

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03822540.9

[45] 授权公告日 2008 年 3 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 100372847C

[22] 申请日 2003.7.28 [21] 申请号 03822540.9

[30] 优先权

[32] 2002.7.26 [33] US [31] 60/398,592

[86] 国际申请 PCT/US2003/023543 2003.7.28

[87] 国际公布 WO2004/011462 英 2004.2.5

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.22

[73] 专利权人 特瓦药厂私人有限公司

地址 匈牙利德布勒森

[72] 发明人 V·默利 S·比安基

S·曼托瓦尼

[56] 参考文献

WO 01/58900 A1 2001.8.16

WO92/06093A1 1992.4.16

审查员 赵 鑫

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 李连涛

权利要求书 13 页 说明书 13 页 附图 4 页

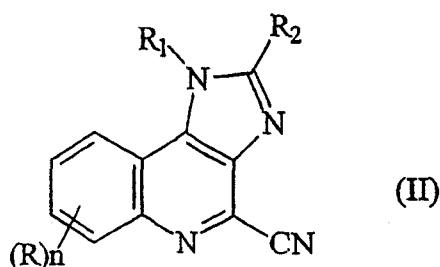
[54] 发明名称

通过新的 1H-咪唑并 [4,5-C] 喹啉-4-
氰基和 1H-咪唑并 [4,5-C] 喹啉-4-
碳酰胺中间体制备 1H-咪唑并 [4,5-C] 喹啉
-4-胺

[57] 摘要

本发明涉及一种合成用于制备 1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-胺的 1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-氰基和 1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-碳酰胺中间体的方法,一种使用这样的中间体制备 1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-胺的方法;以及涉及 1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-氰基和 1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-碳酰胺中间体。更具体地说,本发明涉及一种使用两个中间体,1-异丁基-1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-氰基和 1-异丁基-1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-碳酰胺,制备 1-异丁基-1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-胺(咪喹莫特)的方法,以及涉及所述中间体。

1. 一种式(II)的化合物及其盐



其中

R_1 选自：氢；1-10个碳原子的直链或支链烷基，任选由选自低级烷基、3-6个碳原子的环烷基的取代基取代，其中所述环烷基任选由低级烷基取代；2-10个碳原子的直链或支链烯基，其中所述链烯基的烯不饱和键与1-氮间隔至少一个碳原子，并且其中所述直链或支链链烯基任选被选自低级烷基、3-6个碳原子的环烷基的取代基取代，其中所述环烷基任选由低级烷基取代；1-6个碳原子的羟烷基；酰氧基烷基，其中所述酰氧基部分是2-4个碳原子的链烷酰氧基或者苯甲酰氧基，而所述烷基部分含1-6个碳原子；苄基；苯基乙基；和苯基，其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的1或2个部分任选取代，条件是，当苯环被2个这样的部分取代时，则所述部分总共含有6个以上的碳原子；

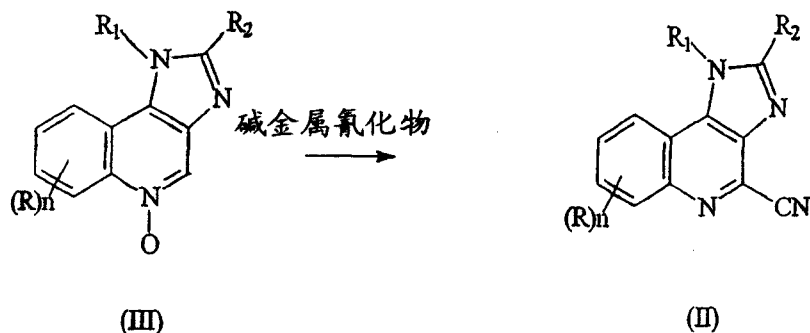
R_2 选自：氢；含1-8个碳原子的直链或支链烷基；苄基；苯基乙基；和苯基，其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的1或2个部分任选取代，条件是当苯环被2个这样的部分取代时，则所述部分总共含有6个以上的碳原子；

R 独立选自：1-4个碳原子的烷氧基、1-4个碳原子的烷基和卤素；
和

n 是0-2的整数，条件是如果 n 是2，则所述基团总共含有不超过6个碳原子。

2. 一种权利要求1的化合物，其中 R_1 是异丁基， R_2 是氢，且 n 是0。

3. 一种制备式(II)的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氰基化合物及其盐的方法，它包括使式(III)的化合物与碱金属氰化物在适合的溶剂中反应，形成反应混合物：



其中

R_1 选自：氢；1-10个碳原子的直链或支链烷基，任选由选自低级烷基、3-6个碳原子的环烷基的取代基取代，其中所述环烷基任选由低级烷基取代；2-10个碳原子的直链或支链烯基，其中所述链烯基的烯不饱和键与1-氮间隔至少一个碳原子，并且其中所述直链或支链链烯基任选被选自低级烷基、3-6个碳原子的环烷基的取代基取代，其中所述环烷基任选由低级烷基取代；1-6个碳原子的羟烷基；酰氧基烷基，其中所述酰氧基部分是2-4个碳原子的链烷酰氧基或者苯甲酰氧基，而所述烷基部分含1-6个碳原子；苄基；苯基乙基；和苯基，其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的1或2个部分任选取代，条件是，当苯环被2个这样的部分取代时，则所述部分总共含有6个以上的碳原子；

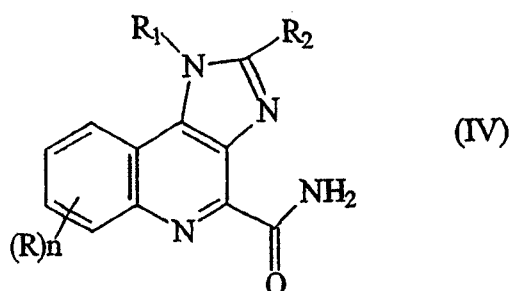
R_2 选自：氢；含1-8个碳原子的直链或支链烷基；苄基；苯基乙基；和苯基，其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的1或2个部分任选取代，条件是当苯环被2个这样的部分取代时，则所述部分总共含有6个以上的碳原子；

R 独立选自：1-4个碳原子的烷氧基、1-4个碳原子的烷基和卤素；
和

n 是0-2的整数，条件是如果 n 是2，则所述基团总共含有不超过6个碳原子。

4. 权利要求3的方法，其中 R_1 是异丁基， R_2 是氢，且 n 是0。

5. 权利要求 3 的方法, 其中所述反应在有机酰卤的存在下进行。
6. 权利要求 5 的方法, 其中所述有机酰卤是苯甲酰氯。
7. 权利要求 3 的方法, 其中所述溶剂是二氯甲烷和水的混合物。
8. 权利要求 3 的方法, 其中所述碱金属氰化物与化合物(III)的比例是 3:1。
9. 权利要求 3 的方法, 其中所述反应在-5 到 5℃温度下进行。
10. 权利要求 5 的方法, 其中所述有机酰卤在 1 到 3 小时时间内被加入到反应混合物中。
11. 权利要求 3 的方法, 其中所述反应混合物包含水相和有机相。
12. 权利要求 11 的方法, 它还包括从水相分离出有机相, 以及洗涤和浓缩有机相。
13. 权利要求 11 的方法, 它还包括将溴化叔丁基铵加入到反应混合物中。
14. 一种式(IV)的化合物及其盐



其中

R₁选自: 氢; 1-10个碳原子的直链或支链烷基, 任选由选自低级烷基、3-6个碳原子的环烷基的取代基取代, 其中所述环烷基任选由低级烷基取代; 2-10个碳原子的直链或支链烯基, 其中所述链烯基的烯不饱和键与1-氮间隔至少一个碳原子, 并且其中所述直链或支链链烯基任选被选自低级烷基、3-6个碳原子的环烷基的取代基取代, 其中所述环烷基任选由低级烷基取代; 1-6个碳原子的羟烷基; 酰氧基烷基, 其中所述酰氧基部分是2-4个碳原子的链烷酰氧基或者苯甲酰氧基, 而所述烷基部分含1-6个碳原子; 苄基; 苯基乙基; 和苯基, 其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤

素的1或2个部分任选取代,条件是,当苯环被2个这样的部分取代时,则所述部分总共含有6个以上的碳原子;

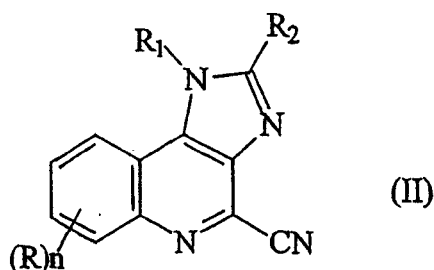
R_2 选自:氢;含1-8个碳原子的直链或支链烷基;苄基;苯基乙基;和苯基,其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的1或2个部分任选取代,条件是当苯环被2个这样的部分取代时,则所述部分总共含有6个以上的碳原子;

