

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02824286.6

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

C07D 235/00 (2006.01)

C07D 221/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 3 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 100372846C

[22] 申请日 2002.6.7 [21] 申请号 02824286.6

[30] 优先权

[32] 2001.12.6 [33] US [31] 10/016,073

[86] 国际申请 PCT/US2002/018220 2002.6.7

[87] 国际公布 WO2003/050117 英 2003.6.19

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.4

[73] 专利权人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 约瑟夫·F·德拉里亚

沙达·A·哈拉德森

菲利普·D·埃普内

凯尔·J·林德斯特伦

布里翁·A·梅里尔

[56] 参考文献

US5494916A 1996.2.27

CN1478090A 2004.2.25

WO0076519A 2000.12.21

审查员 王景华

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 樊卫民 郭国清

权利要求书 10 页 说明书 86 页

[54] 发明名称

亚磺酰氨基取代的咪唑并吡啶

[57] 摘要

在 1-位含有磺酰胺官能基的咪唑并吡啶化合物可以用作免疫反应调节剂。本发明的化合物和组合物可以诱导多种细胞因子的生物合成从而可用于治疗多种疾病包括病毒性疾病和肿瘤性疾病。

1. 选自下述物质的化合物:

N-[4-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]甲磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}甲磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}甲磺酰胺;

2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1-{2-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺;

N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]甲磺酰胺;

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}甲磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}甲磺酰胺;

N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-1,1-二甲基乙基}甲磺酰胺;

N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-1,1-二甲基乙基}丙烷-2-磺酰胺。

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]乙磺酰胺;

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]丙烷-2-磺酰胺;

N'-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-N,N-二甲基磺酰胺;

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]丁烷-1-磺酰胺;

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]苯磺酰

胺；

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]噻吩-2-磺酰胺；

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-1-苯基甲磺酰胺；

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-3-氟苯磺酰胺；

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-3-氰基苯磺酰胺；

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-4-甲氧基苯磺酰胺；

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]萘-1-磺酰胺；

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]喹啉-8-磺酰胺；

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-4-(三氟甲基)苯磺酰胺；

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-1,1'-联苯基-4-磺酰胺；

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-4-(甲基磺酰基)苯磺酰胺；

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺；

N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-4-{(E)-[4-(二甲基氨基)苯基]二氮烯基}苯磺酰胺；

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}乙磺酰胺；

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}丙烷-2-磺酰胺；

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}丁烷-1-磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}噻吩-2-磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-1-苯基甲磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-3-氟苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-4-氰基苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-3-氰基苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-4-甲氧基苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-2,4-二氟苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}萘-1-磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}喹啉-8-磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-1-[(1S,4R)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基]甲磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-4-(甲基磺酰基)苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺;

N-[4-(4-氨基-2-乙氧基甲基-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁

基]-4-{(E)-[4-(二甲基氨基)苯基]二氮烯基}苯磺酰胺;

2-(乙氧基甲基)-1-{2-[1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基]乙基}-6,7-二甲基-

1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺;

2-(乙氧基甲基)-1-{2-[1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基]乙基}-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺;

4-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]乙基}-N,N-二甲基哌啶-1-磺酰胺;

1-{2-[1-(丁基磺酰基)哌啶-4-基]乙基}-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺;

2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1-{2-[1-(2-萘基磺酰基)哌啶-4-基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺;

2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1-{2-[1-(喹啉-8-基磺酰基)哌啶-4-基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺;

2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1-[2-(1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基}哌啶-4-基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺;

1-[4-(1,1-二氧代异噻唑烷基-2-基)丁基]-6,7-二甲基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺

1-{2-[1-(1,1'-联苯基-4-基磺酰基)哌啶-4-基]乙基}-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺;

2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1-[2-(1-{[4-(甲基磺酰基)苯基]磺酰基}哌啶-4-基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺;

1-(2-{1-[4-(4-二甲基氨基苯基偶氮基)苯磺酰基]哌啶-4-基}乙基)-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺;

N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]乙磺酰胺;

N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]丙烷-2-磺酰胺;

N'-[4-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]-N,N-二甲基磺酰胺;

N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]丁烷-1-磺酰胺;

N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]噻吩-

2-磺酰胺；

N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]-3-氟苯磺酰胺；

N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]-3-氰基苯磺酰胺；

N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]萘-1-磺酰胺；

N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]萘-2-磺酰胺；

N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]-C-(7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酰胺；

N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]-1,1'-联苯基-4-磺酰胺；

N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺；

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}乙磺酰胺；

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}丙烷-2-磺酰胺；

N'-[4-(4-氨基-2-乙氧基甲基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]-N,N-二甲基磺酰胺；

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}丁烷-1-磺酰胺；

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}苯磺酰胺；

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}噻吩-2-磺酰胺；

(E)-N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}-2-苯基乙磺酰胺；

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-

基]丙基}-3-氟苯磺酰胺;

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}-4-氰基苯磺酰胺;

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}-3-氰基苯磺酰胺;

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}-4-甲氧基苯磺酰胺;

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}-2,4-二氟苯磺酰胺;

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}萘-1-磺酰胺;

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}萘-2-磺酰胺;

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;

N-[3-(4-氨基-2-乙氧基甲基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]-C-(7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酰胺;

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}-1,1'-联苯基-4-磺酰胺;

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}-4-(甲基磺酰基)苯磺酰胺;

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]乙磺酰胺;

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]丙烷-2-磺酰胺;

N'-[4-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-N,N-二甲基磺酰胺;

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]丁烷-1-磺酰胺;

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]苯磺

酰胺；

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]噻吩-2-磺酰胺；

(E)-N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-2-苯基乙磺酰胺；

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-3-氟苯磺酰胺；

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-4-氰基苯磺酰胺；

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-3-氰基苯磺酰胺；

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-4-甲氧基苯磺酰胺；

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-2,4-二氟苯磺酰胺；

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]萘-1-磺酰胺；

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]萘-2-磺酰胺；

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-4-(三氟甲基)苯磺酰胺；

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-C-(7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酰胺；

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-1,1'-联苯基-4-磺酰胺；

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-4-(甲基磺酰基)苯磺酰胺；

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺；

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-1-甲

基-1H-咪唑-4-磺酰胺;

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-3,5-二甲基异噻唑-4-磺酰胺;

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺;

4-([2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]氨基)磺酰基)苯甲酸;

N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-1-(2-硝基苯基)甲磺酰胺;

N-{[5-([2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]氨基)磺酰基]噻吩-2-基]甲基}苯甲酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}乙磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}丙烷-2-磺酰胺;

N'-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}-N,N-二甲基磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}丁烷-1-磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}噻吩-2-磺酰胺;

(E)-N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}-2-苯基乙磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}-3-氟苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}-4-氰基苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-3-氰基苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-4-甲氧基苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-2,4-二氟苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}萘-1-磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}萘-2-磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-C-(7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-1,1'-联苯基-4-磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-4-(甲基磺酰基)苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]

丁基}-5-氯噻吩-2-磺酰胺; 和

N-({5-[(4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}氨基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

或其可药用盐。

2. 含有治疗有效量的权利要求 1 的化合物和可药用载体的药物

组合物。

3. 根据权利要求 2 的药物组合物，所述药物组合物用于诱导动物中细胞因子生物合成。

4. 根据权利要求 2 的药物组合物，所述药物组合物用于治疗动物病毒性疾病。

5. 根据权利要求 2 的药物组合物，所述药物组合物用于治疗动物肿瘤性疾病。

亚磺酰氨基取代的咪唑并吡啶

技术领域

本发明涉及在 1-位上具有磺酰胺官能基的咪唑并吡啶化合物，和涉及含有所述化合物的药物组合物。本发明进一步涉及这些化合物作为免疫调节剂以诱导动物中细胞因子的生物合成和治疗疾病包括病毒性疾病和肿瘤性疾病的用途。本发明还涉及该化合物及其所用中间体的制备方法。

背景技术

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

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

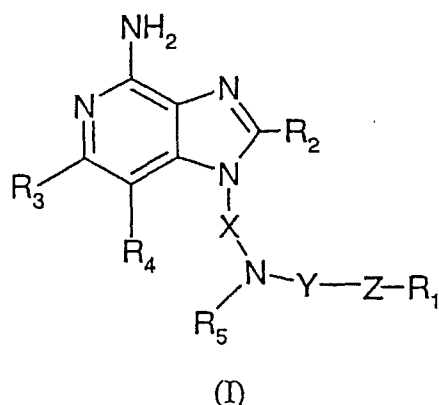
在美国专利 US 5,446,153；5,494,916；和 5,644,063 中公开了用作免疫反应调节剂的取代的 1H-咪唑并吡啶-4-胺化合物，但这些专利中公开的化合物在 1-位上没有胺取代。在 PCT 申请 WO 00/76505，WO

