滤液。在其它这类实施方案中,所述方法进一步包括在足以提供式 VIH 化合物的内部温度下向第二滤液中加入 1-甲基哌嗪、5-卤代-2-硝基苯胺和足以中和第二滤液中任何 HCl 的量的碱,得到第三反应混合物。在另外的进一步的实施方案中,所述方法进一步包括对第三反应混合物进行足够冷却以沉淀出包含式 VIH 化合物的第三固体和过滤第三反应混合物以得到包含式 VIH 化合物的第三过滤固体和包含溶剂的第三滤液。在一些实施方案中,盐是 NaCl。在一些实施方案中,溶剂是饱和 NaCl 溶液。在一些实施方案中,碱是 NaOH 或 KOH。在一些实施方案中,内部温度为约 95°C 至约 120°C。在每个过滤步骤分离出式 VIH 化合物后,在一些实施方案中式 VIH 化合物具有等于或大于约 90% 的纯度,在其它实施方案中具有等于或大于约 95% 的纯度,在另外的其它实施方案中具有等于或大于 99% 的纯度。

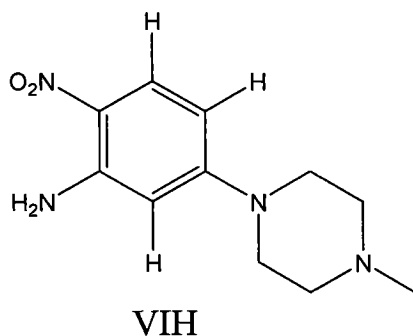
[0164] 在一些实施方案中,1-甲基哌嗪与 5-卤代-2-硝基苯胺的摩尔比在反应开始时为约 2 : 1 至约 10 : 1 或者甚至在反应开始时为约 0.5 : 1 至约 10 : 1 或约 1 : 1 至约 10 : 1。在一些这类实施方案中,1-甲基哌嗪与 5-卤代-2-硝基苯胺的摩尔比在反应开始时为约 3 : 1 至约 4.5 : 1。在另外的其它这类实施方案中,1-甲基哌嗪与 5-卤代-2-硝基苯胺的摩尔比在反应开始时为约 4 : 1 至约 4.3 : 1。

[0165] 在一些实施方案中,基于 5-卤代-2-硝基苯胺的量而言,式 VIH 化合物的产率大于 90%。在其它实施方案中,产率大于 93%。在另外的其它实施方案中,产率大于 96%。

[0166] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括将式 VIH 化合物的硝基还原为胺,生成式 IVA 化合物。一些这类实施方案进一步包括使式 IVA 化合物与式 V 或 VA 化合物反应,生成式 IIC 化合物、式 IID 化合物或其混合物,其中 R^{9A} 具有上文所述的含义。在一些实施方案中,R^{9A} 是乙基。在一些实施方案中,式 IIC、IID 化合物或其混合物与式 IA 化合物反应,得到式 IIIB 化合物或其互变异构体。一些这类实施方案进一步包括使式 IIIB 化合物或其互变异构体与酸反应,得到式 IIIB 化合物或其互变异构体的盐。在一些这类实施方案中,酸是乳酸,盐是所述化合物或互变异构体的乳酸盐。

[0167] 在另一方面,本发明提供了合成式 VIH 化合物的方法:

[0168]



[0169] 该方法包括使1-甲基哌嗪与5-卤代-2-硝基苯胺在足以提供式VIIH化合物的内部温度下反应。1-甲基哌嗪与5-卤代-2-硝基苯胺在包含在大气压力下沸点大于100℃的有机溶剂组分的溶剂中反应。在一些实施方案中,5-卤代-2-硝基苯胺是5-氯-2-硝基苯胺,在其它实施方案中,是5-氟-2-硝基苯胺。

[0170] 在一些实施方案中,溶剂是式HO-(CH₂)_q-OH或HO-CH₂CH₂OCH₂CH₂-OH的化合物,其中q选自2、3或4。在一些这类实施方案中,溶剂包含丙二醇或乙二醇。在另外的进一步的这类实施方案中,溶剂基本由丙二醇或乙二醇组成或者由丙二醇或乙二醇组成。在另外的进一步的这类实施方案中,溶剂基本由乙二醇组成或者由乙二醇组成。

[0171] 在一些实施方案中,内部温度大于约95℃。在多种这类实施方案中,内部温度为约99℃至约130℃、约115℃至约130℃或约120℃至约125℃。在一些实施方案中,反应在大气压力下进行,而在其它实施方案中,反应在至多约2atm的压力下进行。

[0172] 在一些实施方案中,1-甲基哌嗪与5-卤代-2-硝基苯胺在内部温度下反应小于20小时的反应时间。在一些这类实施方案中,反应时间小于10小时。在一些这类实施方案中,反应时间小于8小时。在另外的其它实施方案中,反应时间为3-6小时,在一些实施方案中,为4-5小时。

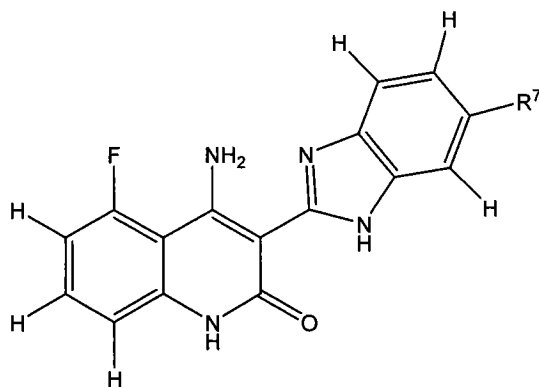
[0173] 在一些实施方案中,1-甲基哌嗪与5-卤代-2-硝基苯胺的摩尔比在反应开始时为约0.5:1至约10:1、约1:1至约10:1或约2:1至约10:1。在一些这类实施方案中,1-甲基哌嗪与5-卤代-2-硝基苯胺的摩尔比在反应开始时为约3:1至约4.5:1。在另外的其它这类实施方案中,1-甲基哌嗪与5-卤代-2-硝基苯胺的摩尔比在反应开始时为约4:1至约4.3:1。

[0174] 在一些实施方案中,基于5-卤代-2-硝基苯胺的量而言,式VIIH化合物的产率大于90%。在其它实施方案中,产率大于92%。在另外的其它实施方案中,产率大于96%。

[0175] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括将式VIIH化合物的硝基还原为胺,生成式IVA化合物。一些这类实施方案进一步包括使式IVA化合物与式V或VA化合物反应,生成式IIC化合物、式IID化合物或其混合物,其中R^{9A}具有上文所述的含义。在一些实施方案中,R^{9A}是乙基。在一些实施方案中,使式IIC、IID化合物或其混合物与式IA化合物反应,得到式IIIB化合物或其互变异构体。一些这类实施方案进一步包括使式IIIB化合物或其互变异构体与酸反应,得到式IIIB化合物或其互变异构体。在一些这类实施方案中,酸是乳酸,盐是所述化合物或互变异构体的乳酸盐。

[0176] 在一些实施方案中,取代的或未取代的4-氨基-3-苯并咪唑基喹啉酮化合物是具有式IIIA的化合物、是具有式IIIA的化合物的互变异构体、是具有式IIIA的化合物的盐或具有式IIIA的化合物的互变异构体的盐,R⁷是取代的或未取代的杂环基

[0177]

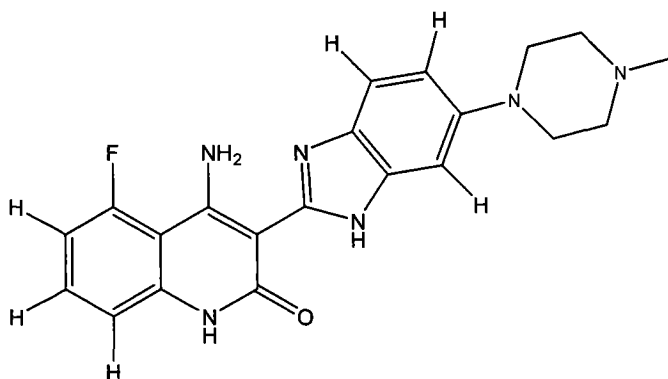


IIIA

[0178] 在一些这类实施方案中， R^7 是选自取代的或未取代的哌啶基、哌嗪基或吗啉基的取代的或未取代的杂环基。在一些这类实施方案中， R^7 是取代的或未取代的 N-烷基哌嗪基如 N-甲基哌嗪基、N-乙基哌嗪基或 N-丙基哌嗪基。

[0179] 在一些实施方案中，取代的或未取代的 4-氨基-3-苯并咪唑基喹啉酮化合物是具有式 IIIB 的化合物、是具有式 IIIB 的化合物的互变异构体、是具有式 IIIB 的化合物的盐或具有式 IIIB 的化合物的互变异构体的盐

[0180]