R 独立选自:1-4个碳原子的烷氧基、1-4个碳原子的烷基和卤素;
和

n 是0-2的整数,条件是如果 n 是2,则所述基团总共含有不超过6个碳原子。

15. 一种权利要求14的化合物,其中 R_1 是异丁基, R_2 是氢,且 n 是0。

16. 一种制备式(IV)的化合物及其盐的方法,它包括使式(II)的化合物或其盐与强酸水溶液反应:



其中

R_1 选自:氢;1-10个碳原子的直链或支链烷基,任选由选自低级烷基、3-6个碳原子的环烷基的取代基取代,其中所述环烷基任选由低级烷基取代;2-10个碳原子的直链或支链烯基,其中所述链烯基的烯不饱和键与1-氮间隔至少一个碳原子,并且其中所述直链或支链链烯基任选被选自低级烷基、3-6个碳原子的环烷基的取代基取代,其中所述环烷基任选由低级烷基取代;1-6个碳原子的羟烷基;酰氧基烷基,其中所述酰氧基部分是2-4个碳原子的链烷酰氧基或者苯甲酰氧基,而所述烷基部分含1-6个碳原子;苄基;苯基乙基;和苯基,其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤

素的1或2个部分任选取代,条件是,当苯环被2个这样的部分取代时,则所述部分总共含有6个以上的碳原子;

R_2 选自:氢;含1-8个碳原子的直链或支链烷基;苄基;苯基乙基;和苯基,其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的1或2个部分任选取代,条件是当苯环被2个这样的部分取代时,则所述部分总共含有6个以上的碳原子;

R 独立选自:1-4个碳原子的烷氧基、1-4个碳原子的烷基和卤素;
和

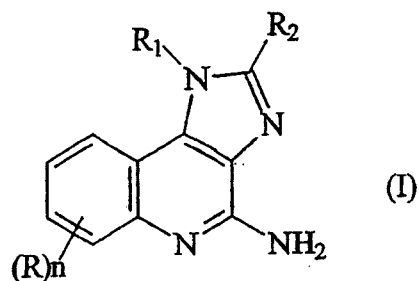
n 是0-2的整数,条件是如果 n 是2,则所述基团总共含有不超过6个碳原子。

17. 权利要求16的方法,其中 R_1 是异丁基, R_2 是氢,且 n 是0。

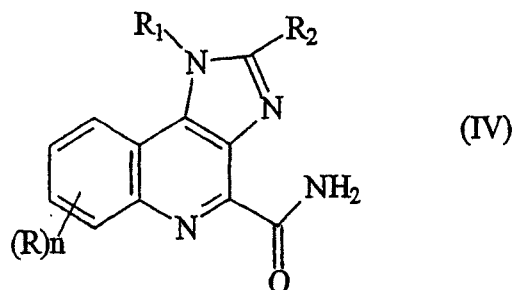
18. 权利要求16的方法,其中所述强酸水溶液是30%的盐酸溶液。

19. 权利要求16的方法,其中所述强酸水溶液在与式(II)的化合物或其盐反应之前被加热至40-60°C。

20. 一种制备式(I)的化合物或其药学上可接受的酸加成盐的方法,



该方法包括使式(IV)化合物或其盐,



经霍夫曼重排或者降解反应,其中所述化合物的酰胺基团被降解而在喹啉环系统相应的位置上形成胺基团,因而生成一种式(I)的化合物,其中

R_1 选自:氢;1-10个碳原子的直链或支链烷基,任选由选自低级烷基、3-6个碳原子的环烷基的取代基取代,其中所述环烷基任选由低级

烷基取代；2-10个碳原子的直链或支链烯基，其中所述链烯基的烯不饱和键与1-氮间隔至少一个碳原子，并且其中所述直链或支链链烯基任选被选自低级烷基、3-6个碳原子的环烷基的取代基取代，其中所述环烷基任选由低级烷基取代；1-6个碳原子的羟烷基；酰氧基烷基，其中所述酰氧基部分是2-4个碳原子的链烷酰氧基或者苯甲酰氧基，而所述烷基部分含1-6个碳原子；苄基；苯基乙基；和苯基，其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的1或2个部分任选取代，条件是，当苯环被2个这样的部分取代时，则所述部分总共含有6个以上的碳原子；

R_2 选自：氢；含1-8个碳原子的直链或支链烷基；苄基；苯基乙基；和苯基，其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的1或2个部分任选取代，条件是当苯环被2个这样的部分取代时，则所述部分总共含有6个以上的碳原子；

R独立选自：1-4个碳原子的烷氧基、1-4个碳原子的烷基和卤素；
和

n是0-2的整数，条件是如果n是2，则所述基团总共含有不超过6个碳原子。

21. 权利要求20的方法，其中 R_1 是异丁基， R_2 是氢，且n是0。

22. 权利要求20的方法，其中霍夫曼降解通过使所述式(IV)的化合物与次卤酸的碱金属盐或碱土金属盐和强碱反应形成悬浮液来进行。

23. 权利要求22的方法，其中所述次卤酸的碱金属盐或碱土金属盐选自NaOCl或者NaOBr。

24. 权利要求22的方法，其中所述强碱选自NaOH、KOH或者MgO。

25. 权利要求22的方法，其中所述悬浮液包含1,2-二甲氧基乙烷和水。

26. 权利要求25的方法，它还包括酸化所述悬浮液。

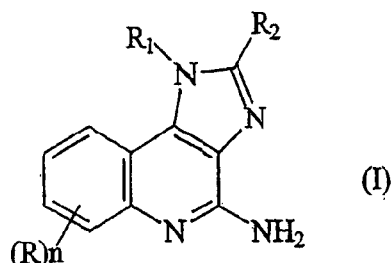
27. 权利要求26的方法，它还包括蒸馏掉1,2-二甲氧基乙烷和水。

28. 权利要求20的方法，其中所述反应在50-52°C之间的温度下进行。

29. 权利要求 20 的方法，其中所述反应 2 小时完成。

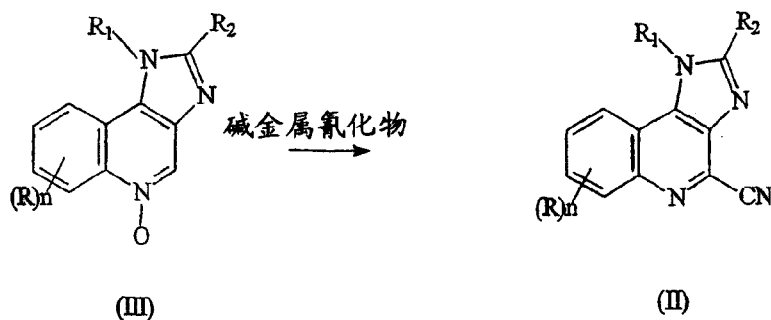
30. 权利要求 20 的方法，它还包括通过结晶或者重结晶纯化式(I)化合物。

31. 一种制备式(I)的化合物或其药学上可接受的酸加成盐的方法：

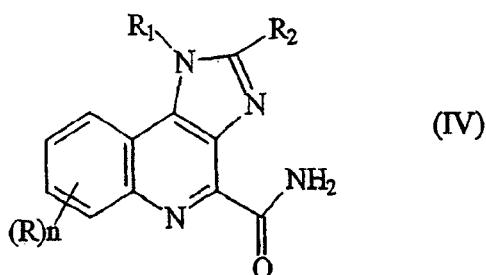


该方法包括：

a) 使式(III)的化合物与碱金属氰化物在有机溶剂和水中反应，形成式(II)的化合物或其盐的溶液：



b) 使式(II)的化合物或其盐的溶液与强酸水溶液反应，生成式(IV)的化合物或其盐：



和

c) 使式(IV)的化合物或其盐经霍夫曼重排或者降解反应，其中所述化合物的酰胺基被降解而在所述喹啉环系统相应的位置上形成胺基团，因而生成式(I)的化合物或其盐，其中：

R₁选自：氢；1-10个碳原子的直链或支链烷基，任选由选自低级烷基、3-6个碳原子的环烷基的取代基取代，其中所述环烷基任选由低级

烷基取代；2-10个碳原子的直链或支链烯基，其中所述链烯基的烯不饱和键与1-氮间隔至少一个碳原子，并且其中所述直链或支链链烯基任选被选自低级烷基、3-6个碳原子的环烷基的取代基取代，其中所述环烷基任选由低级烷基取代；1-6个碳原子的羟烷基；酰氧基烷基，其中所述酰氧基部分是2-4个碳原子的链烷酰氧基或者苯甲酰氧基，而所述烷基部分含1-6个碳原子；苄基；苯基乙基；和苯基，其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的1或2个部分任选取代，条件是，当苯环被2个这样的部分取代时，则所述部分总共含有6个以上的碳原子；