00/76518 和美国专利 US6,331,539 中公开了某些在 1-位具有酰胺, 磺酰胺和脲官能基的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺。上述专利和已公开的专利申请在此一并引入作为参考。

尽管有近期新发现的作为免疫反应调节剂的化合物, 但是对具有通过诱导细胞因子生物合成或其它机理来调节免疫反应能力的化合物的需求一直是存在的。

发明内容

我们已经发现一组新的可诱导动物中细胞因子生物合成的化合物。因此, 本发明提供了在 1-位上具有磺酰胺官能基的咪唑并吡啶-4-胺化合物。我们发现这些化合物可以用作细胞因子生物合成的诱导剂, 这些化合物如式(I)所示, 更具体的如下文所示。式(I)如下所示:



其中 X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ 和 R₅ 如这里所述。

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

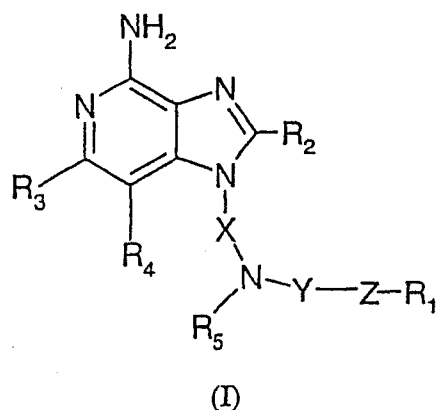
本发明进一步提供了含有免疫反应调节化合物的药物组合物, 提供了通过给动物施用式(I)化合物来诱导动物中细胞因子生物合成, 治

疗动物病毒感染，和/或治疗肿瘤性疾病的方法。

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

本发明的具体描述

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



其中：

X 表示亚烷基或亚烯基；

Y 表示-SO₂-；

Z 表示键，或-NR₆-；

R₁ 表示芳基，杂芳基，杂环基，或烯基，各个基团可以是未被取代的或者被一个或多个各自独立地选自下述基团的取代基所取代：

- 烷基；
- 烯基；
- 芳基；
- 杂芳基；
- 杂环基；
- 取代的环烷基；
- 取代的芳基；

-取代的杂芳基；
-取代的杂环基；
-O-烷基；
-O-(烷基)₀₋₁-芳基；
-O-(烷基)₀₋₁-取代芳基；
-O-(烷基)₀₋₁-杂芳基；
-O-(烷基)₀₋₁-取代杂芳基；
-O-(烷基)₀₋₁-杂环基；
-O-(烷基)₀₋₁-取代杂环基；
-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-取代芳基；
-S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基；
-S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-取代杂芳基；
-S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂环基；
-S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-取代杂环基；
-(烷基)₀₋₁-N(R₆)₂；
-(烷基)₀₋₁-NR₆-CO-O-烷基；
-(烷基)₀₋₁-NR₆-CO-烷基；
-(烷基)₀₋₁-NR₆-CO-芳基；
-(烷基)₀₋₁-NR₆-CO-取代芳基；
-(烷基)₀₋₁-NR₆-CO-杂芳基；
-(烷基)₀₋₁-NR₆-CO-取代杂芳基；
-N₃；
-卤原子；
-卤代烷基；
-卤代烷氧基；

-CO-卤代烷基;
-CO-卤代烷氧基;
-NO₂;
-CN;
-OH;
-SH; 和在烷基, 烯基和杂环基情况下可以是氧代;

R₂选自下述基团:

-氢;
-烷基;
-烯基;
-芳基;
-取代芳基;
-杂芳基;
-取代杂芳基;
-烷基-O-烷基;
-烷基-S-烷基;
-烷基-O-芳基;
-烷基-S-芳基;
-烷基-O-烯基;
-烷基-S-烯基; 和
-被一个或多个各自独立地选自下述取代基所取代的烷基或烯基:
-OH;
-卤原子;
-N(R₆)₂;
-CO-N(R₆)₂;
-CS-N(R₆)₂;
-SO₂-N(R₆)₂;
-NR₆-CO-C₁₋₁₀ 烷基;
-NR₆-CS-C₁₋₁₀ 烷基;
-NR₆-SO₂-C₁₋₁₀ 烷基;

-CO-C₁₋₁₀ 烷基;
-CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;
-N₃;
-芳基;
-取代芳基;
-杂芳基;
-取代杂芳基;
-杂环基;
-取代杂环基;
-CO-芳基;
-CO-取代芳基;
-CO-杂芳基; 和
-CO-取代杂芳基;

R₃ 和 R₄ 各自独立地选自: 氢, 烷基, 烯基, 卤素, 烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基和烷硫基;

R₅ 是 H 或 C₁₋₁₀ 烷基, 或者 R₅ 能够与 X 形成环; 或者当 R₁ 是烷基时, R₅ 和 R₁ 可以连接形成环;

每个 R₆ 各自独立地表示 H 或 C₁₋₁₀ 烷基;

或其可药用盐。

化合物的制备

本发明化合物可以按照反应流程 I 制备, 其中 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, Y 和 Z 的定义如上所述, Bn 表示苄基和 R' 表示 1-4 个碳原子的烷基, 1-4 个碳原子的全氟烷基, 苯基, 或被卤素或 1-4 个碳原子烷基取代的苯基。

在反应流程 I 步骤(1)中, 式 X 所示的 3-硝基吡啶-2,4-二磺酸酯与式 R₁-Z-Y-N(R₅)-X-NH₂ 所示的胺反应得到式 XI 所示的 3-硝基-4-氨基吡啶-2-磺酸酯。由于原则上可以被置换的两个磺酸基的存在, 反应可能产生多种反应产物的混合物, 该混合物通过常规技术如柱层析易

被分离。该反应优选在叔胺如三乙胺存在下、通过向式 X 化合物在合适的溶剂如二氯甲烷的溶液中，加入胺而进行的。由于磺酸基是易于离去的基团，反应可在低温下进行(0℃)以减少不需要的 2-氨基化和 2,4-二氨基化的副产物的量。3-硝基吡啶-2,4-二磺酸酯是已知的,通过已知的合成方法很容易制备，参见例如 Lindstrom 等，美国专利 US 5,446,153 等和其中引述的参考文献。

在反应流程 I 步骤(2)中，使式 XI 所示 3-硝基-4-氨基吡啶-2-磺酸酯与二苄基胺反应得到式 XII 所示的 2-二苄基氨基-3-硝基吡啶-4-胺。该反应是在惰性溶剂如苯、甲苯或二甲苯中，将式 XI 化合物、二苄基胺以及叔胺如三乙胺的混合物加热进行的。

在反应流程 I 步骤(3)中，将式 XII 2-二苄基氨基-3-硝基吡啶-4-胺中的硝基还原为氨基。还原反应优选采用 NiB_2 ，它在甲醇中由硼氢化钠和氯化镍水合物就地产生。该反应优选在室温下进行。