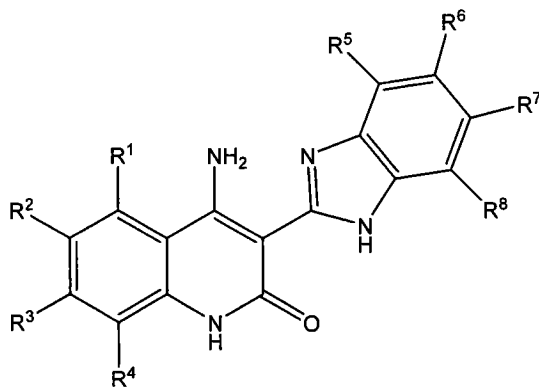


IIIB

[0181] 在一些实施方案中，所述方法进一步包括使取代的或未取代的 4-氨基-3-苯并咪唑基喹啉酮化合物或该化合物的互变异构体与乳酸反应，其中得到 4-氨基-3-苯并咪唑基喹啉酮化合物或互变异构体的乳酸盐。在一些这类实施方案中，使具有式 IIIB 的化合物或其互变异构体与乳酸反应，生成该化合物或互变异构体的乳酸盐。在一些这类实施方案中，使该化合物或互变异构体与 D, L-乳酸在水和乙醇中反应，生成结晶性固体形式的单乳酸盐。

[0182] 在第一化合物与第二化合物的反应中使用碱的钠或钾盐例如但不限于 NaHMDS、KHMDS、叔丁醇钠或叔丁醇钾而不是锂盐如 LiHMDS 提供了生成包含降低的量的锂的组合物的方法，在一些实施方案中所述组合物可不包含任何锂。此外，使用碱如叔丁醇钾导致苯并咪唑基喹啉酮化合物的产率增加。因而，在一些实施方案中，本发明提供了包含具有式 III 的苯并咪唑基喹啉酮化合物、苯并咪唑基喹啉酮化合物的互变异构体、苯并咪唑基喹啉酮化合物的盐、苯并咪唑基喹啉酮化合物的互变异构体的盐或其混合物的组合物，其中苯并咪唑基喹啉酮化合物是具有式 III 的化合物，

[0183]



III

[0184] 其中：

[0185] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，独立地选自 H、Cl、Br、F、I、 $-OR^{10}$ 基团、 $-NR^{11}R^{12}$ 基团、取代的或未取代的伯、仲或叔烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的杂环基烷基；

[0186] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 可以相同或不同，独立地选自 H、Cl、Br、F、I、 $-OR^{13}$ 基团、 $-NR^{14}R^{15}$ 基团、 $-SR^{16}$ 基团、取代的或未取代的伯、仲或叔烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的杂环基烷基、取代的或未取代的烷氧基烷基、取代的或未取代的芳基氧基烷基或者取代的或未取代的杂环基氧基烷基；

[0187] R^{10} 和 R^{13} 可以相同或不同，独立地选自取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的杂环基烷基、取代的或未取代的烷氧基烷基、取代的或未取代的芳基氧基烷基或者取代的或未取代的杂环基氧基烷基；

[0188] R^{11} 和 R^{14} 可以相同或不同，独立地选自取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂环基；

[0189] R^{12} 和 R^{15} 可以相同或不同，独立地选自取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂环基；且

[0190] R^{16} 选自取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂环基；此外，其中

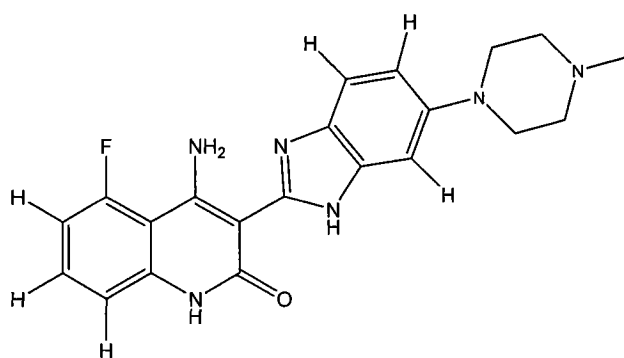
[0191] 基于组合物中苯并咪唑基喹啉酮化合物的重量而言，组合物中锂的量小于 1% 重量。

[0192] 在本文所提供的组合物的一些实施方案中，组合物中锂的量基于组合物中苯并咪唑基喹啉酮化合物、苯并咪唑基喹啉酮化合物的互变异构体、苯并咪唑基喹啉酮化合物的盐、苯并咪唑基化合物的互变异构体的盐或其混合物的重量而言小于 0.5%、小于 0.1%、小于 0.05%、小于 0.01%、小于 0.005% 或小于 0.001% 重量。在本文提供的组合物的一些这类实施方案中，组合物中完全不存在锂。在一些实施方案中，组合物具有基于苯并咪唑基喹啉酮化合物的重量而言小于 1%、小于 0.05% 或小于 0.01% 的流程 1 中所示的未环化的中间体。

[0193] 在本文所提供的组合物的一些实施方案中，具有式 III 的苯并咪唑基喹啉酮化合

物是具有式 IIIB 的化合物

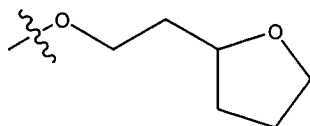
[0194]



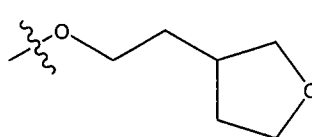
IIIB

[0195] 在包括杂环基的各种基团中,杂环基可以以各种方式连接。例如,在其中 q 选自 0、1、2、3 或 4 的 $-OCH_2(CH_2)_q$ (杂环基) 中,杂环基可以通过各环成员与 $-OCH_2(CH_2)_q$ (杂环基) 的 $-OCH_2(CH_2)_q$ 基团的亚甲基碳键合。作为非限制性实例,在 q 是 1 且杂环基是四氢呋喃的情况下,该基团可以用式 $-OCH_2CH_2$ (四氢呋喃基) 表示,其相当于下列两种结构:

[0196]



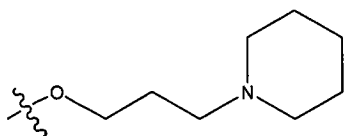
VIII



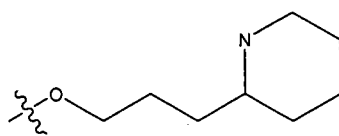
IX

[0197] 其中结构 VIII 代表可被称为 $-OCH_2CH_2$ (2-四氢呋喃基) 的基团,结构 IX 代表可被称为 $-OCH_2CH_2$ (3-四氢呋喃基) 的基团。当杂环基是含 N 杂环例如但不限于哌啶、哌嗪、吗啉或吡咯烷时,杂环可通过环碳原子或通过含 N 杂环的环中的氮原子与亚甲基碳键合。这二者均是优选的。对于 $-OCH_2(CH_2)_q$ (杂环基) 而言,在杂环基是哌啶且 q 是 2 的情况下,下列结构是可能的和优选的:

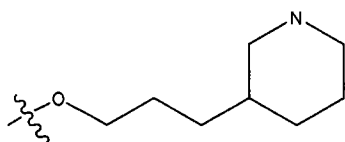
[0198]



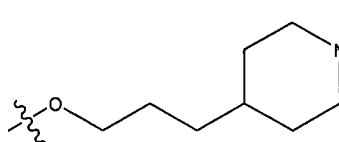
X



XI



XII

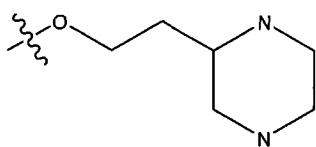


XIII

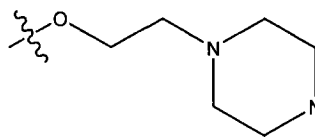
[0199] 结构 X 是基团 $-O(CH_2)_3$ (N-哌啶基) 或 $-O(CH_2)_3$ (1-哌啶基) 的实例。结构 XI 是基团 $-O(CH_2)_3$ (2-哌啶基) 的实例。结构 XII 是基团 $-O(CH_2)_3$ (3-哌啶基) 的实例。结构 XIII 是基团 $-O(CH_2)_3$ (4-哌啶基) 的实例。对于基团 $-OCH_2(CH_2)_q$ (杂环基) 而言,在杂环基

是哌嗪且 q 是 1 的情况下, 下列结构是可能的和优选的:

[0200]



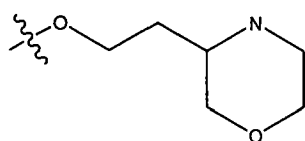
XIV



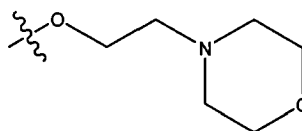
XV

[0201] 结构 XIV 是基团 $-O(CH_2)_2(2\text{-哌嗪基})$ 的实例, 结构 XV 是基团 $-O(CH_2)_2(1\text{-哌嗪基})$ 或 $-O(CH_2)_2(N\text{-哌嗪基})$ 的实例。对于基团 $-OCH_2(CH_2)_q(\text{杂环基})$ 而言, 在杂环基是吗啉且 q 是 1 的情况下, 下列结构是可能的和优选的:

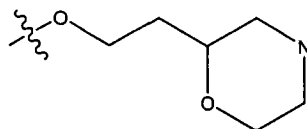
[0202]



XVI



XVII



XVIII

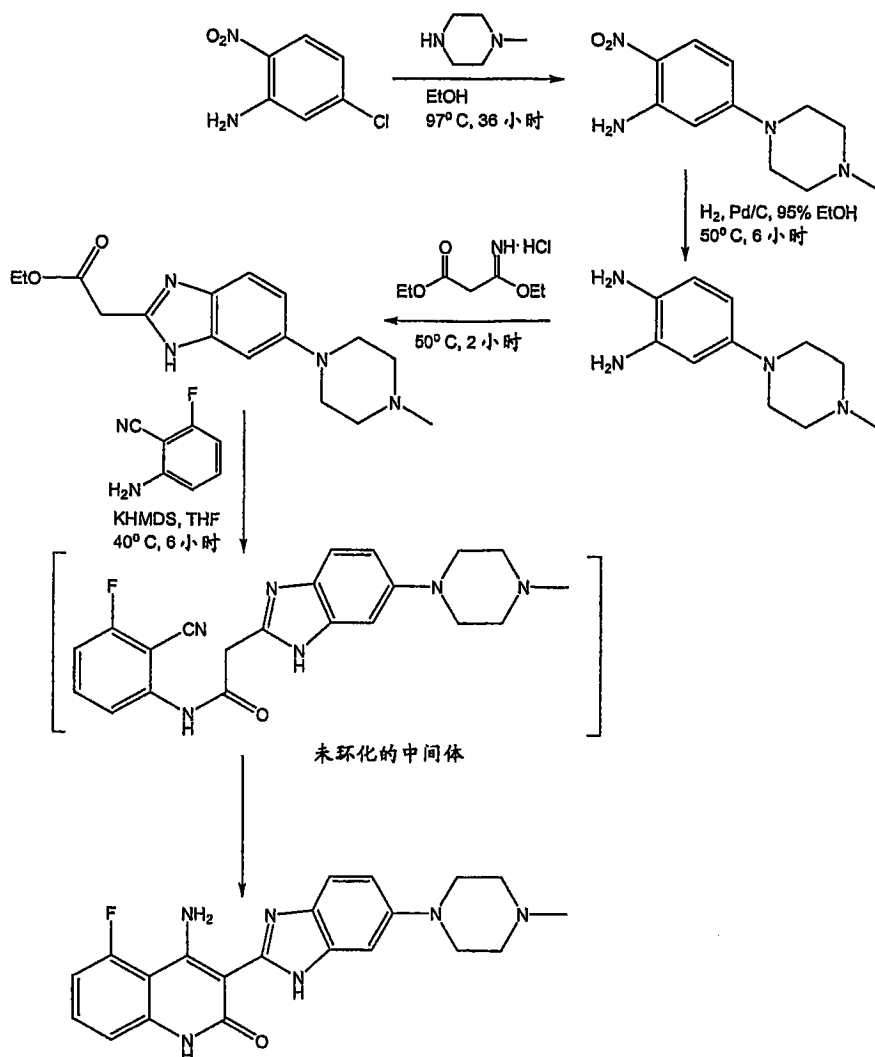
[0203] 结构 XVI 是基团 $-O(CH_2)_2(3\text{-吗啉基})$ 的实例, 结构 XVII 是基团 $-O(CH_2)_2(4\text{-吗啉基})$ 或 $-O(CH_2)_2(N\text{-吗啉基})$ 的实例, 结构 XVIII 是基团 $-O(CH_2)_2(2\text{-吗啉基})$ 的实例。可观察到在基团是吡咯烷且 q 是 1 的情况下, 可获得的结构包括 $-O(CH_2)_2(1\text{-吡咯烷基})$ 或 $-O(CH_2)_2(N\text{-吡咯烷基})$ 、 $-O(CH_2)_2(2\text{-吡咯烷基})$ 和 $-O(CH_2)_2(3\text{-吡咯烷基})$ 。

[0204] 流程 1 描述了合成苯并咪唑基喹啉酮化合物的一个举例性的合成路径, 不应将其解释为以任何方式限制本发明。如下所示, 认为第一化合物与第二化合物的反应经由未环化的中间体进行。但是, 这应被理解为不以 任何方式限制本发明。已经发现中间体环化产生的所得的具有式 III 的化合物的钾盐具有降低的溶解度, 导致产物从反应中沉淀出来。这是令人惊奇的和出乎意料的, 因为当使用锂盐如 LiHMDS 而不是钾盐如 KHMDS 时, 没有观察到沉淀。使用钾盐而非锂盐以大大提高的产率提供具有式 III 的化合物如具有式 IIIB 的化合物, 如流程 1 中所示, 尤其是当使用碱如钾烷氧化物如叔丁醇钾时。还发现当反应用含有低水含量的溶剂和反应物进行时, 第一化合物与第二化合物的反应提供显著更高产率的具有式 III 的化合物。例如, 当如本文所述将第二化合物进行干燥如通过用无水乙醇进行共沸蒸发或者在反应容器中通过重复加入 THF、然后进行蒸馏来干燥时, 发现产率显著提高。当降低温度和相对于具有式 VI 的化合物而言增加具有式 HR^7 的化合物的量时, 由 N -烷基哌嗪如 N -甲基哌嗪与具有式 VII 的化合物的反应生成的具有式 VI 的化合物如具有式 VIII 的化合物的产率增加。将反应温度降低并在按比例增加 (scale up) 过程中用乙醇稀释反应。例如, 当反应在 90°C 至 100°C 的温度下进行且相对于具有式 VI 的化合物如 5-氯-2-硝基苯胺的量而言存在量为大于 2.5 当量的具有式 HR^7 的化合物如 N -甲基哌嗪时, 获得了良好的产率。在一些这类实施方案中, 具有式 HR^7 的化合物存在的量相对于具有

式 VI 的化合物的量而言大于 2.8、大于 2.9、大于 3.0 或为 2.5 至 5 当量。

[0205] 流程 1

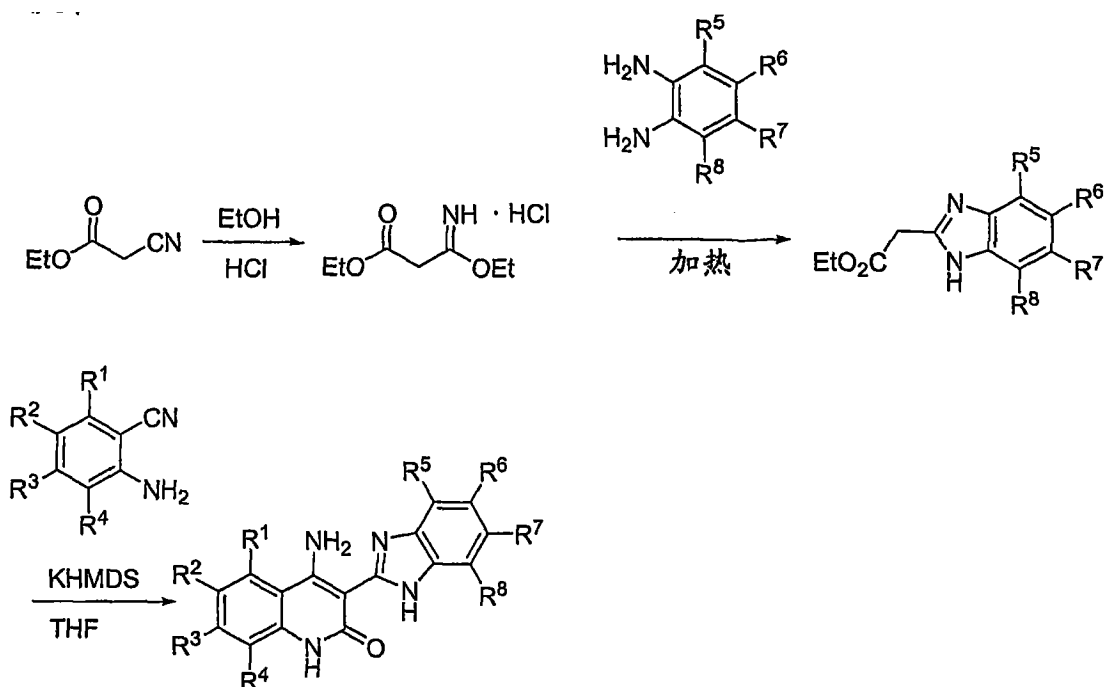
[0206]



[0207] 流程 2 描述了合成具有式 VA 的化合物的方法,给出了本发明的方法的一般应用。本领域技术人员应当理解的是,选择取代的或未取代的二氨基苯和取代的或未取代的氨基苯甲腈使得可合成种类繁多的具有式 III 的化合物。本领域技术人员还应清楚的是,对于最后的环化反应而言,某些基团可能需要使用标准保护基进行保护。该非常多用的合成路径使得可通过高度集合的且有效的合成路径来容易地制备许多具有式 III 的化合物。