R_2 选自：氢；含1-8个碳原子的直链或支链烷基；苄基；苯基乙基；和苯基，其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的1或2个部分任选取代，条件是当苯环被2个这样的部分取代时，则所述部分总共含有6个以上的碳原子；

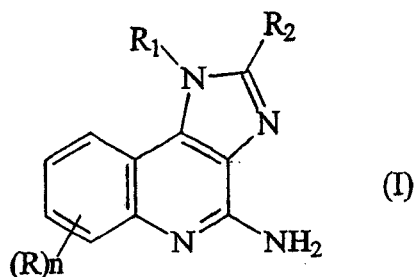
R 独立选自：1-4个碳原子的烷氧基、1-4个碳原子的烷基和卤素；
和

n 是0-2的整数，条件是如果 n 是2，则所述基团总共含有不超过6个碳原子。

32. 权利要求31的方法，它还包括在50-52°C蒸馏掉b)中的有机溶剂形成悬浮液。

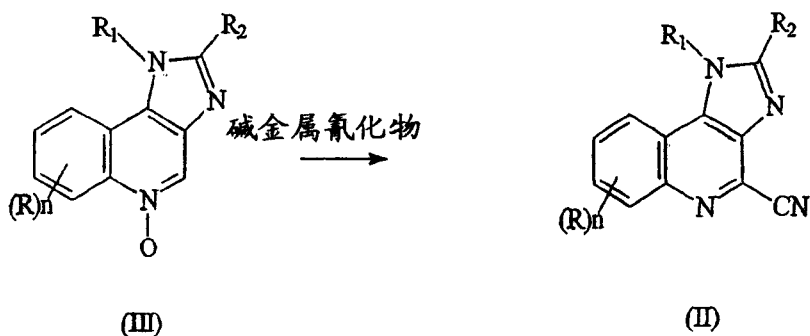
33. 权利要求16或32的方法，它还包括冷却悬浮液并过滤，以分离式(IV)的化合物。

34. 一种制备式(I)的化合物或其酸加成盐的方法，

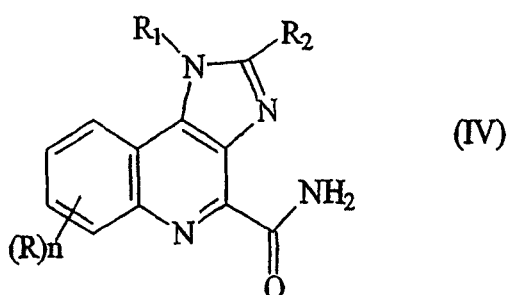


它包括：

a) 使式(III)的化合物与碱金属氰化物在合适的有机溶剂中反应, 生成式(II)的化合物或其盐的溶液:



b) 将式(II)化合物或其盐转化成式(IV)的化合物或其盐:



和

c) 将式(IV)的化合物或其盐转化成式(I)的化合物或其盐
其中

R_1 选自: 氢; 1-10 个碳原子的直链或支链烷基, 任选由选自低级烷基、3-6 个碳原子的环烷基的取代基取代, 其中所述环烷基任选由低级烷基取代; 2-10 个碳原子的直链或支链烯基, 其中所述链烯基的烯不饱和键与 1-氮间隔至少一个碳原子, 并且其中所述直链或支链链烯基任选被选自低级烷基、3-6 个碳原子的环烷基的取代基取代, 其中所述环烷基任选由低级烷基取代; 1-6 个碳原子的羟烷基; 酰氧基烷基, 其中所述酰氧基部分是 2-4 个碳原子的链烷酰氧基或者苯甲酰氧基, 而所述烷基部分含 1-6 个碳原子; 苄基; 苯基乙基; 和苯基, 其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的 1 或 2 个部分任选取代, 条件是, 当苯环被 2 个这样的部分取代时, 则所述部分总共含有 6 个以上的碳原子;

R_2 选自: 氢; 含 1-8 个碳原子的直链或支链烷基; 苄基; 苯基乙基; 和苯基, 其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自

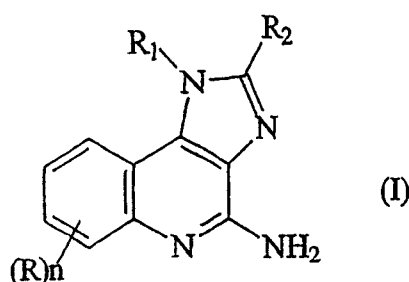
低级烷基、低级烷氧基和卤素的1或2个部分任选取代，条件是当苯环被2个这样的部分取代时，则所述部分总共含有6个以上的碳原子；

R 独立选自：1-4个碳原子的烷氧基、1-4个碳原子的烷基和卤素；

和

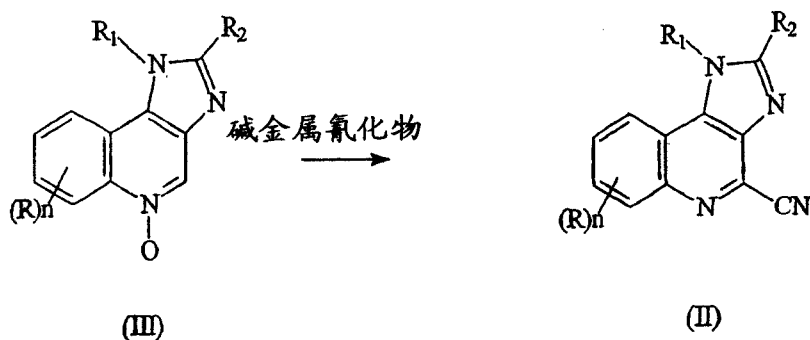
n 是 0-2 的整数，条件是如果 n 是 2，则所述基团总共含有不超过 6 个碳原子。

35. 一种制备式(I)的化合物或其药学上可接受的酸加成盐的方法：

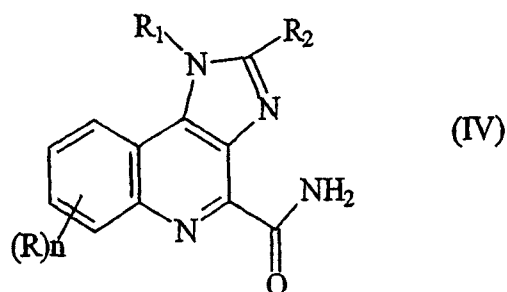


该方法包括：

a) 使式(III)的化合物或其盐转化成式(II)的化合物或其盐：



b) 使式(II)的化合物或其盐与强酸水溶液反应，生成式(IV)的化合物或其盐：



和

c) 将式(IV)的化合物或其盐转化成式(I)的化合物或其盐

其中

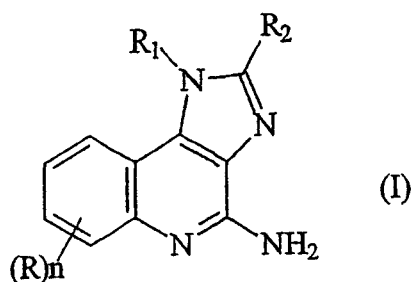
R_1 选自：氢；1-10个碳原子的直链或支链烷基，任选由选自低级烷基、3-6个碳原子的环烷基的取代基取代，其中所述环烷基任选由低级烷基取代；2-10个碳原子的直链或支链烯基，其中所述链烯基的烯不饱和键与1-氮间隔至少一个碳原子，并且其中所述直链或支链链烯基任选被选自低级烷基、3-6个碳原子的环烷基的取代基取代，其中所述环烷基任选由低级烷基取代；1-6个碳原子的羟烷基；酰氧基烷基，其中所述酰氧基部分是2-4个碳原子的链烷酰氧基或者苯甲酰氧基，而所述烷基部分含1-6个碳原子；苄基；苯基乙基；和苯基，其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的1或2个部分任选取代，条件是，当苯环被2个这样的部分取代时，则所述部分总共含有6个以上的碳原子；

R_2 选自：氢；含1-8个碳原子的直链或支链烷基；苄基；苯基乙基；和苯基，其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的1或2个部分任选取代，条件是当苯环被2个这样的部分取代时，则所述部分总共含有6个以上的碳原子；