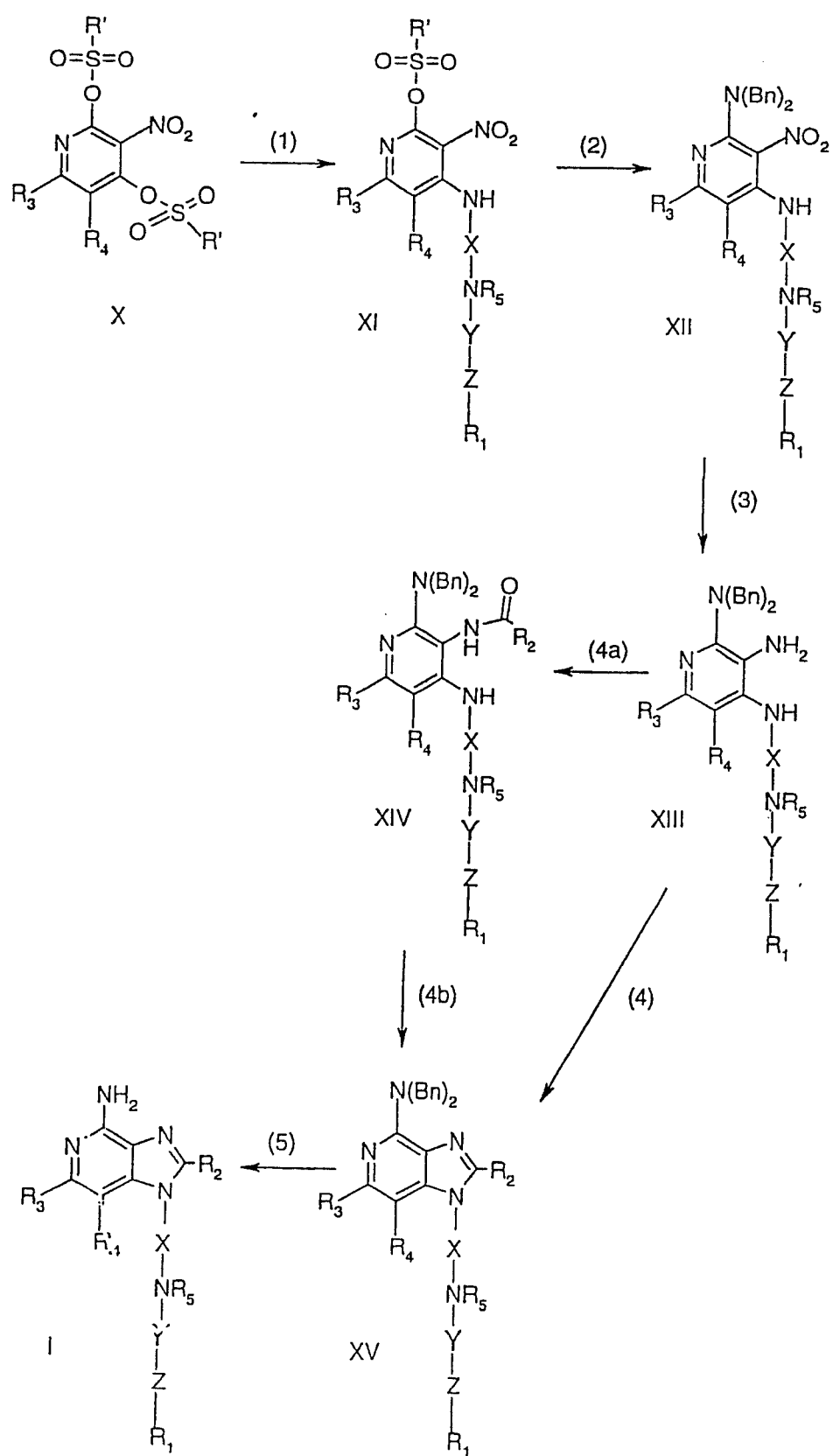
在反应流程 I 步骤(4)中，使式 XIII 所示 2-二苄基氨基吡啶-3,4-二胺与羧酸或其等同物反应得到式 XV 所示的 4-二苄基氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶。合适的羧酸的等同物包括原酸酯和链烷酸 1,1-二烷氧基烷酯。选择的羧酸或其等同物应能够使得式 XV 化合物得到需要的 R_2 取代基。例如，原甲酸三乙酯可以制得其中 R_2 是氢的化合物，和原乙酸三乙酯可以制得其中 R_2 是甲基的化合物。该反应可在没有溶剂或在惰性溶剂如甲苯存在下进行。反应应充分加热以除去反应中生成的任何副产物醇或水。可以任选加入催化剂如吡啶盐酸盐。

或者式 XV 化合物可以通过两步制备：(a)使式 XIII 所示二胺与式 $\text{R}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ 或 $\text{R}_2\text{C}(\text{O})\text{Br}$ 所示的酰卤反应得到式 XIV 化合物，然后(b)环化。在步骤(4a)中，将酰卤加到二胺在惰性溶剂中形成的溶液中，惰性溶剂如乙腈、吡啶或二氯甲烷。反应可在室温进行。在步骤(4b)中，在碱存在下将步骤(4a)产物在醇溶剂中加热，优选的在过量三乙胺存

在下在乙醇中加热回流步骤(4a)产物或将其与氨甲醇溶液一起加热。或者步骤(4b)也可以通过在吡啶中加热步骤(4a)产物进行。如果步骤(4a)就是在吡啶中进行的,那么步骤(4b)就可在分析显示步骤(4a)已经完成后直接加热反应混合物来进行。

在反应流程 I 步骤(5)中,氢解式 XV 所示的 4-二苄基氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶得到式 I 所示 4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶。优选的,在氢氧化钡/碳存在下在甲酸中加热式 XV 化合物,采用常规技术可以分离出所得到的产物或其可药用盐。

反应流程 I



本发明化合物可以根据反应流程 II 来制备, 其中 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 和 X 的定义如上所述, Bn 为苄基, BOC 是叔丁氧羰基和 W 是 O 或 S。

在反应流程 II 步骤(1)中除去式 XVI 的 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶上的氨基保护基得到式 II 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶。优选地, 在室温下用三氟甲磺酸(triflic acid)处理式 XVI 化合物在合适溶剂如二氯甲烷中形成的溶液。采用在反应流程 I 中所述的合成方法可以制备得到式 XVI 化合物。在步骤(1)中, 式 X 的 2,4-二磺酸酯与式 $\text{BOC-NR}_5\text{-X-NH}_2$ 反应, 然后如上所述进行步骤(2)-(4)得到式 XVI 化合物, 它是式 XV 所示化合物的下游产品。

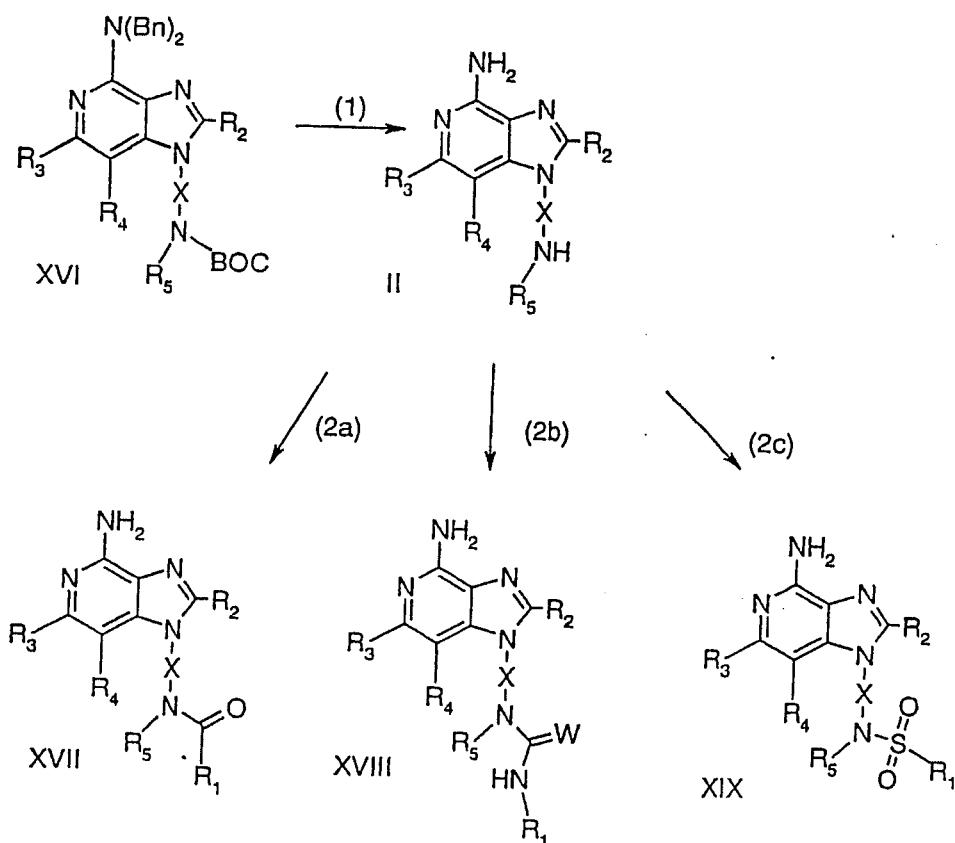
在反应流程 II 步骤(2a)中, 式 II 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶与式 $R_1\text{-C(O)Cl}$ 酰氯或式 $R_1\text{-C(O)OC(O)-R}_1$ 所示的酸酐反应得到式 XVII 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基酰胺。反应优选在碱如三乙胺存在下将酰氯或酸酐加到式 II 化合物在合适溶剂如二氯甲烷或乙腈中形成的溶液中进行。反应可在低温(0°C)或室温下进行。采用常规方法可以分离出产物或其可药用盐。

在反应流程 II 步骤(2b)中, 式 II 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶与式 $R_1\text{-N=C=O}$ 所示的异氰酸酯或式 $R_1\text{-N=C=S}$ 所示的异硫代氰酸酯反应, 得到式 XVIII 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基脲或硫脲。反应优选在低温(0°C)下将异氰酸酯或异硫代异氰酸酯加到式 II 化合物在合适溶剂如二氯甲烷中形成的溶液中进行。采用常规方法可以分离出产物或其可药用盐。

在反应流程 II 步骤(2c)中, 式 II 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶与式 $R_1\text{-S(O)}_2\text{-Cl}$ 所示的磺酰氯或式 $R_1\text{-S(O)}_2\text{-O-S(O)}_2\text{-R}_1$ 所示的磺酸酐反应, 得到式 XIX 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基磺酰胺, 它是式 I 的下游产品。反应优选在碱如三乙胺存在下, 将磺酰氯或磺酸酐加到