[0208] 流程 2

[0209]



[0210] 可通过参考下列实施例而更容易地理解由此一般性描述的本发明,这些实施例以举例说明的方式提供,不用于限制本发明。对于所有目的而言,将包括文献中的实施例在内的下列文献在此引入作为参考,如同将它们全部在本文中完整列出一样:美国专利 No. 6,605,617;于2003年8月19日提交的美国专利公开物 No. 2004/0092535;于2002年8月23日提交的美国临时申请 No. 60/405,729;于2002年11月13日提交的美国临时申请 No. 60/426,107;于2002年11月13日提交的美国临时申请 No. 60/426,226;于2002年11月13日提交的美国临时申请 No. 60/426,282;于2002年11月21日提交的美国临时申请 No. 60/428,210;于2003年4月3日提交的美国临时申请 No. 60/460,327;于2003年4月3日提交的美国临时申请 No. 60/460,493;于2003年6月16日提交的美国临时申请 No. 60/478,916;于2003年7月1日提交的美国临时申请 No. 60/484,048;和于2003年11月7日提交的美国临时申请 No. 60/517,915。

[0211] 实施例

[0212] 在实施例中使用了下列缩写:

[0213] EtOH: 乙醇

[0214] IPA: 异丙醇;2-丙醇

[0215] H₂O: 水

[0216] HCl: 盐酸

[0217] HPLC: 高效液相色谱法

[0218] NMR: 核磁共振

[0219] KHMDS: 双(三甲基硅烷基)氨基钾

[0220] LiHMDS: 双(三甲基硅烷基)氨基锂

[0221] NaHMDS: 双(三甲基硅烷基)氨基钠

[0222] NaOH: 氢氧化钠

[0223] N₂: 氮

[0224] TBME: 叔丁基甲基醚

[0225] THF：四氢呋喃

[0226] 实施例化合物的命名是用可从 Advanced Chemistry Development, Inc. 获得的 ACD Name 5.07 版软件 (2001 年 11 月 14 日)、可从 ChemInnovationSoftware, Inc. 获得的 ChemInnovation NamExpert+Nomenclator™ 商标软件和可从 CambridgeSoft Corporation (Cambridge, MA) 获得的 ChemOffice ® Ultra 软件包 7.0 版中可获得的 AutoNom 2.2 版提供的。一些化合物和起始材料是用标准 IUPAC 命名法命名的。

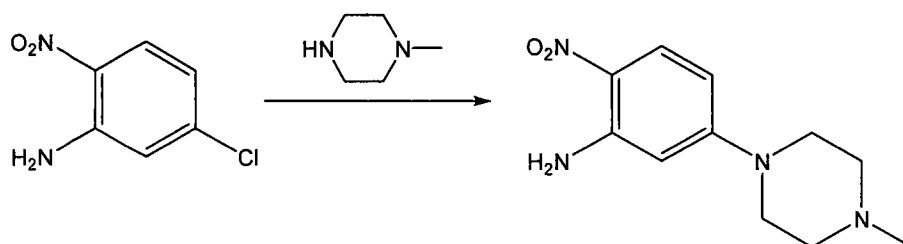
[0227] 各种起始材料可以是商业来源获得的和用本领域技术人员已知的方法制备的。

[0228] 实施例 1

[0229] 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺的合成

[0230] 操作 A

[0231]



[0232] 将 5-氯-2-硝基苯胺 (500g, 2.898mol) 和 1-甲基哌嗪 (871g, 8.693mol) 放入一个配有冷凝器的 2000mL 烧瓶中, 用 N₂ 净化。将烧瓶放入 100℃ 的油浴中并进行加热, 直至 HPLC 测定显示 5-氯-2-硝基苯胺反应完全 (通常过夜)。在 HPLC 确证 5-氯-2-硝基苯胺消失后, 在机械搅拌下, 将反应混合物直接倒入 (仍然是温热的) 2500mL 室温的水中。将所得的混合物进行搅拌, 直至其达到室温, 然后将其过滤。将由此获得的黄色固体加入 1000mL 水中并搅拌 30 分钟。过滤所得的混合物, 将所得的固体用 TBME (500mL, 2×) 洗涤, 然后使用橡皮障 (rubber dam) 真空干燥 1 小时。将所得的固体转移到干燥盘中并在真空干燥箱中于 50℃ 干燥至恒重, 得到 670g (97.8%) 标题化合物, 为黄色粉末。

[0233] 操作 B

[0234] 将 5-氯-2-硝基苯胺 (308.2g, 1.79mol) 加入一个配有顶置式搅拌器 (overhead stirrer)、冷凝器、气体入口、加料漏斗和温度计探针的 4-颈 5000mL 圆底烧瓶中。然后用 N₂ 净化该烧瓶。在搅拌下, 向反应烧瓶中加入 1-甲基哌嗪 (758.1g, 840mL, 7.57mol) 和 200proof 乙醇 (508mL)。再次用 N₂ 净化烧瓶, 将反应保持在 N₂ 下。将烧瓶在加热套中加热至内部温度为 97℃ (+/-5℃) 并保持在该温度下, 直至 HPLC 测定显示反应完全 (通常约 40 小时)。反应完全后, 停止加热, 在搅拌下将反应冷却至内部温度为约 20℃ 至 25℃, 将反应搅拌 2-3 小时。除非已经出现沉淀, 否则向反应混合物中加入 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺的晶种 (0.20g, 0.85mmol)。历经约 1 小时的时间向搅拌着的反应混合物中加入水 (2,450mL), 同时将内部温度维持在约 20℃ 至 30℃ 的温度。完全加入水后, 将所得的混合物在 20℃ 至 30℃ 的温度下搅拌约 1 小时。然后过滤所得的混合物, 将烧瓶和滤饼用水 (3×2.56L) 洗涤。将金黄色的固体产物在真空干燥箱中于约 50℃ 真空干燥至恒重 416g (产率 98.6%)。

[0235] 操作 C

[0236] 将 5-氯-2-硝基苯胺 (401g, 2.32mol) 加入一个配有顶置式搅拌器、冷凝器、气体

入口、加料漏斗和温度计探针的 4-颈 12L 圆底烧瓶中。然后用 N₂ 净化该烧瓶。在搅拌下向反应烧瓶中加入 1-甲基哌嗪 (977g, 1.08L, 9.75mol) 和 100% 乙醇 (650mL)。再次用 N₂ 净化烧瓶并将反应维持在 N₂ 下。将烧瓶在加热套中加热至内部温度为 97°C (+/-5°C) 并维持在该温度下, 直至 HPLC 测定显示反应完全 (通常约 40 小时)。反应完全后, 停止加热, 在搅拌下将反应冷却至内部温度为约 80°C, 历经 1 小时的时间经加料漏斗向混合物中加入水 (3.15L), 同时将内部温度维持在 82°C (+/-3°C)。完全加入水后, 停止加热, 历经不小于 4 小时的时间使反应混合物冷却至内部温度为 20-25°C。然后将反应混合物在 20-30°C 的内部温度下搅拌另外 1 小时。然后过滤所得的混合物, 将滤饼用水 (1×1L)、50% 乙醇 (1×1L) 和 95% 乙醇 (1×1L) 洗涤。将金黄色固体产物放入干燥盘中并在真空干燥箱中于约 50°C 真空干燥至恒重 546g (产率 99%)。

[0237] 操作 D

[0238] 将 5-氯-2-硝基苯胺 (200.0g, 1.16mol) 加入一个配有顶置式搅拌器、冷凝器、气体入口、加料漏斗和温度计探针的 3-颈 3000mL 圆底烧瓶中。然后用 N₂ 净化该圆底烧瓶。向一个 1000mL Erlenmeyer 烧瓶中加入 1-甲基哌嗪 (550g, 552mL, 4.98mol) 和去离子水 (330mL)。在平稳气流中历经约 5 分钟的时间向圆底烧瓶中加入 1-甲基哌嗪的水溶液 (~880mL)。再次用 N₂ 净化该烧瓶并将反应维持在 N₂ 下。将烧瓶在约 800rpm 下进行搅拌, 在加热套中加热至内部温度为 110°C (+/-5°C) 并维持在该温度, 直至 HPLC 测定显示反应完全 (通常约 7 小时)。向 Erlenmeyer 烧瓶中加入去离子水 (170mL) 和异丙醇 (500mL)。停止对反应混合物进行加热, 然后在平稳气流中向反应混合物中加入含水异丙醇混合物。这导致反应混合物温度降低至内部温度为约 66.5°C。反应混合物结晶, 将其在搅拌下保持在 40-50°C 的温度下过夜。然后过滤所得的混合物, 在约 15-20°C 下将烧瓶和滤饼用异丙醇水溶液洗涤两次 (3 : 1 水 : 异丙醇 ; 2×400mL)。将橙色固体产物在真空干燥箱中于约 50°C 真空干燥至恒重 267.3g (产率 97.6%)。