R 独立选自：1-4个碳原子的烷氧基、1-4个碳原子的烷基和卤素；
和

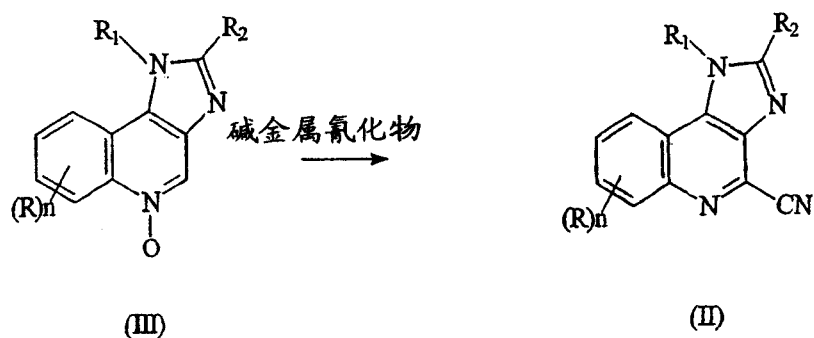
n 是0-2的整数，条件是如果 n 是2，则所述基团总共含有不超过6个碳原子。

36. 一种制备式(I)的化合物或其药学上可接受的酸加成盐的方法，

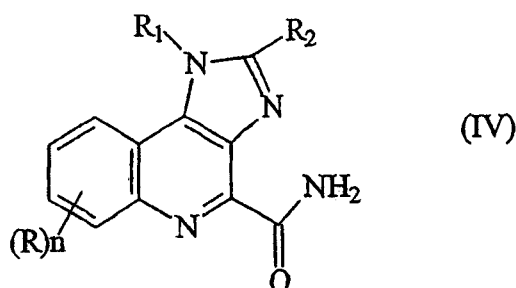


它包括：

a) 使式(III)化合物转化成式(II)的化合物或其盐：



b) 将式(II)的化合物或其盐转化成式(IV)的化合物或其盐:



和

c) 使式(IV)的化合物或其盐经霍夫曼重排或者降解反应, 由此使所述化合物的酰胺基团降解, 以便在喹啉环系统相应的位置上形成胺基团, 因而生成一种式(I)的化合物或其盐,

其中

R_1 选自: 氢; 1-10 个碳原子的直链或支链烷基, 任选由选自低级烷基、3-6 个碳原子的环烷基的取代基取代, 其中所述环烷基任选由低级烷基取代; 2-10 个碳原子的直链或支链烯基, 其中所述链烯基的烯不饱和键与 1-氮间隔至少一个碳原子, 并且其中所述直链或支链链烯基任选被选自低级烷基、3-6 个碳原子的环烷基的取代基取代, 其中所述环烷基任选由低级烷基取代; 1-6 个碳原子的羟烷基; 酰氧基烷基, 其中所述酰氧基部分是 2-4 个碳原子的链烷酰氧基或者苯甲酰氧基, 而所述烷基部分含 1-6 个碳原子; 苄基; 苯基乙基; 和苯基, 其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的 1 或 2 个部分任选取代, 条件是, 当苯环被 2 个这样的部分取代时, 则所述部分总共含有 6 个以上的碳原子;

R_2 选自: 氢; 含 1-8 个碳原子的直链或支链烷基; 苄基; 苯基乙基; 和苯基, 其中所述苄基、苯基乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自

低级烷基、低级烷氧基和卤素的1或2个部分任选取代，条件是当苯环被2个这样的部分取代时，则所述部分总共含有6个以上的碳原子；

R 独立选自：1-4个碳原子的烷氧基、1-4个碳原子的烷基和卤素；

和

n 是 0-2 的整数，条件是如果 n 是 2，则所述基团总共含有不超过 6 个碳原子。

通过新的 1H-咪唑并[4,5-C]喹啉-4-氨基和 1H-咪唑并[4,5-C]喹啉-4-碳酰胺中间体制备 1H-咪唑并[4,5-C]喹啉-4-胺

相关申请的交叉参照

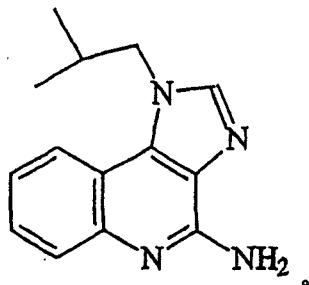
本申请要求临时申请序号 60/398,592 (2002 年 7 月 26 日提交)的权益，其通过引用结合到本文中。

发明领域

本发明涉及一种合成用于制备 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氨基和 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺中间体的方法，使用这样的中间体制备 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺的方法；并且涉及 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氨基和 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺中间体。更具体地说，本发明涉及一种使用两个新中间体，1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氨基和 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺，制备 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(咪喹莫特)的新方法，以及涉及所述中间体。

发明背景

咪喹莫特(Imiquimod)，1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，是一种免疫应答调节剂，用于治疗病毒性感染，如生殖器疣。咪喹莫特在美国专利号为 4,689,338 和 5,238,944 中公开，其结构式如下：



本领域已知有多种方法用于制备 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，包括咪喹莫特。4 位氨基的引入基本有三条路径：第一种方法是通过用氨、二苄胺或者叠氮基团亲核取代离去基团如氯、三氟甲磺酸酯等；第二种方法是在 0-5℃下，在甲苯磺酰氯的存在下，使 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-N-氧化物与氢氧化铵或铵盐反应；第三种方法是使 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-N-氧化物与苯甲酰基异氰酸酯反应。

亲核取代反应在诸如以下的文献中公开：WO97/48704、WO92/06093、美国专利 5,395,937、5,756,747、4,988,815、5,602,256、5,578,727、4,698,348、4,689,388、欧洲专利 EP 145340、EP 0385630、EP 310950 和 JP04193866。在 WO97/48704 中，特别提到氨基的引入是通过使一种 4-氯代衍生物和叠氮化钠反应得到一个四唑部分，该四唑部分和三苯膦反应生成 4-氨基衍生物。在美国专利 5,395,937 中，4-三氟甲磺酸酯衍生物与二苄胺反应，4-二苄胺衍生物的催化还原在 4-位上安置一个氨基团。美国专利 5,756,474 公开了以氨在一种 4-氯代衍生物上的亲核取代，所述 4-氯代衍生物是通过 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-N-氧化物对 4-羟基衍生物的异构化，继而与 POCl₃ 反应后得到。在以下的专利中，均公开了在高温和高压下，使用氨对 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氯的亲核取代：4,988,815、5,602,256、5,578,727、4,698,348、4,689,388、EP 145340、JP04193866、EP 0385630 和 EP 310950。

WO92/06093 公开了在 0-5℃，甲苯磺酰氯的存在下，1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-N-氧化物和氢氧化铵或者铵盐的反应。

WO92/15581 公开了 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-N-氧化物和苯甲酰基异氰酸酯的反应。

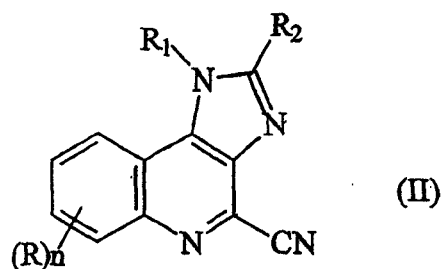
然而，在本领域以高纯度和高得率制备 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，尤其是咪喹莫特的需要是存在的，但是该制备不要求高温或高压。

图的简述

图 1-4 是按照本发明制成的固体 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺的色谱图。

发明概要

一方面，本发明涉及一种式(II)的化合物及其盐：



其中

R_1 选自：氢；1-约 10 个碳原子的直链或支链烷基，任选由选自低级烷基、3-约 6 个碳原子的环烷基的取代基取代，其中所述环烷基任选由低级烷基取代；2-约 10 个碳原子的直链或支链烯基，其中所述链烯基的烯不饱和键与 1-氮间隔至少一个碳原子，并且其中所述直链或支链链烯基任选被选自低级烷基、3-约 6 个碳原子的环烷基的取代基取代，其中所述环烷基任选由低级烷基取代；1-约 6 个碳原子的羟烷基；酰氧基烷基，其中所述酰氧基部分是 2-约 4 个碳原子的链烷酰氧基或者苯甲酰氧基，而所述烷基部分含 1-约 6 个碳原子；苄基；(苄基)乙基；和苯基，其中所述苄基、(苄基)乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的 1 或 2 个部分任选取代，条件是，当苯环被 2 个这样的部分取代时，则所述部分总共含有 6 个以上的碳原子；