式 II 化合物在合适溶剂如二氯甲烷中形成的溶液中进行。反应可在低温(0°C)或室温下进行。采用常规方法可以分离出产物或其可药用盐。

反应流程 II



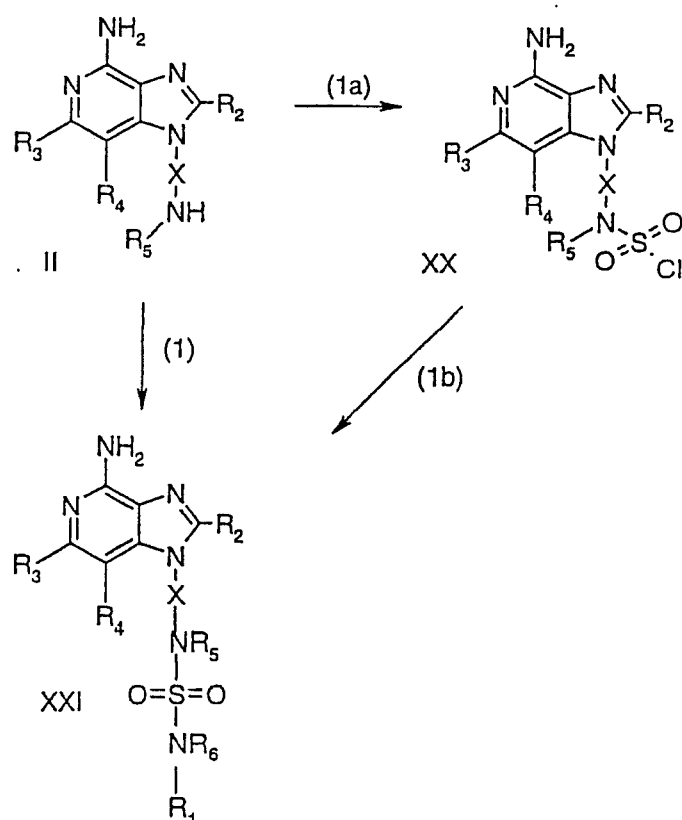
本发明化合物可以根据反应流程 III 制备, 其中 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ 和 X 的定义如上所述。

在反应流程 III 步骤(1)中, 式 II 所示 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶与式 R₁-N(R₅)S(O)₂-Cl 所示的磺酰氯反应, 得到式 XXI 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基磺酰胺, 它是式 I 的下游产品。反应优选在碱如三乙胺存在下, 将氨磺酰氯加到式 II 化合物在合适溶剂如 1,2-二氯乙烷中形成的溶液中进行。反应可在高温下进行。采用常规方法可以出分离

产物或其可药用盐。

或者，式 XXI 所示磺酰胺可通过两步制备，(a) 式 II 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶与磺酰氯反应就地生成式 XX 所示氨磺酰氯，然后(b)使所得到的氨磺酰氯与式 $R_1-N(R_6)H$ 所示胺反应。在步骤(1a)中,反应在 1 当量 4-(二甲基氨基)吡啶存在下，将磺酰氯的二氯甲烷溶液加到式 II 所示化合物的溶液中。反应优选在低温(-78℃)下进行。加料完毕后，可使得反应混合物任选地恢复到室温。在步骤(1b)中，将含有 2 当量 $R_1-N(R_6)H$ 和 2 当量三乙胺的二氯甲烷溶液加到步骤(1a) 的反应混合物中，反应优选在低温(-78℃)下进行。采用常规方法可以出分离产物或其可药用盐。

反应流程 III



本发明化合物可以按照反应流程 IV 制备，其中 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 和 X 的定义如上所述，和 BOC 表示叔丁氧羰基。

在反应流程 IV 步骤(1)中，采用常规氯化试剂氯化式 XXII 所示的 2,4-二羟基-3-硝基吡啶得到式 XXIII 所示的 2,4-二氯-3-硝基吡啶。优选地，式 XXII 所示化合物与磷酰氯混合、加热。许多式 XXII 所示的 2,4-二羟基-3-硝基吡啶化合物是已知的，而其他的化合物通过已知的方法很容易制备，参见例如 Lindstrom 等，美国专利 US 5,446,153 和其中所引述的参考文献。

在反应流程 IV 步骤(2)中，使式 XXIII 所示的 2,4-二氯-3-硝基吡啶与式 $\text{BOC-NR}_5\text{-X-NH}_2$ 所示的胺反应得到式 XXIV 所示的 2-氯-3-硝基吡啶。该反应优选在叔胺如三乙胺存在下，将胺加到式 XXIII 所示的化合物在合适的溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中形成的溶液中进行的。

在反应流程 IV 步骤(3)中，式 XXIV 所示的 2-氯-3-硝基吡啶与苯酚反应得到式 XXV 所示的 3-硝基-2-苯氧基吡啶。苯酚与氢化钠在合适的溶剂如二甘醇二甲醚或四氢呋喃中反应得到酚盐。然后所得到的酚盐可选择在室温或高温下与式 XXIV 所示的化合物反应。

在反应流程 IV 步骤(4)中，还原式 XXV 所示的 3-硝基-2-苯氧基吡啶得到 XXVI 所示的 3-氨基-2-苯氧基吡啶。优选地，上述还原反应采用常规的多相氢化催化剂如铂 / 碳，或钯 / 碳。反应在帕尔反应器中在合适的溶剂如异丙醇或甲苯或它们的混合溶剂中进行。

在反应流程 IV 步骤(5)中，XXVI 所示的 3-氨基-2-苯氧基吡啶与羧酸或其等同物反应得到式 IV 所示的 4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉。合适的羧酸的等同物包括原酸酯和链烷酸 1,1-二烷氧基烷酯。选择的羧酸或其等同物应能够使得式 IV 所示的化合物得到需要的 R_2 取

代基。例如，原甲酸三乙酯可以制得其中 R_2 是氢的化合物，和原戊酸三甲酯可以制得其中 R_2 是丁基的化合物。该反应可在没有溶剂或在惰性溶剂如甲苯存在下进行。反应应充分加热以除去反应中生成的任何副产物醇或水。可以任选加入催化剂如吡啶盐酸盐。

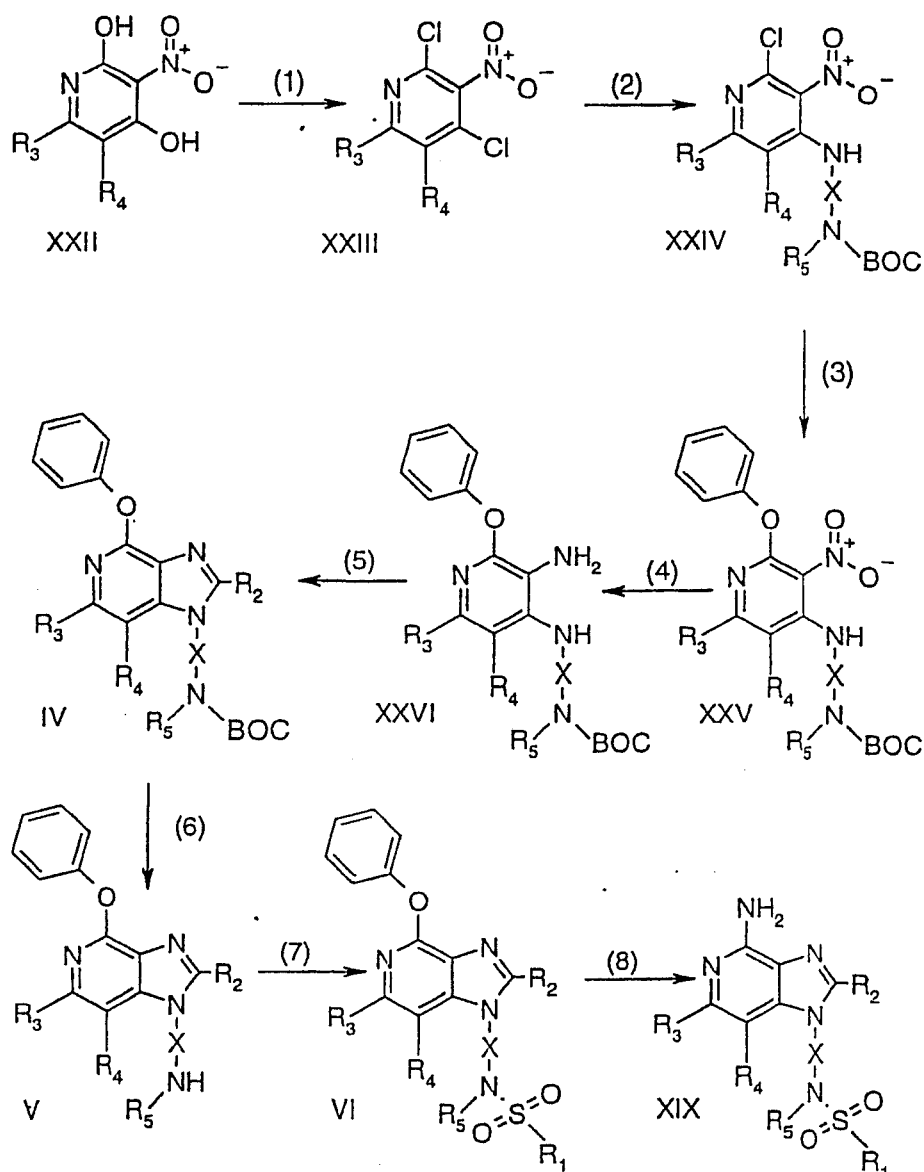
或者步骤(5)可以通过下述步骤实现：(i)使式 XXVI 所示的化合物与式 $R_2C(O)Cl$ 或 $R_2C(O)Br$ 所示的酰卤反应，然后(ii)环化。在步骤(i)中，将酰卤加到式 XXVI 所示的化合物在惰性溶剂中形成的溶液中，惰性溶剂如乙腈、吡啶或二氯甲烷。反应可在室温进行。可以任选地加入催化剂如吡啶盐酸盐。在步骤(ii)中，在吡啶中加热步骤(i)产物。如果步骤(i)是在吡啶中进行的，那么两步可以合并为一步。