[0239] 操作 E

[0240] 将 5-氯-2-硝基苯胺 (150.0g, 0.87mol) 加入一个配有顶置式搅拌器、冷凝器、气体入口、加料漏斗和温度计探针的 4-颈 3000mL 圆底烧瓶中。然后用 N₂ 净化该圆底烧瓶。向一个 500mL Erlenmeyer 烧瓶中加入氯化钠 (57.87g) 和去离子水 (250mL)。在平稳气流中向圆底烧瓶中加入所得的 4M 的氯化钠溶液。在平稳气流中历经约 20 秒的时间向圆底烧瓶中加入 1-甲基哌嗪 (348g, 386mL, 3.48mol)。再次用 N₂ 净化烧瓶并将反应维持在 N₂ 下。将烧瓶在加热套中加热至内部温度为 110°C (+/-5°C) 并维持在该温度下, 直至 HPLC 测定显示反应完全 (通常约 5-6 小时)。向反应混合物中滴加去离子水 (500mL), 同时维持内部温度为 108-110°C。将所得的浆液搅拌约 30 分钟。停止对反应混合物进行加热, 历经约 1 分钟的时间向反应混合物中加入另外 500mL 水, 将反应混合物冷却至约 22°C。然后过滤所得的混合物, 将烧瓶和滤饼用水 (750mL) 和用乙醇水溶液 (1 : 1 水 : 乙醇 ; 750mL) 洗涤。将固体产物在真空干燥箱中于约 50°C 真空干燥至恒重 192.8g (产率 93.9%)。

[0241] 操作 F

[0242] 将 5-氯-2-硝基苯胺 (100.0g, 0.58mol) 加入一个配有顶置式搅拌器、冷凝器、气体入口、加料漏斗和温度计探针的 3-颈 2000mL 圆底烧瓶中。然后用 N₂ 净化该圆底烧瓶。向该圆底烧瓶中加入乙二醇 (100mL) 并将混合物在 N₂ 下进行搅拌。然后向圆底烧瓶中加入

1- 甲基哌嗪 (232g, 257mL, 2.32mol)。再次用 N₂ 净化烧瓶, 将反应维持在 N₂ 下。将烧瓶在加热套中加热至内部温度为 122°C (+/-5°C) 并维持在该温度下, 直至 HPLC 测定显示反应完全 (通常约 4-5 小时)。停止对反应混合物进行加热, 历经约 6 分钟的时间向反应混合物中加入水 (800mL)。将所得的浆液加热至内部温度为约 103°C 并搅拌约 30 分钟。然后在搅拌下将浆液冷却至内部温度为 20-25°C 过夜 (~ 14 小时)。然后过滤所得的混合物, 将烧瓶和滤饼用水 (2×500mL) 洗涤两次, 用乙醇水溶液 (1 : 1 水 : 乙醇; 500mL) 洗涤一次。将所得固体产物在真空干燥箱中于约 50°C 真空干燥至恒重 126.9g (产率 92.7%)。

[0243] 操作 G

[0244] 给一个 1-L 的 4- 颈圆底烧瓶装配加热套、顶置式搅拌器、冷凝器、氮气入口和热电偶。向烧瓶中加入 5- 氯 -2- 硝基苯胺 (150g, 869mmol, 1 当量)、1- 甲基哌嗪 (348mL, 386g, 3.48mol, 4 当量) 和 4M NaCl 水溶液 (247mL)。将烧瓶的内容物进行搅拌并用 N₂ 净化至少 15 分钟。然后对反应器进行加热, 直至内部温度达到 110-112°C。将内容物搅拌 7-8 小时, 直至 HPLC 测定显示反应完全。反应完全后, 历经 2 小时将反应混合物冷却至 20°C 以便以浆液的形式沉淀出产物, 继续搅拌另外 16 小时。真空过滤固体, 将母液收集在原来的反应容器中。将固体在过滤器上用 H₂O (2×250mL) 洗涤, 然后浸泡在庚烷 (200mL) 中 0.5 小时。再次真空过滤浆液, 真空干燥 (50°C, 30in. Hg), 得到 5-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) -2- 硝基苯胺 (197.8g, 产率 96.3%)。用 ¹H NMR 未检测到残余的 N- 甲基哌嗪。

[0245] 将反应的母液进行再利用: 向母液中加入 NaOH 片状物 (34.9g, 869mmol, 1 当量), 然后进行搅拌, 直至 NaOH 溶解。向容器中加入 1- 甲基哌嗪 (96.5mL, 869mmol, 1 当量) 和 5- 氯 -2- 硝基苯胺 (150g, 869mmol)。如上所述重复进行净化、然后加热至反应完全、冷却、过滤和用庚烷洗涤, 得到 5-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) -2- 硝基苯胺 (203.2g, 产率 98.9%)。用 ¹H NMR 未检测到残余的 N- 甲基哌嗪。

[0246] 按照以上操作将母液进行再利用, 得到 5-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) -2- 硝基苯胺 (203.43g, 产率 99.0%)。用 ¹H NMR 检测到小于 1% 的残余的 N- 甲基哌嗪。

[0247] 操作 H

[0248] 给在加热套中的一个 4- 颈 5-L 圆底烧瓶装配顶置式搅拌器、冷凝器、N₂ 入口和热电偶。向烧瓶中加入 5- 氯 -2- 硝基苯胺 (365.3g, 2.11mol) 和 1- 甲基哌嗪 (848.6g, 8.46mol, 4 当量) 以及 200-proof EtOH (595mL)。将该混合物进行搅拌并用 N₂ 净化不小于 15 分钟。然后在搅拌下对反应混合物进行加热, 直至内部温度达到 97°C ± 5°C。继续进行搅拌, 同时维持 97°C ± 5°C 的温度, 直至 HPLC 测定显示反应完全 (约 41 小时)。在另一个容器中将去离子 H₂O (1900mL) 预加热至约 90°C。将反应混合物冷却至 90°C, 历经 2-3 分钟将预加热的 H₂O (1900mL) 转移到反应容器中。然后历经 4 小时将整个反应混合物冷却至 25°C。当温度达到约 80°C 时, 产物以薄浆液的形式沉淀出来, 当混悬液冷却时该薄浆液继续变稠。然后通过布氏漏斗上真空过滤收集粗产物。将残余固体从反应容器中转移到过滤器上, 对母液进行再利用。将粗产物用新鲜的去离子 H₂O (2×900mL) 洗涤。将产物真空干燥 (80°C, 28-30in. Hg), 直至达到恒重 (约 21 小时)。收集产物, 产率 94.1% (471g)。用 ¹H NMR 未检测到残余的 N- 甲基哌嗪。

[0249] 操作 I

[0250] 给在加热套中的一个 4- 颈的 5-L 圆底烧瓶装配顶置式搅拌器、冷凝器、组合气

体入口 / 热电偶 (经 Claissen 接头) 和加料漏斗。向反应器中加入 5-氯-2-硝基苯胺 (500g, 2.90mol) 并用 N₂ 净化, 然后向反应器中加入 1-甲基哌嗪 (1160g, 1.28L, 11.58mol) 和 200proof EtOH(811mL)。将混合物进行搅拌, 继续进行 N₂ 净化达不小于 15 分钟。将反应混合物加热至 97°C ± 5°C。继续搅拌, 将温度保持在 97°C ± 5°C, 直至 HPLC 测定显示反应完全 (约 40 小时)。

[0251] 然后将反应混合物冷却至 75-80°C, 历经 5-10 分钟加入庚烷 (375mL)。加入庚烷后, 将反应混合物冷却至 65°C ± 3°C 以沉淀出固体。(如果没有出现沉淀, 可以用 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺向溶液中引入晶种并放置 20-30 分钟。可以加入另外的庚烷 (125mL) 以帮助进行沉淀)。将反应混合物冷却至 65°C 后, 历经 30-45 分钟向浆液中加入另外的庚烷 (1.63L), 同时 将温度维持在 65°C ± 3°C。加入庚烷后, 历经 1 小时将浆液冷却至 17-22°C 并在该温度下保持不小于 1 小时。在 3L 的粗-烧结真空漏斗 (coarse-fritted vacuum funnel) 上过过滤产物。从反应容器中转移出残余固体, 对母液进行再利用。向漏斗中加入去离子 H₂O (2.00L) 并在漏斗中放置不小于 5 分钟。然后通过真空过滤除去水。将固体在过滤器上用新鲜的去离子 H₂O (2×1.1L) 洗涤。向漏斗中加入庚烷 (1.5L), 使其渗透滤饼达不小于 30 分钟, 之后应用真空以除去庚烷。将产物真空干燥 (75-80°C, 28-30in. Hg), 直至达到恒重。以 92.9% 的产率得到 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺 (636g)。用 ¹H NMR 未检测到残余的 N-甲基哌嗪。