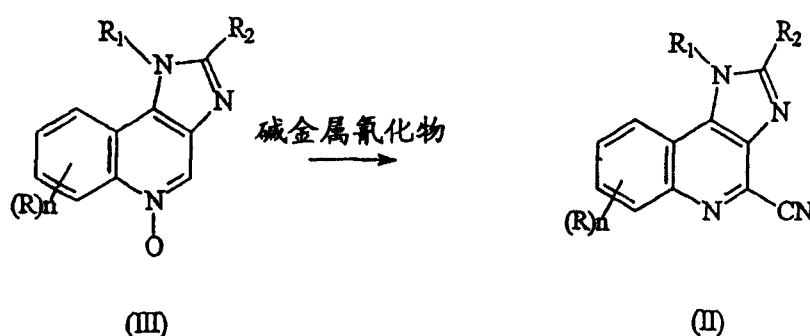
R_2 选自：氢；含 1-约 8 个碳原子的直链或支链烷基；苄基；(苄基)乙基；和苯基，其中所述苄基、(苄基)乙基以及苯基取代基在苯环上被独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的 1 或 2 个部分任选取代，条件是当苯环被 2 个这样的部分取代时，则所述部分总共含有 6 个以上的碳原子；

R 独立选自：1-约 4 个碳原子的烷氧基、1-约 4 个碳原子的烷基和卤素；和

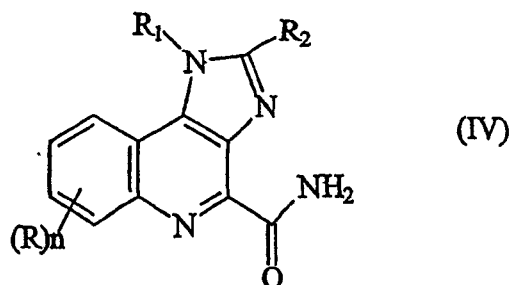
n 是 0-2 的整数，条件是如果 n 是 2，则所述基团总共含有不超过 6 个碳原子。

在一个优选的实施方案中， R_1 是异丁基， R_2 是氢，和 n 是 0。

另一方面，本发明涉及一种制备式(II)的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氰基化合物及其盐的方法，包括使式(III)的化合物与碱金属氰化物反应，其中 R、 R_1 、 R_2 和 n 如上定义。



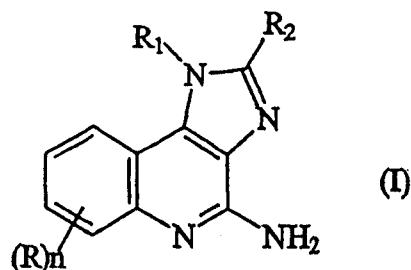
再一方面，本发明涉及一种式(IV)化合物及其盐：



其中 R、 R_1 、 R_2 和 n 如上定义。在优选的实施方案中， R_1 是异丁基， R_2 是氢，和 n 是 0。

还有一方面，本发明涉及一种制备式(IV)的化合物及其盐的方法，包括使式(II)的化合物和强酸水溶液起反应。

另外一方面，本发明涉及一种制备式(I)的化合物或其药学上可接受的酸加成盐的方法：



其中 R、R₁、R₂ 和 n 如上定义，该方法包括使式(IV)化合物或其盐经霍夫曼重排或者降解反应。在一个优选的实施方案中，R₁ 是异丁基，R₂ 是氢，和 n 是 0。

关于本发明的这些和其它的部分，现参照下面的本发明详细说明书予以详述。

发明详述

一方面，本发明涉及一种制备式(I)的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺的方法。优选的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺是咪喹莫特。然而，本发明的方法可被用于制备任何式(I)范围内的化合物，包括那些在美国专利 5,756,747、5,395,937、4,689,338、EP 385630、WO 97/48704、WO 92/06093 和 WO 92/15581 公开的化合物，所有这些文献的全文通过引用结合到本文中。

本发明还涉及用于制备式(I)的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺的新的式(II)的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氟基中间体和式(IV)的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺中间体，以及涉及制备式(II)和式(IV)中间体的方法。优选的中间体是 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氟基和 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺。

式(II)的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氟基中间体通过式(III)的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-N-氧化物与碱金属氟化物如氟化钠反应制备。式(III)的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-N-氧化物可采用本领域任何已知方法得到，包括在美国专利 5,756,747、WO 92/06093 和 WO 92/15581 中已经公开的那些方法，所有这些文献的全文通过引用结合到本文中。

喹啉-N-氧化物与亲核试剂间的反应在 Elderfield 所著的

Heterocyclic Compounds, 第4卷,第243页上有报告。式(III)的1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-N-氧化物与碱金属氰化物之间的反应优选在有机酰卤,如苯甲酰氯和适合的溶剂存在下进行。可使用大过量的,即3:1摩尔比的碱金属氰化物以尽可能减少1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-羟基衍生物的形成。优选的溶剂是二氯甲烷和水的混合物。该反应优选在约-5℃到5℃之间,更优选在约-5℃到-1℃之间,最优选在约0℃的温度下进行。优选添加有机酰卤的时间是约1到3小时,更适宜约1到2小时,最优选约1小时40分钟。反应在经高效液相色谱(HPLC)检测无1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-N-氧化物时完成。没有必要分离1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氰基化合物来制备1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺中间体。反应结束时,分离各相,洗涤和浓缩含1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氰基化合物的有机层。可加入四丁基溴化铵得到清晰的相分离。

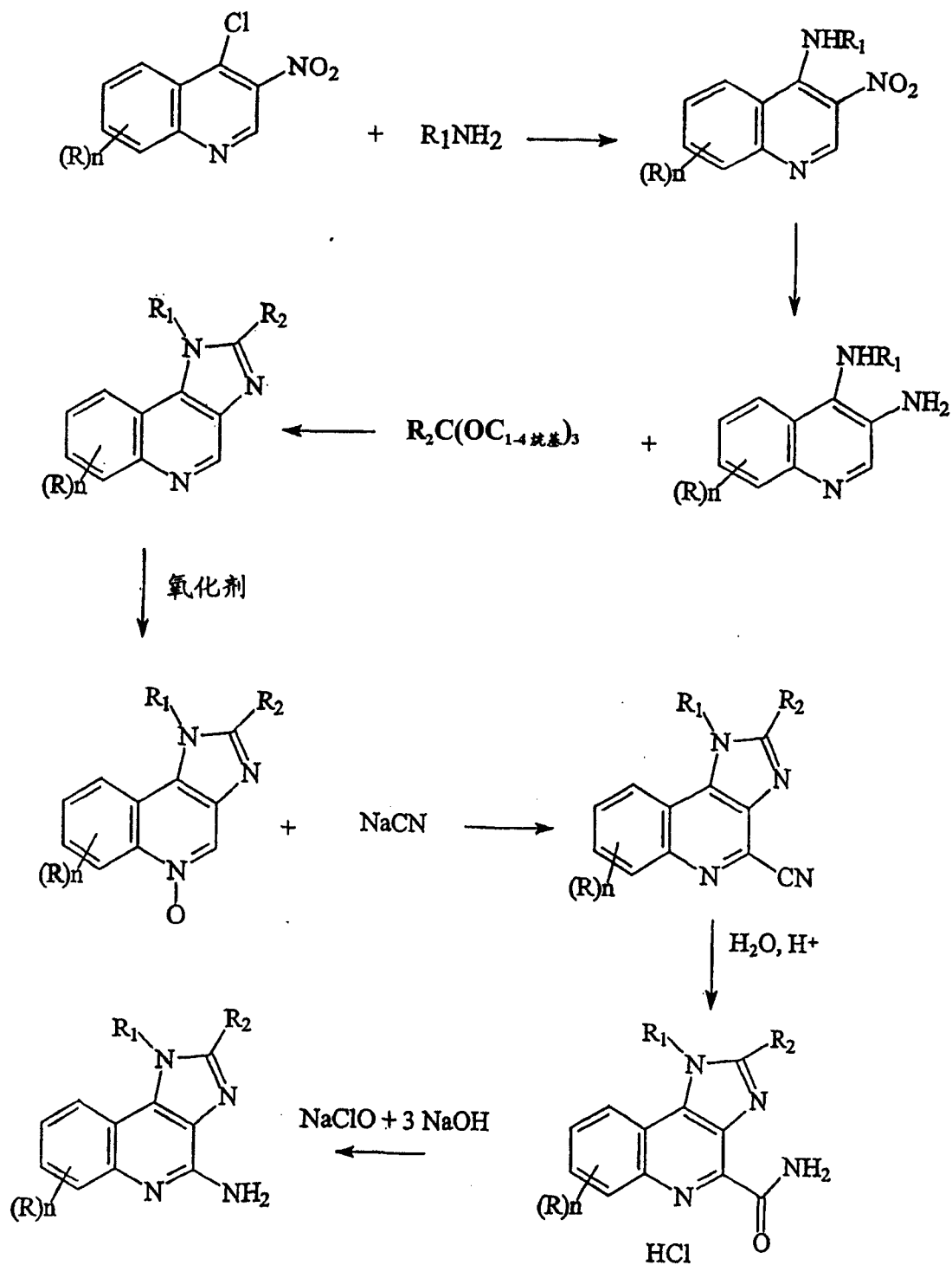
为了制备式(IV)的1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺中间体,使式(II)的1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氰基中间体与热的强酸水溶液反应,优选使用30%的盐酸。所述酸溶液优选加热到约40-60℃,更优选约40-45℃,缓慢加入氰基中间体。随着氰基中间体的加入,二氯甲烷被蒸馏掉。反应在50-52℃进行约3-4小时后结束,此时二氯甲烷被完全蒸馏掉。将反应混合物冷却,过滤分离碳酰胺中间体,所得到的1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺中间体纯度高,即HPLC检测纯度至少为99%,而且获得好的收率,即关于1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-N-氧化物,收率约为71-71%。因此,在氰化反应形成的约5-6%的1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-羟基杂质几乎完全排除。