在反应流程 IV 步骤(6)中，除去式 IV 所示化合物中的 BOC 基团得到式 V 所示的 4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶。优选地，在低温下用三氟乙酸或盐酸处理式 IV 所示的化合物在合适的溶剂如二氯甲烷中形成的溶液。

在反应流程 IV 步骤(7)中，采用反应流程 II 步骤(2c)的方法将式 V 所示 4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶转化为式 VI 所示 4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基磺酰胺。

在反应流程 IV 步骤(8)中，氨化式 VI 所示 4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基磺酰胺得到式 XIX 所示的 4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基磺酰胺。反应可通过在密封管中混合式 VI 所示的化合物与乙酸铵并加热($\sim 150^\circ\text{C}$)进行。采用常规方法可以分离出产物或其可药用盐。

反应流程 IV



本发明化合物可以按照反应流程 V 制备，其中 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 和 X 的定义如上所述，和 BOC 表示叔丁氧羰基。

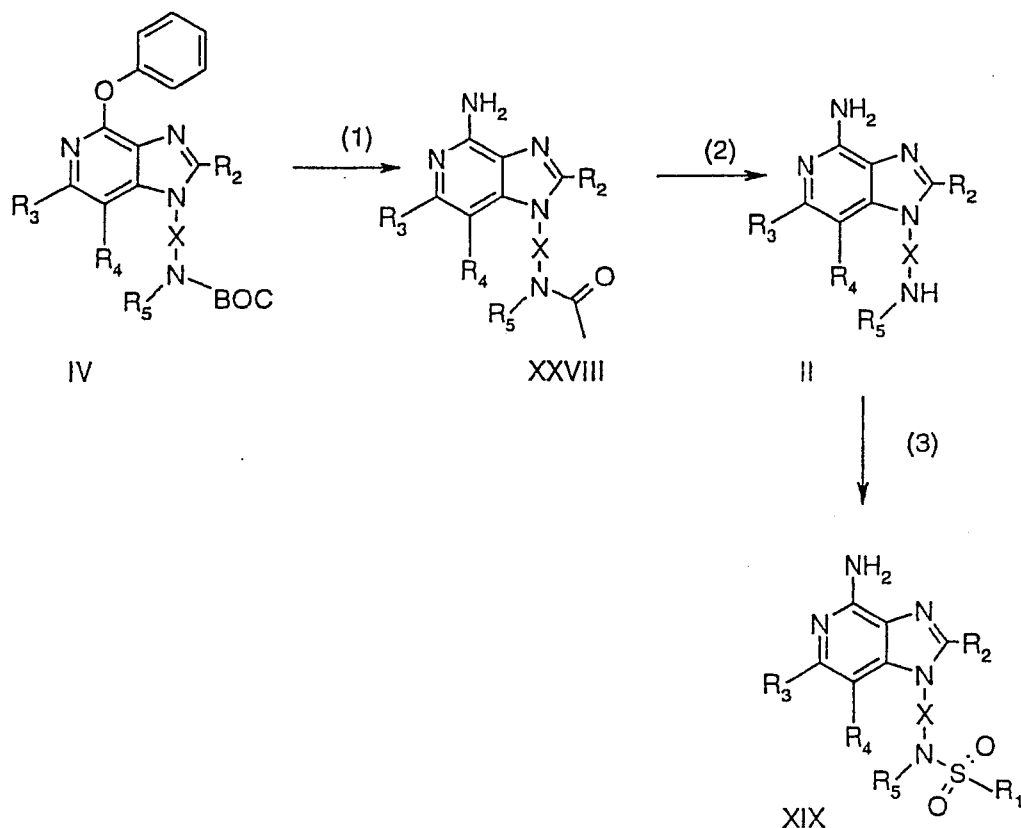
在反应流程 V 步骤(1)中，氨化式 IV 所示的 4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶得到式 XXVIII 所示的 N-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙酰胺。优选高温下(140℃-160℃)混合式 IV 所示的化合物和乙酸

铵。反应可选择在高压釜中进行。

在反应流程 V 步骤(2)中, 酸性条件下水解式 XXVIII 所示的 N-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙酰胺得到式 II 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺。优选混合式 XXVIII 所示的化合物和盐酸/乙醇并加热。

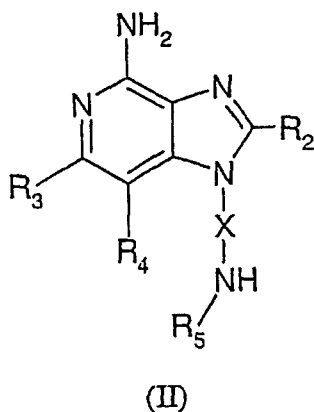
在反应流程 V 步骤(3)中, 利用常规方法将式 II 所示的 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-胺转变为式 XIX 所示的磺酰胺, 它是式 I 的下游产品。按照反应流程 II 的步骤(2c)所示方法进行反应。采用常规方法可以分离出产物或其可药用盐。

反应流程 V



本发明也提供了几种用作合成式 I 化合物的中间体的新化合物。
下面将详述这些中间体的结构式(II)-(VI)。

式(II)所示的一组中间体化合物：



其中：

X 表示亚烷基或亚烯基；

R₂ 选自下述基团：

- 氢；
- 烷基；
- 烯基；
- 烷基-O-烷基；
- 烷基-S-烷基；
- 烷基-O-芳基；
- 烷基-S-芳基；
- 烷基-O-烯基；
- 烷基-S-烯基； 和
- 被一个或多个各自独立地选自下述取代基所取代的烷基或烯基：
 - OH；
 - 卤原子；
 - N(R₆)₂；
 - CO-N(R₆)₂；

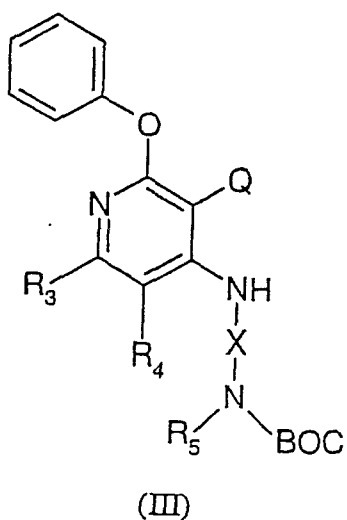
$-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_6)_2$;
 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_6)_2$;
 $-\text{NR}_6-\text{CO}-\text{C}_{1-10}$ 烷基;
 $-\text{NR}_6-\text{CS}-\text{C}_{1-10}$ 烷基;
 $-\text{NR}_6-\text{SO}_2-\text{C}_{1-10}$ 烷基;
 $-\text{CO}-\text{C}_{1-10}$ 烷基;
 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ 烷基;
 $-\text{N}_3$;
 -芳基;
 -杂芳基;
 -杂环基;
 $-\text{CO}$ -芳基; 和
 $-\text{CO}$ -杂芳基;

R_3 和 R_4 各自独立地选自: 氢, 烷基, 烯基, 卤原子, 烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基和烷硫基; 以及

R_5 表示 H 或 C_{1-10} 烷基;

每个 R_6 各自独立地表示 H 或 C_{1-10} 烷基;
或其可药用盐。

式(III)所示的另一组中间体化合物:



其中:

Q 表示 NO_2 或 NH_2 ;