[0252] 操作 J

[0253] 向一个 4-打兰小瓶中加入 5-氯-2-硝基苯胺 (0.5g, 2.90mmol, 1 当量)、NaOH (0.229g, 5.71mmol, 1.98 当量)、4M NaCl (0.82mL, aq.) 和 1-甲基哌嗪 (0.643g, 0.71mL, 5.79mmol, 2 当量)。将该混合物在热板上加热至 105°C 达 22 小时。向混合物中加入去离子 H₂O (6mL), 将其冷却至室温, 在布氏漏斗上收集沉淀。然后将沉淀用去离子 H₂O (5mL) 和庚烷 (5mL) 洗涤。在真空干燥箱中干燥 (80°C, 30in. Hg) 过夜后, 收集产物 (0.624g, 91.1%)。根据 HPLC 分析, 样品纯度为 99.6%。

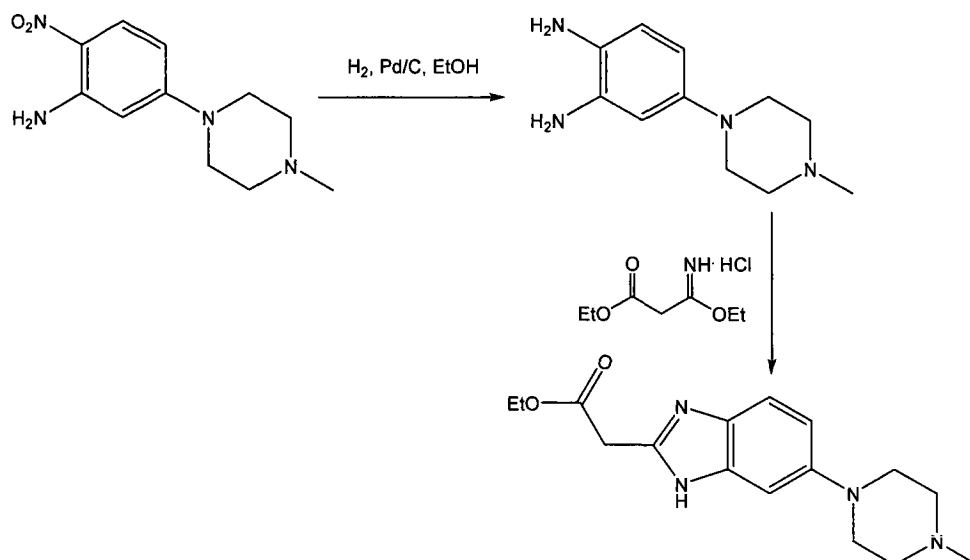
[0254] 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺 ¹H NMR (400MHz DMSO-d₆) δ : 7.80ppm (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.25ppm (s, 2H), 6.38ppm (dd, J = 5.0Hz, J = 5.0Hz, 4H), 2.39ppm (dd, J = 5.0Hz, J = 5.0Hz, 4H), 2.20ppm (s, 3H)。

[0255]

实施例 2

[0256] [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-乙酸乙酯的合成

[0257]



[0258] 操作 A

[0259] 给一个 5000mL 的 4- 颈烧瓶装配搅拌器、温度计、冷凝器和气体入口 / 出口。向装配好的烧瓶中加入 265.7g (1.12mol, 1.0eq) 5-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)-2- 硝基苯胺和 2125mL 200 proof EtOH。将所得的溶液用 N₂ 净化 15 分钟。接下来,加入 20.0g 5% Pd/C (50% H₂ w/w)。将反应在 40-50°C (内部温度) 下剧烈搅拌,同时使 H₂ 通过该混合物鼓泡。用 HPLC 每小时监测反应中 5-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)-2- 硝基苯胺的消失。通常反应时间为 6 小时。

[0260] 在所有 5-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)-2- 硝基苯胺已经从反应中消失后,将溶液用 N₂ 净化 15 分钟。接下来,加入固体形式的 440.0g (2.25mol) 3- 乙氧基 -3- 亚氨基丙酸乙酯盐酸盐。将反应在 40-50°C (内部温度) 下进行搅拌,直至反应完全。用 HPLC 监测反应中二氨基混合物的消失。通常的反应时间是 1-2 小时。反应完全后,将其冷却至室温并通过硅藻土过滤材料垫过滤。将硅藻土过滤材料用无水 EtOH (2×250mL) 洗涤,在减压下浓缩滤液,得到稠棕色 / 橙色油状物。将所得的油状物用 850mL 0.37% HCl 溶液吸收。然后一次性加入固体 NaOH (25g),形成沉淀。将所得的混合物搅拌 1 小时,然后过滤。将固体用 H₂O (2×400mL) 洗涤,在真空干燥箱中于 50°C 下干燥,得到 251.7g (74.1%) [6-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)-1H- 苯并咪唑 -2- 基]- 乙酸乙酯,为浅黄色粉末。

[0261] 操作 B

[0262] 给一个 5000mL 的 4- 颈夹套烧瓶装配机械搅拌器、冷凝器、温度探针、气体入口和油鼓泡器 (oil bubbler)。向装配好的烧瓶中加入 300g (1.27mol) 5-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)-2- 硝基苯胺和 2400mL 200proof EtOH (可以用 95% 乙醇进行反应并且已经用 95% 乙醇进行了反应,对于该反应而言不必需使用 200proof 乙醇)。将所得的溶液进行搅拌并用 N₂ 净化 15 分钟。接下来,向反应烧瓶中加入 22.7g 5% Pd/C (50% H₂ w/w)。将反应容器用 N₂ 净化 15 分钟。用 N₂ 净化后,通过保持缓慢但恒定的 H₂ 流通过烧瓶而将反应容器用 H₂ 净化。将反应在 45-55°C (内部温度) 下进行搅拌,同时使 H₂ 鼓泡通过混合物,直至 HPLC 测定显示完全消耗掉 5-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)-2- 硝基苯胺。通常的反应时间为 6 小时。

[0263] 在所有 5-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)-2- 硝基苯胺已经从反应中消失后,将溶液用 N₂

净化 15 分钟。二胺中间体对空气敏感,因此需要小心避免接触空气。历经约 30 分钟的时间向 500g (2.56mol) 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐。将反应在 N_2 下于 45-55°C (内部温度) 进行搅拌,直至 HPLC 测定显示完全消耗掉二胺。通常的反应时间为约 2 小时。反应完全后,在反应温热时将其通过硅藻土垫过滤。然后将反应烧瓶和硅藻土用 200proof EtOH (3×285mL) 洗涤。在一个 5000mL 的烧瓶中合并滤液,在真空下除去约 3300mL 乙醇,得到橙色油状物。向所得的油状物中加入水 (530mL),然后加入 1M HCl (350mL),将所得的混合物进行搅拌。将所得的溶液剧烈搅拌,同时历经约 20 分钟的时间加入 30% NaOH (200mL),将内部温度保持在约 25-30°C,同时将 pH 调至 9-10。将所得的混悬液搅拌约 4 小时,同时将内部温度保持在约 20-25°C。过滤所得的混合物,将滤饼用 H_2O (3×300mL) 洗涤。将收集的固体在真空干燥箱中于 50°C 真空干燥至恒重,得到 345.9g (90.1%) [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-乙酸乙酯,为浅黄色粉末。在供替代选择的后处理操作中,将滤液合并,在真空下除去乙醇,直至至少约 90% 被除去。然后向所得的油状物中加入中性 pH 的水,将溶液冷却至约 0°C。然后在迅速搅拌下缓慢加入 20% NaOH 水溶液,将 pH 调至至多 9.2 (用 pH 计读数)。然后过滤所得的混合物,如上所述进行干燥。供替代选择的后处理操作提供了淡褐色至淡黄色的产物,产率高达 97%。

[0264]

实施例 3

[0265] 降低 [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-乙酸乙酯的水含量的方法

[0266] 将之前进行了后处理并干燥至水含量为约 8-9% H_2O 的 [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-乙酸乙酯 (120.7 克) 放入一个 2000mL 的圆底烧瓶中并溶解在无水乙醇 (500mL) 中。在加热下使用旋转蒸发器将该琥珀色溶液浓缩成稠油状物,直至所有溶剂被除去。再重复该操作两次。将由此获得的稠油状物置于烧瓶中,放于 50°C 加热的真空干燥箱中过夜。Karl Fisher 分析的结果显示水含量为 5.25%。由该方法获得的降低的水含量使得实施例 4 的操作中的产率增加。对于该干燥过程而言,可以使用其它溶剂如甲苯和 THF 代替乙醇。

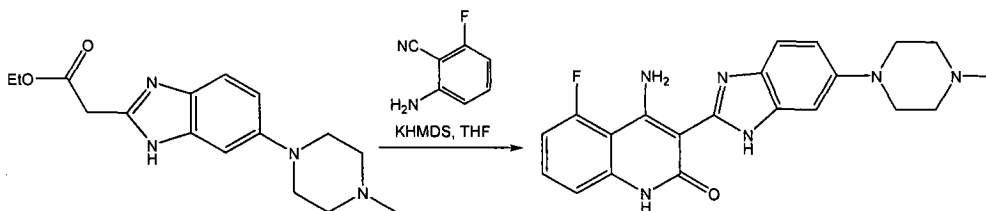
[0267]