为了制备1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,将一种次卤酸(HOX)的碱金属或碱土金属盐,如NaOBr或NaOCl和强碱,如碱金属或碱土金属氧化物或氢氧化物,例如NaOH、KOH或者MgO,与1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺中间体反应,经霍夫曼重排降解酰胺基团并在喹啉环系统的相应位置上形成胺。霍夫曼重排为一种在莫里森和博伊德(Morrison and Boyd)所著的《有机化学》(Organic Chemistry)第六

版，第 838-843 页中描述的已知反应，其通过引用结合到本文中。该反应在适宜的溶剂中进行，优选的溶剂是 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物。该反应优选在 50-52℃ 之间的温度下进行，反应时间约 2 小时。反应完成后，悬浮液被酸化，大部分 1,2-二甲氧基乙烷被蒸馏掉，被水置换。回收得到一种粗品 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺盐。

粗品咪喹莫特用在本领域已知的技术纯化，包括常规的结晶和/或重结晶。

一个反应流程可用来制备式(I)的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，该流程如下所示：



本发明以下的非限制性实施例作为参考予以进一步详细说明。

实施例 1

制备 4-异丁基-3-硝基喹啉

在三乙醇胺(TEA)的存在下,使 4-氯-3 硝基喹啉与异丁胺在-10 到 15℃之间在甲苯中反应,同时除湿,洗涤和相分离后,其有机溶液留待下一步备用。

实施例 2

制备 4-异丁基-3-氨基喹啉

在 40-45℃和大气压的下,用甲苯作为溶剂, Pd/C 5% (50%潮湿) 作为为催化剂,通过催化还原将实施例 1 制备的 4-异丁基-3-硝基喹啉的硝基氧基还原,生成 4-异丁基-3-氨基喹啉。反应速率取决于搅拌效率。过滤掉催化剂后,溶液留待下一步备用。

实施例 3

制备 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉

在 102-110℃,用 TEOF (原甲酸三乙基酯)和 20%摩尔甲酸加快反应速率,使实施例 2 制备的 4-异丁基-3-氨基喹啉在甲苯中进行环化,生成 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉。加入 TEOF 之前,为了防止其水解,有必要采用共沸蒸馏除去在催化还原中形成的水。在反应中,蒸馏乙醇和甲苯的混合物以维持其内在温度在 102-110℃之间。

实施例 4

制备 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉 N-氧化物

在 40-45℃、用过乙酸作为氧化剂,将实施例 3 制备的 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉在甲苯中进行氧化,生成 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉 N-氧化物,经加入硫酸钠溶液和氢氧化铵后过滤分离该产物。

实施例 5

制备 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氟基化合物

在 2000ml 的反应容器中装入 300ml 水和 91.1g (1.859 摩尔)氟化钠, 在 20-25℃ 搅拌至氟化钠完全溶解。然后加入 900ml 的二氯甲烷和 155.7 g (0.6216 摩尔)的 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉 N-氧化物。该悬浮液于 25℃ 搅拌 10 分钟, 然后冷却至 -5℃。将温度维持在 -5 到 -1℃, 并在约 1 小时 40 分钟的时间内往反应容器中滴加 92.6 g (0.6589 摩尔)的苯甲酰氟。于 0℃ 搅拌此混合物约 30 分钟并取样品。高效液相色谱(HPLC)分析会显示已经没有起始原料存在, 有 92% 的目标产物和 5.48% 4-羟基衍生物。如果存在尚未反应的起始原料, 加入与剩余反应试剂等量的苯甲酰氟, 然后将混合物加热到 20℃, 再加入 200ml 的水和 3g 的四丁基溴化铵。分离各相, 有机层约 990ml 以及水层约 620ml。有机层用 200ml 10% 的 Na₂CO₃ 洗涤, 分离各相, 有机层约 965ml 以及水层约 210ml。将 200ml 5% 的 NaClO 非常缓慢地加入到有机层中, 同时维持温度在 20-25℃。此混合物搅拌约 5 分钟后, 分离各相, 以使有机层为约 940ml 以及水层为约 210ml。有机层用 200ml 水洗涤, 分离各相。将有机层真空浓缩至体积约 350ml, 所得溶液的温度维持在 30-32℃ 以防止结晶化, 留待下一步备用。

实施例 6

制备 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺

将 832 g (6.84 摩尔) 30% 的盐酸装入到 2000ml 反应容器中, 加热至 50℃。夹套温度维持在 60℃, 往反应容器里滴加实施例 5 所得的溶液(350ml, 155.6 g (0.6216 摩尔)的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氟基化合物), 蒸馏掉二氯甲烷。在加入期间, 内在温度维持在 40-45℃, 氟化氢气体释放出来。在加入结束时, 内在温度升高至约 50-52℃, 二氯甲烷被完全清除。内在温度维持在约 50-52℃ 3.5 小时; 固体物沉淀下来。3.5 小时后, 得到样品。起始原料应该被完全转化。将混

悬液冷却至 0℃，2 小时后，过滤固体物，用 40ml 的水洗涤 4 次和用 40ml 的异丙醇洗涤 4 次。固体物在 50℃、真空下干燥 10 小时，此时得到 152.8 g 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺盐酸盐。HPLC 分析显示固体物纯度为 97.7%，而基于反应起始原料 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉 N-氧化物的量的收率为 70.2%。

实施例 7

HPLC 分析 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺

使用 HPLC 分析方法检测按照本发明制备的四份 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺固体样品的纯度。HPLC 的参数如下：

仪器： HPLC Perkin Elmer 系列 200，带自动进样器和二极管阵列检测器或相当的检测器。

试剂： 乙腈，HPLC 级

分析用磷酸二氢钾 RPE-ACS

分析用磷酸 RPE-ACS

流动相： 水相： 按下述方法制备 0.02M pH2.7 的磷酸(盐)缓冲液：使 2.72g 磷酸二氢钾溶解于 1000ml HPLC 级的去离子水中，用 15% (wt/v)磷酸调整 pH 至 2.7±0.02，用 0.45 μm 的滤器过滤

有机相： 乙腈

梯度时间表：

累计时间(分钟)	%水相	%有机相
0	80	20
12	64	36
19	40	60
27	40	60
平衡时间：	8 分钟	

温度 30℃

柱: ALLTIMA C18 5 微米, 150 mm× 4.6 mm(ALLTECH 出品)

流速: 1.0 ml/分钟

波长: 210 nm

进样量: 5 微升

四个样品的 HPLC 结果概括于表 I 中:

表 I

样品编号	IMI-Amide*	IMI-OH**	IMI-CN***
1	99.08	0.61	n.d.
2	99.47	0.36	n.d.
3	99.25	0.44	n.d.
4	99.63	0.24	0.03

*-1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-碳酰胺

**-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-羟基杂质

***-1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-氰基化合物

实施例 9

制备 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺

将 500ml(433.5g)1,2-二甲氧基乙烷和 50g (0.164 摩尔)的 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-羧酰胺盐酸盐(99.08%)装入到一个 1000ml 反应容器中。维持反应容器的温度约 27-28℃, 加入 21.7 g (0.57 摩尔)30%的氢氧化钠。然后将溶于 54.3g 30%的 NaOH 的 104.35 g (0.18 摩尔)次氯酸钠溶液(12.88%为 NaClO)加入其中。此悬浮液在 27-28℃ 搅拌约 1 小时, 继而加热该悬浮液至 50-52℃ 并且维持此温度约 2 个小时, 此时取样。如果此中间体少于 0.5%, 将悬浮液冷却至 40℃, 由于温度维持在 50℃ 以下, 缓慢滴入 75g 37%HCl。在加入期间有二氧化碳气体产生, 在外部温度 52℃ 下, 真空蒸馏大部分的 1,2-二甲氧基乙烷至剩余体积 450ml。维持内在温度 50-52℃ 时加入 125ml 的