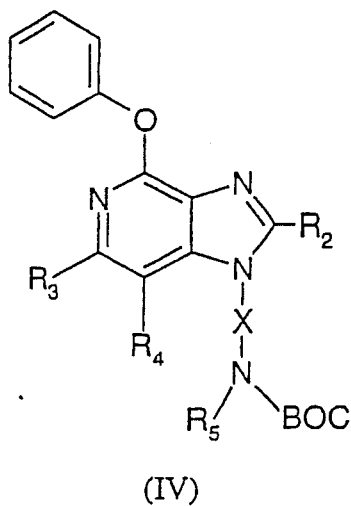
X 表示亚烷基或亚烯基;

R_3 和 R_4 各自独立地选自: 氢, 烷基, 烯基, 卤原子, 烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基和烷硫基; 以及

R_5 表示 H 或 C_{1-10} 烷基;

或其可药用盐。

式(IV)所示的另一组中间体化合物:



其中:

X 表示亚烷基或亚烯基;

R_2 选自下述基团:

-氢;

-烷基;

-烯基;

-烷基-O-烷基;

-烷基-S-烷基;

-烷基-O-芳基;

- 烷基-S-芳基;
- 烷基-O-烯基;
- 烷基-S-烯基; 和
- 被一个或多个各自独立地选自下述取代基所取代的烷基或烯基:
 - OH;
 - 卤原子;
 - N(R₆)₂;
 - CO-N(R₆)₂;
 - CS-N(R₆)₂;
 - SO₂-N(R₆)₂;
 - NR₆-CO-C₁₋₁₀ 烷基;
 - NR₆-CS-C₁₋₁₀ 烷基;
 - NR₆-SO₂-C₁₋₁₀ 烷基;
 - CO-C₁₋₁₀ 烷基;
 - CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;
 - N₃;
 - 芳基;
 - 杂芳基;
 - 杂环基;
 - CO-芳基; 和
 - CO-杂芳基;

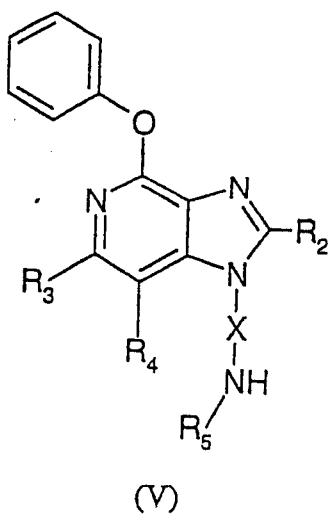
R₃ 和 R₄ 各自独立地选自:氢, 烷基, 烯基, 卤原子, 烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基和烷硫基; 以及

R₅ 表示 H 或 C₁₋₁₀ 烷基;

每个 R₆ 各自独立地表示 H 或 C₁₋₁₀ 烷基;

或其可药用盐。

式(V)所示的另一组中间体化合物:



其中:

X 表示亚烷基或亚烯基;

R₂ 选自下述基团:

-氢;

-烷基;

-烯基;

-烷基-O-烷基;

-烷基-S-烷基;

-烷基-O-芳基;

-烷基-S-芳基;

-烷基-O-烯基;

-烷基-S-烯基; 和

-被一个或多个各自独立地选自下述取代基所取代的烷基或烯基:

-OH;

-卤原子;

-N(R₆)₂;

-CO-N(R₆)₂;

-CS-N(R₅)₂;

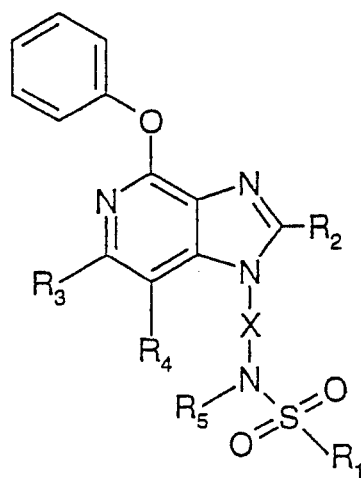
$-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_6)_2$;
 $-\text{NR}_6-\text{CO}-\text{C}_{1-10}$ 烷基;
 $-\text{NR}_6-\text{CS}-\text{C}_{1-10}$ 烷基;
 $-\text{NR}_6-\text{SO}_2-\text{C}_{1-10}$ 烷基;
 $-\text{CO}-\text{C}_{1-10}$ 烷基;
 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ 烷基;
 $-\text{N}_3$;
 -芳基;
 -杂芳基;
 -杂环基;
 $-\text{CO}$ -芳基; 和
 $-\text{CO}$ -杂芳基;

R_3 和 R_4 各自独立地选自: 氢, 烷基, 烯基, 卤素, 烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基和烷硫基; 以及

R_5 表示 H 或 C_{1-10} 烷基;

每个 R_6 各自独立地表示 H 或 C_{1-10} 烷基;
或其可药用盐。

式(VI)所示的另一组中间体化合物:



(VI)

其中:

X 表示亚烷基或亚烯基;

R_1 表示芳基, 杂芳基, 杂环基, C_{1-20} 烷基或 C_{2-20} 烯基, 各个基团可以是未被取代的或者被一个或多个各自独立地选自下述基团的取代基所取代:

- 烷基;
- 烯基;
- 芳基;
- 杂芳基;
- 杂环基;
- 取代的环烷基;
- O-烷基;
- O-(烷基)₀₋₁-芳基;
- O-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
- O-(烷基)₀₋₁-杂环基;
- 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-杂芳基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂环基;
- (烷基)₀₋₁-N(R₆)₂;
- (烷基)₀₋₁-NR₆-CO-O-烷基;
- (烷基)₀₋₁-NR₆-CO-烷基;
- (烷基)₀₋₁-NR₆-CO-芳基;
- (烷基)₀₋₁-NR₆-CO-杂芳基;
- N₃;
- 卤原子;

- 卤代烷基;
- 卤代烷氧基;
- CO-卤代烷基;
- CO-卤代烷氧基;
- NO₂;
- CN;
- OH;
- SH; 和在烷基、烯基和杂环基情况下, 可以是氧代;

R₂选自下述基团:

- 氢;
- 烷基;
- 烯基;
- 烷基-O-烷基;
- 烷基-S-烷基;
- 烷基-O-芳基;
- 烷基-S-芳基;
- 烷基-O-烯基;
- 烷基-S-烯基; 和
- 被一个或多个各自独立地选自下述取代基所取代的烷基或烯基:
 - OH;
 - 卤原子;
 - N(R₆)₂;
 - CO-N(R₆)₂;
 - CS-N(R₆)₂;
 - SO₂-N(R₆)₂;
 - NR₆-CO-C₁₋₁₀ 烷基;
 - NR₆-CS-C₁₋₁₀ 烷基;
 - NR₆-SO₂-C₁₋₁₀ 烷基;
 - CO-C₁₋₁₀ 烷基;
 - CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;

-N₃;
-芳基;
-杂芳基;
-杂环基;
-CO-芳基; 和
-CO-杂芳基;

R₃ 和 R₄ 各自独立地选自: 氢, 烷基, 烯基, 卤原子, 烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基和烷硫基; 以及

每个 R₅ 各自独立地表示 H 或 C₁₋₁₀ 烷基; 或者 R₅ 与 X 连接形成环了;

每个 R₆ 各自独立地表示 H 或 C₁₋₁₀ 烷基;
或其可药用盐。

这里所用的术语“烷基”、“烯基”和前缀“烷”包括直链或支链基团也包括环状基团, 即环烷基和环烯基。除非特别说明, 这些基团是指含有 1-20 个碳原子, 而烯基是指含有 2-20 个碳原子的基团。优选的基团含有至多 10 个碳原子。环状基团可以是单环或多环的和优选含 3-10 个环碳原子。环状基团的实例包括环丙基、环戊基、环己基、环丙基甲基、金刚烷基、降冰片烷基和降冰片烯基。