实施例 4

[0268] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的合成

[0269] 操作 A

[0270]



[0271] 在一个配有冷凝器、机械搅拌器、温度探针的 5000mL 烧瓶中,将 [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-乙酸乙酯 (250g, 820mmol) (如上所述用乙醇干燥的) 溶解在 THF (3800mL) 中并用氩气净化。向溶液中加入 2-氨基-6-氟-苯腈 (95.3g, 700mmol), 内部温度被升高至 40°C。当所有固体均已经溶解且溶液温度已经达到 40°C 时,历经 5 分钟的时间加入固体 KHMDS (376.2g, 1890mmol)。当完全加入钾碱后,获得不均匀的黄色溶

液,内部温度已经升高至 62℃。60 分钟的时间后,内部温度降回 40℃,用 HPLC 测定反应完全(没有起始材料或未环化的中间存在)。然后通过将其倒入 H₂O(6000mL)中淬灭稠反应混合物,将所得的混合物进行搅拌,直至其已经达到室温。然后过滤混合物,将滤垫用水(1000mL 2×)洗涤。将亮黄色固体放入干燥盘中并在真空干燥箱中于 50℃干燥过夜,得到 155.3g(47.9%)所需的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮。

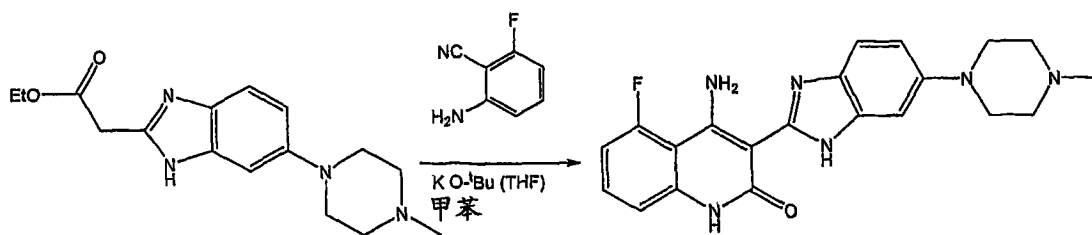
[0272] 操作 B

[0273] 给一个 5000mL 的 4-颈夹套烧瓶装配蒸馏装置、温度探针、N₂ 气入口和加料漏斗以及机械搅拌器。向反应器中加入 [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-乙酸乙酯(173.0g,570mmol),将反应器用 N₂ 净化 15 分钟。然后在搅拌下向烧瓶中加入干燥 THF(2600mL)。在所有固体已经溶解后,蒸馏除去溶剂(真空或大气压(较高的温度有助于除去水),如果必要,使用加热。在已经除去 1000mL 溶剂后,停止蒸馏,将反应用 N₂ 净化。然后向反应容器中加入 1000mL 干燥 THF,当所有固体溶解后,再次进行蒸馏(真空或大气压),直至除去另外 1000mL 溶剂。重复该加入干燥和除去溶剂的过程至少 4 次(在第 4 次蒸馏时,除去 60%的溶剂,而不是象在前 3 次蒸馏中那样除去 40%的溶剂),之后取出 1mL 样品进行 Karl Fischer 分析以测定水含量。如果分析显示样品含有小于 0.20%的水,则如下一段中所述继续进行反应。但是,如果分析显示存在大于 0.20%的水,则继续进行上述干燥过程,直至达到水含量小于 0.20%。

[0274] 在使用前一段中所述的操作达到水含量小于或为约 0.20%后,用回流冷凝器替换蒸馏装置,向反应中加入 2-氨基-6-氟-苄腈(66.2g,470mmol)(在一些操作中使用 0.95 当量)。然后将反应加热至内部温度为 38-42℃。当内部温度已经达到 38-42℃时,历经 5 分钟经加料漏斗向反应中加入 KHMDS 溶液(1313g,1.32mol,20% KHMDS 的 THF 溶液),在加入过程中将内部温度维持在约 38-50℃。当完全加入钾碱时,将反应搅拌 3.5-4.5 小时(在一些实施例中,将其搅拌 30-60 分钟并且可在该时间内反应完全),同时将内部温度维持在 38-42℃。然后取出反应样品并用 HPLC 进行分析。如果未反应完全,历经 5 分钟向烧瓶中加入另外的 KHMDS 溶液,将反应在 38-42℃下搅拌 45-60 分钟(如下决定所加入的 KHMDS 溶液的量:如果 IPC 比 < 3.50,则加入 125mL;如果 10.0 ≥ IPC 比 ≥ 3.50,则加入 56mL;如果 20.0 ≥ IPC 比 ≥ 10,则加入 30mL。IPC 比等于相应于 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的面积除以相应于未环化的中间体的面积。一旦反应完全(IPC 比 > 20),则将反应器冷却至内部温度为 25-30℃,历经 15 分钟向反应器中加入水(350mL),同时将内部温度保持在 25-35℃(在一种供替代选择的方法中,在 40℃下进行反应,在 5 分钟内加入水。更快的淬灭可减少随时间流逝形成的杂质量)。然后用蒸馏装置替换回流冷凝器,蒸馏除去溶剂(真空或大气压),如果需要,使用加热。在已经除去 1500mL 溶剂后,停止蒸馏,将反应用 N₂ 净化。然后向反应烧瓶中加入水(1660mL),同时将内部温度维持在 20-30℃。然后将反应混合物在 20-30℃下搅拌 30 分钟,之后将其冷却至内部温度为 5-10℃,然后搅拌 1 小时。过滤所得的混悬液,将烧瓶和滤饼用水(3×650mL)洗涤。将由此获得的固体在真空干燥箱中于 50℃真空干燥至恒重,得到 103.9g(产率 42.6%)4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮,为黄色粉末。

[0275] 操作 C

[0276]



[0277] 向一个位于加热套上的并且配有冷凝器、机械搅拌器、气体入口和温度探针的 4-颈 12L 烧瓶中加入 [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-乙酸乙酯 (608g, 2.01mol) (经干燥的) 和 2-氨基-6-氟-吡啶 (274g, 2.01mol)。将反应容器用 N_2 净化, 向反应容器中加入甲苯 (7.7L), 同时对其进行搅拌。将反应容器再次用 N_2 净化并将其维持在 N_2 下。混合物的内部温度被升高, 直至温度达到 63°C ($\pm 3^\circ\text{C}$)。将混合物的内部温度维持在 63°C ($\pm 3^\circ\text{C}$), 同时在减压下从烧瓶中蒸馏掉约 2.6L 甲苯 (380 ± 10 torr, 蒸馏头 $t = 40^\circ\text{C}$ ($\pm 10^\circ\text{C}$)) (用 Karl Fischer 分析检查混合物中的水含量。如果水含量大于 0.03%, 则加入另外 2.6L 甲苯并重复蒸馏。重复该过程, 直至达到水含量小于 0.03%)。在达到水含量小于 0.03% 后, 停止加热, 将反应在 N_2 下冷却至内部温度为 $17-19^\circ\text{C}$ 。然后在 N_2 下向反应中加入在 THF 中的叔丁醇钾 (20% 的 THF 溶液; 3.39kg, 6.04mol 叔丁醇钾), 控制加入速度以便将反应的内部温度保持在 20°C 以下。完全加入叔丁醇钾后, 将反应在小于 20°C 的内部温度下搅拌 30 分钟。然后将温度升高至 25°C , 将反应搅拌至少 1 小时。然后将温度升高至 30°C , 将反应搅拌至少 30 分钟。然后用 HPLC 检查起始材料的消耗来监测反应是否完全 (通常在 2-3 小时内两种起始材料均被消耗掉 (小于 0.5%, 面积% HPLC))。如果在 2 小时后未反应完全, 则届时加入另外 0.05 当量叔丁醇钾, 进行该过程, 直至 HPLC 显示反应完全。在反应完全后, 向搅拌着的反应混合物中加入 650mL 水。然后将反应温热至内部温度为 50°C , 在减压下从反应混合物中蒸馏掉 THF (约 3L 体积)。然后用加料漏斗向反应混合物中滴加水 (2.6L)。然后将反应冷却至室温并搅拌至少 1 小时。然后过滤混合物, 将滤饼用水 (1.2L)、70% 乙醇 (1.2L) 和 95% 乙醇 (1.2L) 洗涤。将亮黄色固体放入干燥盘中并在真空干燥箱中于 50°C 干燥至恒重, 得到 674g (85.4%) 所需的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮。

[0278]