水，悬浮液进一步在真空中蒸馏至剩余体积 530ml，于 50-52℃ 搅拌该悬浮液 30 分钟并在 50-52℃ 过滤。固体物用 50ml 冷水洗涤 2 次，然后再用 50ml (79g) 丙酮洗涤 2 次。固体物在 50℃ 真空干燥 10 小时，得到 41.54g 的咪唑莫特 HCl，收率为 91.5%。

实施例 10

纯化 1-异丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺

将 100ml 水和 10g 粗品咪唑莫特 HCl 装入到一个 250ml 反应容器中。加热此混合物至 85-90℃，得到溶液，加入 0.2g 亚硫酸氢钠，溶液从橙色转为黄色。加入 1g 活性炭，在 90-95℃ 10 分钟后，滤出活性炭，滤饼用 10ml 热水洗涤。为得到浅黄色溶液，加入 1g 活性炭，在 90-95℃ 搅拌 10 分钟。滤出活性炭，滤饼用 10ml 热水洗涤。为得到无色溶液，在 80℃ 时加入 3g NH_4OH (NH_3 26%)。得到的白色悬浮液冷却至 20℃，过滤，滤饼用 10ml 水洗涤 3 次，在洗液中经硝酸银检测，应未检测到氯化物。固体物在 50℃ 真空干燥 10 小时，得到 7g 固体物，收率为 80.5%。

因此，参照具体的优选实施方案描述了本发明，并用实施例对本发明作了示例性说明。本领域技术人员可以理解对所述和举例说明的本发明的修改，这些修改并不背离在说明书中公开的本发明的精神和范围。