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

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

苯并噻唑基, 1,5-二氮杂萘基, 异噻唑基, 异噻唑基, 嘌呤基, 喹唑啉基等。

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

这里的芳基, 杂芳基, 和杂环基可以是未取代的或被一个或多个选自下述的取代基所取代: 烷基, 烷氧基, 亚甲基二氧, 亚乙基二氧, 烷硫基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 卤代烷硫基, 卤原子, 硝基, 羟基, 巯基, 氰基, 羧基, 甲酰基, 芳基, 芳氧基, 芳硫基, 芳基烷氧基, 芳基烷硫基, 杂芳基, 杂芳氧基, 杂芳硫基, 杂芳基烷氧基, 杂芳基烷硫基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 杂环基, 杂环烷基, 烷基羰基, 烯基羰基, 烷氧基羰基, 卤代烷基羰基, 卤代烷氧基羰基, 烷硫基羰基, 芳基羰基, 杂芳基羰基, 芳氧基羰基, 杂芳氧基羰基, 芳硫基羰基, 杂芳硫基羰基, 烷酰基氧基, 烷酰基硫基, 烷酰基氨基, 芳基羰基氧基, 芳基羰基硫基, 烷基氨基磺酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 杂芳基磺酰基, 芳基二噁基, 烷基磺酰基氨基, 芳基磺酰基氨基, 芳基烷基磺酰基氨基, 烷基羰基氨基, 烯基羰基氨基, 芳基羰基氨基, 芳基烷基羰基氨基, 芳基羰基氨基烷基, 杂芳基羰基氨基, 杂芳基烷基羰基氨基, 烷基磺酰基氨基, 烯基磺酰基氨基, 芳基磺酰基氨基, 芳基烷基磺酰基氨基, 杂芳基磺酰基氨基, 杂芳基烷基磺酰基氨基, 烷基氨基羰基氨基, 烯基氨基羰基氨基, 芳基氨基羰基氨基, 芳基烷基氨基羰基氨基, 杂芳基氨基羰基氨基, 杂芳基烷基氨基羰基氨基, 在杂环基情况下, 也表示氧代。如果其它基团被描述为“取代的”或“任选取代的”, 那么这些基团可以被一个或多个上面列举的取代基所取代。

通常某些取代基是优选的。例如, 优选的 Z 表示键或-NR₅-; 和

R₁ 优选表示 C₁₋₄ 烷基, 芳基, 或取代的芳基。优选的 R₂ 包括含有 1-4 个碳原子的烷基 (即, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基, 异丁基和叔丁基), 甲氧基乙基, 乙氧基甲基和环丙基甲基。R₃ 和 R₄ 优选表示甲基。如果存在, 一个或多个上述优选的取代基可以任何组合方式在本发明化合物中存在。

本发明化合物包括其可药用的任何形式, 包括异构体如非对映异构体和对映异构体, 盐, 溶剂化物, 多晶型物, 等等。特别的, 如果某一化合物是光学活性的, 那么本发明还特别包括各个化合物的对映异构体和对映异构体的外消旋混合物。

药物组合物和生物活性

本发明药物组合物含有治疗有效量的本发明上述化合物和可药用载体。

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

在施用时, 本发明化合物可以作为治疗方案中单独的治疗剂使用, 也可以与一种或多种其它活性剂联合用药, 这些活性剂包括其它的免疫调节剂、抗病毒剂、抗菌剂、抗体、蛋白质、肽、低核苷酸等。

下面进行的试验证明本发明化合物显示可诱导某些细胞因子产生。这些结果表明本发明化合物可用作免疫反应调节剂以多种不同方

式调节免疫反应，使得它们可以用于多种疾病的治疗中。

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

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

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

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

本发明化合物的免疫反应调节作用使得它可以用于治疗许多的疾病。因为它们有诱导细胞因子 IFN- α 和/或 TNF- α 产生的能力，本发明化合物可特别用于治疗病毒性疾病和肿瘤。本发明化合物的免疫调节活性表明本发明化合物可以治疗的疾病例如包括但不限于下面例举的疾病：病毒性疾病包括生殖器疣；普通疣；跖疣；乙型肝炎；丙型肝炎；I 和 II 单纯疱疹病毒疾病；触染性软疣；天花，特别是重型天花；HIV；CMV；VZV；鼻病毒；腺病毒；冠状病毒疾病；流感；和副流感；上皮内瘤形成如颈上皮内瘤形成；人乳头状瘤病毒 (HPV) 和相关的瘤形成疾病；真菌疾病例如念珠菌属感染疾病，曲霉属感染疾病和隐球菌性脑膜炎；肿瘤性疾病，例如，基底细胞癌，毛细胞白血病，卡波西肉瘤，肾细胞癌，鳞状细胞癌，骨髓性白血病，多发性骨髓瘤，黑色素瘤，非何杰金氏淋巴瘤，皮肤的 T-细胞淋巴瘤，以及其它的癌症；寄生虫病例如卡氏肺孢子虫病，隐孢子虫病，荚膜组织胞浆菌病，弓形体病，锥虫感染，和利什曼病；和细菌感染例如结核，和鸟分支杆菌感染。可以采用本发明化合物治疗的其它疾病和症状包括：光化性角化病；湿疹；嗜酸性细胞增多症；特发性血小板增多；麻风；多发性硬化症；奥门综合征；盘状狼疮；鲍恩病；类鲍恩丘疹病；斑形脱发；抑制手术后瘢痕疙瘩和其它术后疤痕的形成。此外，这些化合物可以促进或刺激伤口的愈合，伤口包括慢性伤口。这些化合物还可以用于治疗在例如移植病人、肿瘤病人和 HIV 病人中对细胞调节的免疫系统进行抑制后出现的机会性感染和肿瘤。

有效诱导细胞因子生物合成的化合物的量是指足以使一种或多种细胞，例如单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和 B-细胞，产生一种或多种细胞因子如 IFN- α 、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-10 和 IL-12，这些细胞因子的量在其背景水平上显示增加。确切的用量取决于本领域公知的因素，但是应当期望是在约 100ng/kg-约 50mg/kg，优选约 10 μ g/kg-约 5mg/kg 剂量范围内。本发明也提供了治疗动物病毒感染和肿瘤性疾病的方法，包括向动物施用治疗有效量本发明化合物或组合物。化

化合物的治疗或抑制病毒感染的有效量是指与未接受治疗的对照组化合物相比减少一种或多种病毒感染的表现例如病毒损伤、病毒载荷、病毒生产率和死亡率的化合物的用量。确切的有效用量取决于本领域公知的因素,但是应当期望是在约 100ng/kg-约 50mg/kg,优选约 10 μ g/kg-约 5mg/kg 剂量范围内。化合物的治疗肿瘤性疾病有效量是指使肿瘤大小或肿瘤病灶数目减小的化合物的用量。同样的,确切的用量取决于本领域公知的因素,但是应当期望是在约 100ng/kg-约 50mg/kg,优选约 10 μ g/kg-约 5mg/kg 剂量范围内。

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

下述实施例中,利用 Waters Fraction Lynx 自动纯化系统通过制备性高效液相色谱纯化某些化合物。利用 Micromass LC-TOFMS 分析制备性 HPLC 的流分,合并适当的流分并离心蒸发合适的级分得到所需化合物的三氟乙酸盐。柱子: Phenomenex Luna C18(2), 21.2 $\times$ 50mm, 粒径 10 μ m, 孔隙 100 $\text{\AA}$, 流速: 25mL/min, 12 分钟内用 5-95% B 非线性梯度洗脱,然后再在 95% B 下保持 2 分钟,其中 A 是 0.05% 三氟乙酸/水, B 是 0.05% 三氟乙酸/乙腈,通过质量控制选择收集流分。

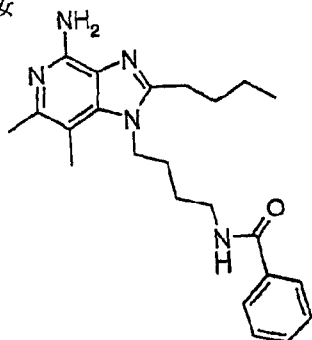
实施例符号说明

Calculated for(calcd for): 计算值; Found: 检测值;

Quartet: 四重峰; Quintet: 五重峰; Sextet: 六重峰; Hept: 七重峰

实施例 1

N-[4-(4-氨基-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]苯甲酰胺



步骤 A

将三乙胺(16.8mL, 123.8mmol)加到 4-羟基-5,6-二甲基-3-硝基-2(1H)-吡啶酮(7.6g, 41.2mmol)的二氯甲烷(200mL)悬浮液中, 并在冰浴中冷却所得的混合物。加入三氟甲磺酸酐(13.7mL, 82.5mmol)并搅拌所得的反应混合物 30 分钟。一次性加入单-叔丁氧羰基-1,4-丁基二胺(7.6g, 41.2mmol)并使反应混合物温热到室温。1 小时后反应混合物用 1% 碳酸钠水溶液(2×100mL)洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压浓缩得到粗产品。将该粗产品溶于二氯甲烷中并通过硅胶层, 先用二氯甲烷洗脱硅胶层以除去一些杂质, 然后用 2-5% 乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱以回收所需的产物。合并含有产物的流分并减压蒸馏得到 12g 4-({4-[(叔丁氧羰基)氨基]丁基}氨基)-5,6-二甲基-3-硝基吡啶-2-基三氟甲磺酸酯, 为浅黄色油状物。

步骤 B

将步骤 A 所得的物质与三乙胺(2.5g, 24.7mmol), 二苄基胺(4.8g, 24.7mmol)和甲苯(150mL)混合, 然后加热回流 4 小时。反应混合物用 1% 碳酸钠水溶液洗涤, 然后减压浓缩得到粗产品。将其溶于二氯甲烷中并通过硅胶层, 用 2-20% 乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱硅胶。合并含有产物的流分并减压蒸馏得到~13g 4-{{2-(二苄基氨基)-5,6-二甲基-3-硝基吡啶-4-基}氨基}丁基氨基甲酸叔丁酯。