实施例 5

[0279] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的纯化

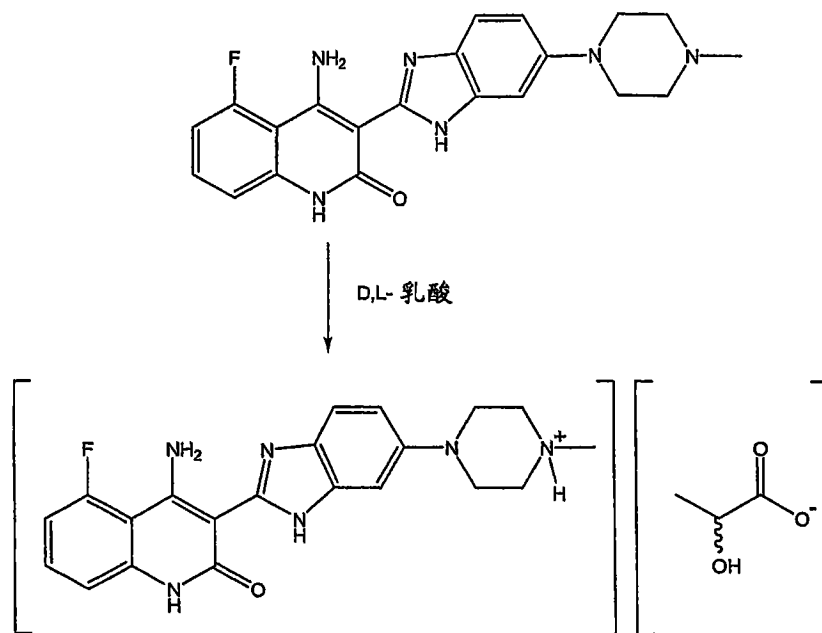
[0280] 将一个配有冷凝器、温度探针、 N_2 气入口和机械搅拌器的 3000mL 4-颈烧瓶放入加热套中。然后向烧瓶中加入 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮 (101.0g, 0.26mol), 将黄色固体混悬在 95% 乙醇 (1000mL) 中并进行搅拌。在一些情况下, 使用 8 : 1 的溶剂比。然后在搅拌下历经约 1 小时的时间将混悬液加热至轻微回流 (温度为约 76°C)。然后在回流的同时将反应搅拌 45-75 分钟。这时, 除去烧瓶的加热, 使混悬液冷却至温度为 $25-30^\circ\text{C}$ 。然后过滤混悬液, 将滤垫用水 ($2 \times 500\text{mL}$) 洗涤。然后将黄色固体放入干燥盘中并在真空干燥箱中于 50°C 进行干燥, 直至达到恒重 (通常 16 小时), 得到 97.2g (96.2%) 纯化的产物, 为黄色粉末。

[0281]

实施例 6

[0282] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的乳酸盐的制备

[0283]



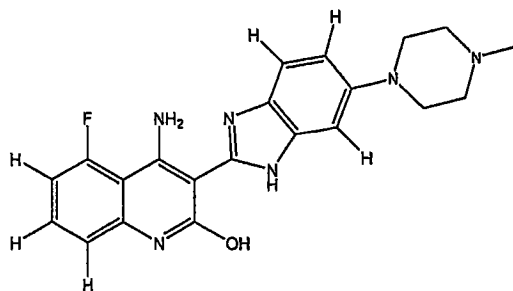
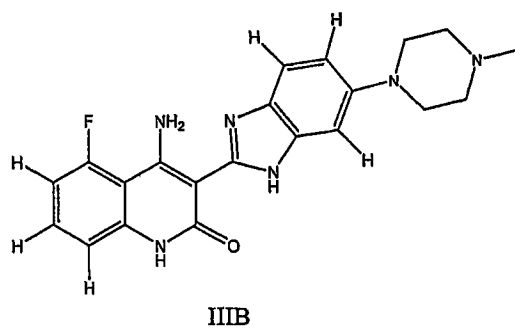
[0284] 给一个 3000mL 的 4- 颈夹套烧瓶装配冷凝器、温度探针、N₂ 气入口和机械搅拌器。将反应容器用 N₂ 净化至少 15 分钟，然后加入 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮 (484g, 1.23mol)。制备 D, L- 乳酸 (243.3g, 1.72mol 单体 - 见下一段)、水 (339mL) 和乙醇 (1211mL) 的溶液，然后将其加入反应烧瓶中。以中等速度开始搅拌，将反应加热至内部温度为 68-72°C。将反应的内部温度维持在 68-72°C 达 15-45 分钟，然后停止加热。通过 10-20 微米的烧结过滤器过滤所得的混合物，将滤液收集在一个 12L 的烧瓶中。给该 12L 的烧瓶装配内部温度探针、回流冷凝器、加料漏斗、气体入口和出口以及顶置式搅拌器。然后将滤液以中等速度进行搅拌，加热至回流 (内部温度为约 78°C)。在保持轻微回流的同时，历经约 20 分钟的时间向烧瓶中加入乙醇 (3, 596mL)。然后在 15-25 分钟内将反应烧瓶冷却至内部温度为约 64-70°C 并维持该温度达约 30 分钟的时间。检查反应器中是否有晶体。如果不存在晶体，则向烧瓶中加入 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的乳酸盐的晶体 (484mg, 0.1mol%)，将反应在 64-70°C 下搅拌 30 分钟，然后再次检查烧瓶中是否有晶体。

[0285] 一旦存在晶体，将搅拌降低至低速，将反应在 64-70°C 下搅拌另外 90 分钟。然后历经约 2 小时的时间将反应冷却至约 0°C，通过 25-50 微米的烧结过滤器过滤所得的混合物。将反应器用乙醇 (484mL) 洗涤并进行搅拌，直至内部温度为约 0°C。用冷乙醇洗涤滤饼，再重复该操作两次。将收集的固体在真空干燥箱中于 50°C 真空干燥至恒重，得到 510.7g (85.7%) 结晶性的黄色的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的乳酸盐。在过滤过程中通常使用橡皮障或惰性条件。虽然干固体的吸湿性不是非常强，但是湿滤饼往往吸收水并变粘。需要注意避免使湿滤饼长时间与大气接触。

[0286] 商业乳酸一般含有约 8-12% w/w 的水, 并且除了单体乳酸之外还含有二聚体和三聚体。乳酸二聚体与单体的摩尔比一般是约 1.0 : 4.7。在前一段中所述的过程中可以使用商业级别的乳酸, 因为单体乳酸盐优先从反应混合物中沉淀出来。

[0287] 应当理解的是, 本发明的有机化合物可表现出互变异构现象。因为本说明书内的化学结构一次仅能代表可能互变异构形式之一, 所以应当理解的是本发明涵盖所画出的结构的任何互变异构形式。例如, 具有式 IIIB 的化合物以及一种互变异构体, 即互变异构体 IIIBa 如下所示:

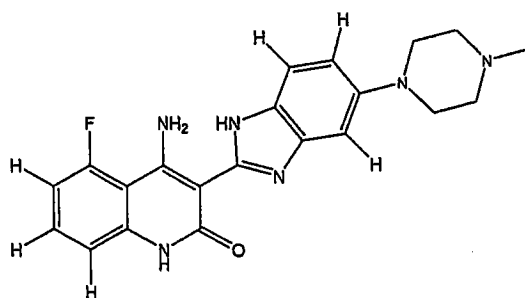
[0288]



[0289] 互变异构体 IIIBa。

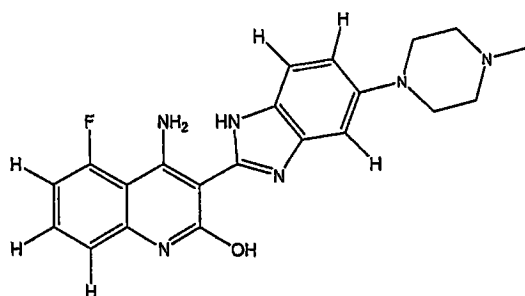
[0290] 具有式 IIIB 的化合物的其它互变异构体—互变异构体 IIIIBb 和互变异构体 IIIIBc 如下所示:

[0291]



[0292] 互变异构体 IIIIBb

[0293]



[0294] 互变异构体 IIIc。

[0295] 将上文所引用的各专利、专利申请和期刊文章的内容在此引入本文作为参考,对于所有目的而言,都如同将它们全文完整给出一样。

[0296] 应当理解的是,本发明不局限于本文用于举例说明所给出的实施方案,而是如以下权利要求的范围内所述的那样包括其所有这类形式。

[0297] 本领域技术人员应容易地意识到对于所有目的而言所讨论的所有范围均能够并且也必需描述其中的所有亚范围,所有这类亚范围也形成本发明的一部分和一组。任何列出的范围均能被容易地理解为足以描述该范围并使该范围能分解为至少相等的二分之一、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等。作为非限制性实例,本文所讨论的每个范围能够被容易的分解为下三分之一、中三分之一和上三分之一等。

[0298] 将在本说明书中提及的所有公开物、专利申请、授权专利和其它文献引入本文作为参考,就如同将每个单个的公开物、专利申请、授权专利或其它文献具体地、逐一地全文并入本文作为参考一样。如果引入作为参考的文本中所包含的定义与本申请的公开内容中的定义相矛盾,则将其排除。