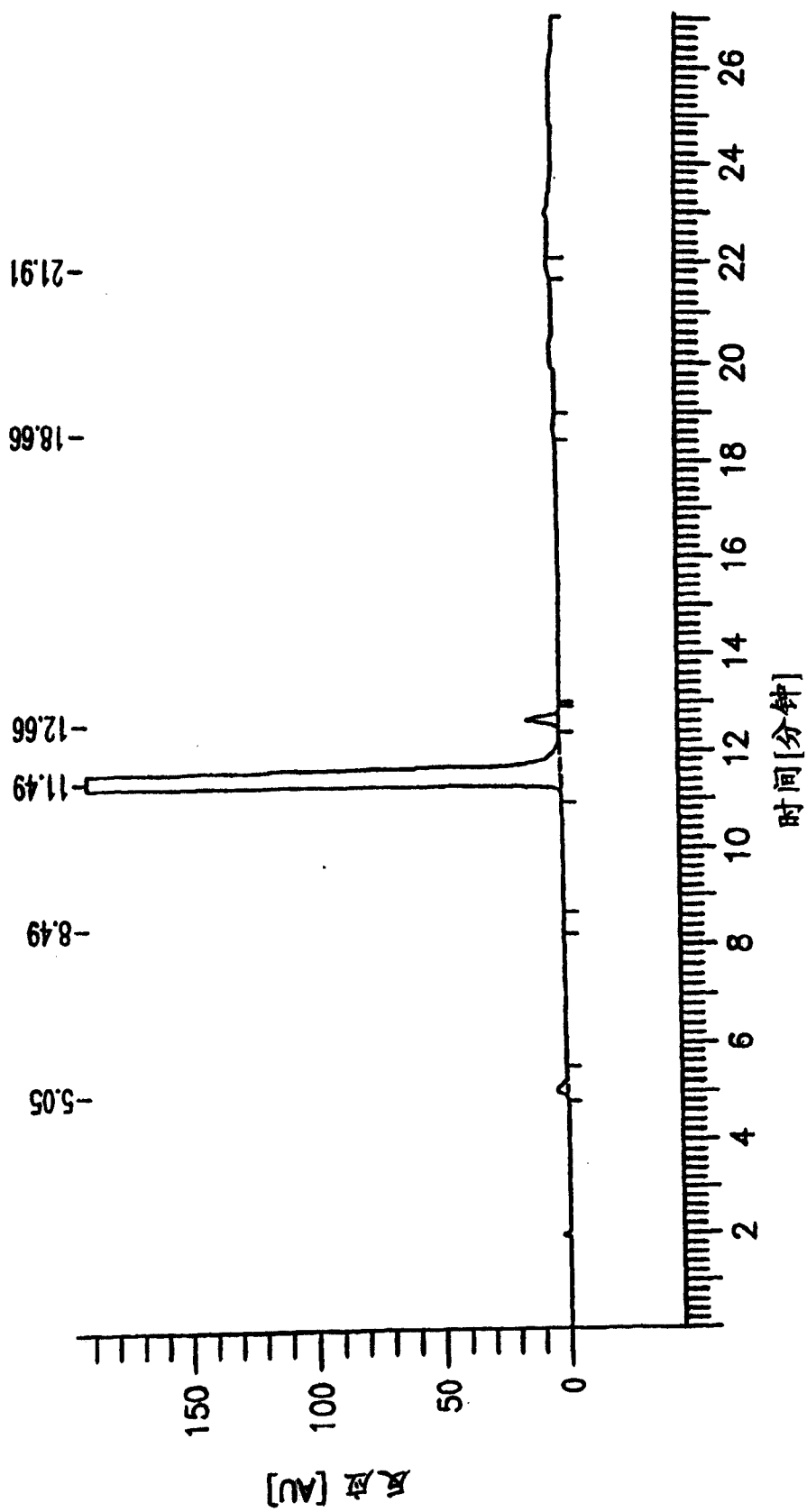


图 1

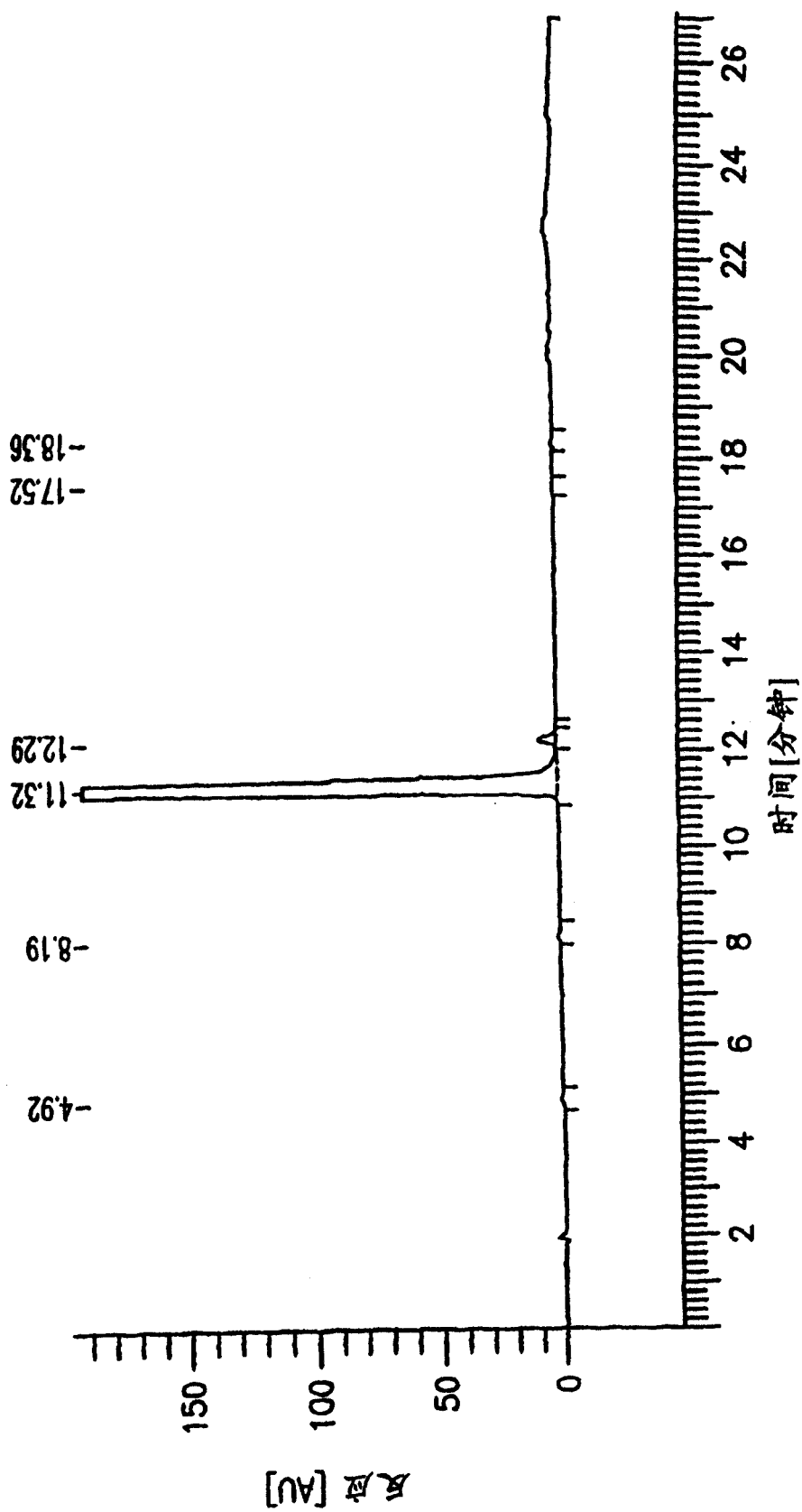


图 2

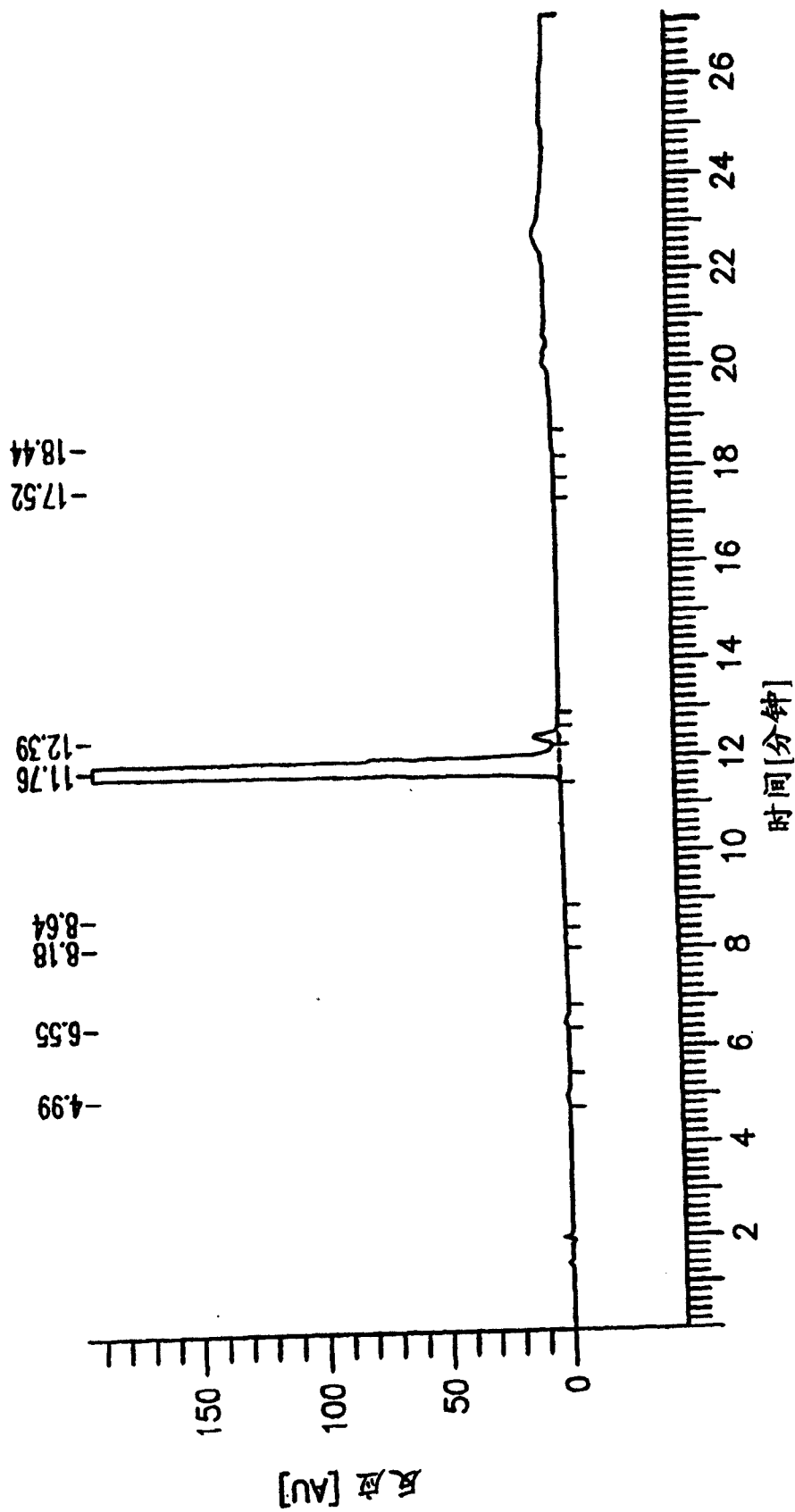


图 3

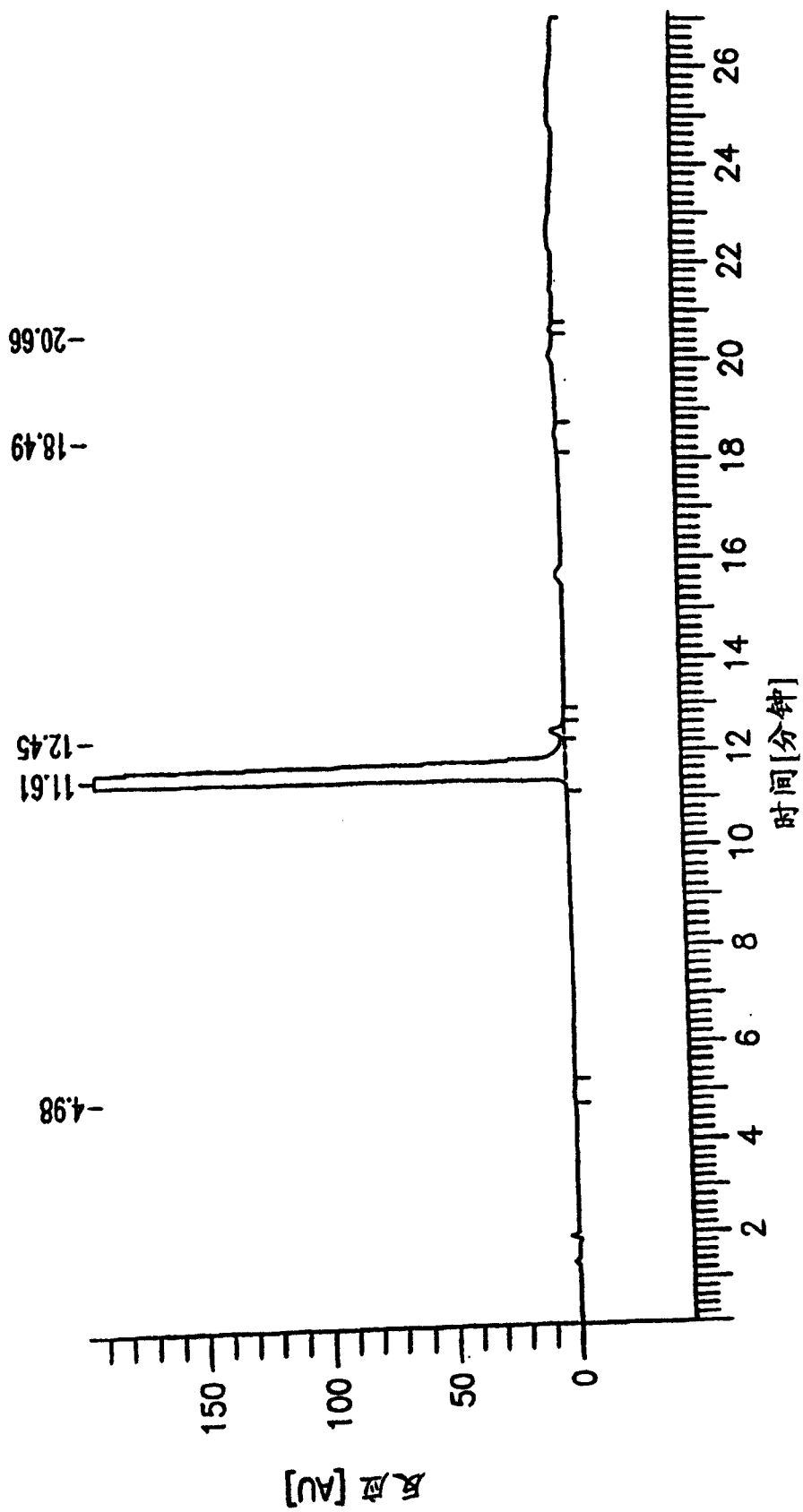


图 4