步骤 C

将硼氢化钠(1.4g, 36mmol)缓慢加入到氯化镍水合物(2.9g, 12.3mmol)的甲醇溶液中并搅拌 30 分钟。一次性加入步骤 B 产物的甲醇溶液。缓慢加入硼氢化钠直到生成的泡沫是无色的。过滤反应混合物, 滤液减压浓缩。将所得残留物与二氯甲烷混合并过滤以除去盐。减压浓缩滤液得到~12g 4-{{3-氨基-2-(二苄基氨基)-5,6-二甲基吡啶-4-基}氨基}丁基氨基甲酸叔丁酯。

步骤 D

将戊酰氯(3mL, 24.7mmol)加到步骤 C 产物的乙腈(200mL)溶液中。在室温下搅拌。反应混合物减压浓缩, 将所得残留物与乙醇和三乙胺(5g, 49mmol)混合, 反应混合物加热回流过夜, 然后减压浓缩。使所得残留物在二氯甲烷和水之间分配。分离出二氯甲烷层并通过硅胶柱, 用 9:90:1 的乙酸乙酯:二氯甲烷:甲醇混合溶剂洗脱该柱。合并含有产物的流分并减压浓缩得到 6.5g 4-[2-丁基-4-(二苄基氨基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基氨基甲酸叔丁酯, 为油状物。

步骤 E

将三氟甲磺酸(16g, 107mmol)加到步骤 D 产物(6.5g, 11.4mmol)的二氯甲烷(250mL)溶液中, 所得的混合物搅拌过夜, 加入氢氧化铵(50mL)和水(100mL)并搅拌 30 分钟。分离各层并用二氯甲烷(100mL)提取水层。合并有机层, 用 1%碳酸钠水溶液, 盐水依次洗涤并减压浓缩。将所得残留物与甲醇(30mL)混合, 搅拌 30 分钟后过滤。减压浓缩滤液并将所得残留物与 1%碳酸钠水溶液混合并搅拌。用己烷提取混合物以除去有机杂质, 用二氯甲烷提取含有不溶性油状物的水层。有机层与硫酸镁混合, 搅拌 5 分钟并过滤。减压浓缩滤液得到固体, 用甲苯重结晶, 得到 1g 1-(4-氨基丁基)-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺。

步骤 F

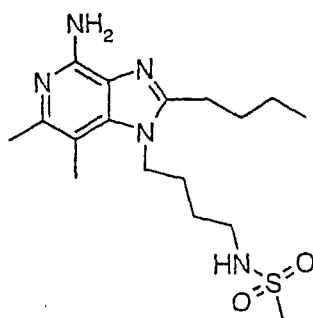
将三乙胺(0.07mL, 0.5mmol)加到 1-(4-氨基丁基)-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(150mg, 0.5mmol)的二氯甲烷(150mL)溶液中, 并在冰浴中冷却所得的混合物。加入苯甲酰氯(0.07mL, 0.5mmol)并撤去冰浴。反应混合物用水洗涤两次, 然后减压浓缩。所得的残留物通过快速柱层析法纯化, 以 10%甲醇/二氯甲烷洗脱得到油状棕色的物质。用最少量异丙醇将该物质溶解, 然后在搅拌下加入乙磺酸(55mg, 0.5mmol)。在室温搅拌反应混合物~1 小时, 然后在沙浴上短时间加热直到它变成均相。使溶液冷却到室温然后在冰浴中冷却, 通

过过滤分离所得的沉淀得到 111mg 的 N-[4-(4-氨基-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]苯甲酰胺晶体, 熔点 127.8-128.8℃。

元素分析: Calculated for $C_{23}H_{31}N_5O$: %C, 70.20; %H, 7.94; %N, 17.80; Found: %C, 69.82; %H, 7.70; %N, 17.68.

实施例 2

N-[4-(4-氨基-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]甲磺酰胺

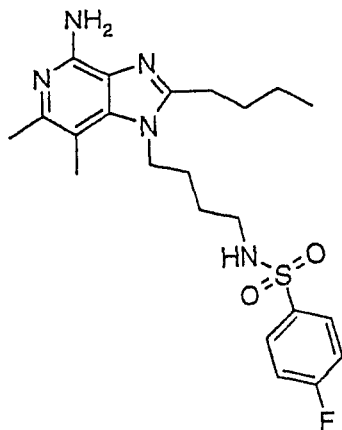


将三乙胺(0.07mL, 0.5mmol)加到 1-(4-氨基丁基)-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(150mg, 0.5mmol)的二氯甲烷(160mL)溶液中, 并在冰浴中冷却所得的混合物。加入甲磺酸酐(90mg, 0.5mmol)后撤去冰浴。反应混合物搅拌 35 分钟, 用水洗涤 3 次, 减压浓缩, 并用最少量的乙酸甲酯研磨。过滤分离所得的晶体, 然后在 Abderhalden 干燥器中干燥, 得 94mg 的 N-[4-(4-氨基-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]甲磺酰胺, 熔点 130-130.5℃。

元素分析: Calculated for $C_{17}H_{29}N_5O_2S$: %C, 55.56; %H, 7.95; %N, 19.06; Found: %C, 55.37; %H, 7.89; %N, 18.03.

实施例 3

N-[4-(4-氨基-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-4-氟苯磺酰胺水合物

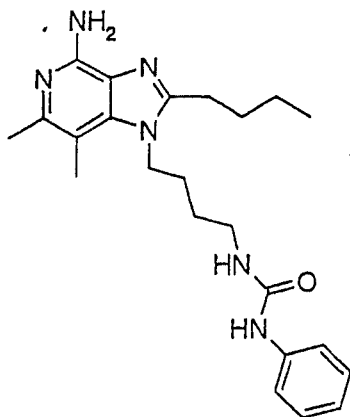


将三乙胺(0.07mL, 0.5mmol)加到 1-(4-氨基丁基)-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(150mg, 0.5mmol)的二氯甲烷(150mL)溶液中, 并在冰浴中冷却所得的混合物。加入 4-氟苯磺酰氯(11.3mg, 0.5mmol)后撤去冰浴。在室温下搅拌 48 小时, 用水洗涤 (2×150mL), 然后减压浓缩。用乙酸甲酯将所得残留物重结晶, 然后在 Abderhalden 干燥器中干燥, 得 50mg 的 N-[4-(4-氨基-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-4-氟苯磺酰胺水合物, 为白色晶体, 熔点 133.1-133.7℃。

元素分析: Calculated for $C_{22}H_{30}FN_5O_2S \cdot H_2O$: %C, 56.75; %H, 6.93; %N, 15.04; Found: %C, 56.99; %H, 6.58; %N, 15.24.

实施例 4

N-[4-(4-氨基-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-N'-苯基脲

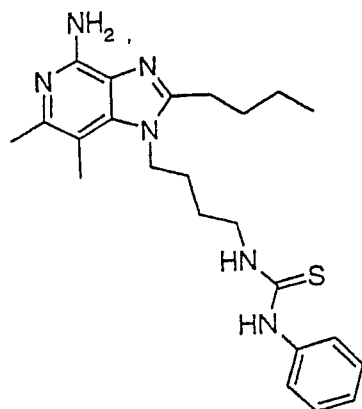


将异氰酸苯酯(0.056mL, 0.5mmol)加到冷却的 1-(4-氨基丁基)-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(150mg, 0.5mmol)的二氯甲烷(150mL)溶液中,撤去冰浴。5 分钟后生成白色沉淀,。反应混合物搅拌 30 分钟然后减压浓缩得到灰白色晶体。用少量乙醚将所需物转移至漏斗中以过滤分离,然后在 Abderhalden 干燥器中干燥,得 185mg 的 N-[4-(4-氨基-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-N'-苯基脲, 熔点 195.8-196.8℃。

元素分析: Calculated for $C_{23}H_{32}N_6O$: %C, 67.62; %H, 7.89; %N, 20.57; Found: %C, 66.84; %H, 7.71; %N, 20.54.

实施例 5

N-[4-(4-氨基-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-N'-苯基硫脲水合物

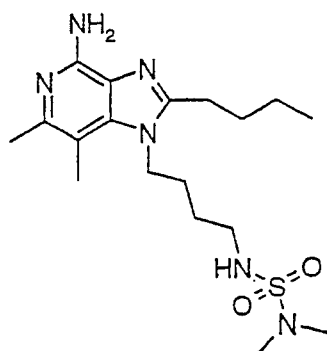


采用实施例 4 的方法, 使 1-(4-氨基丁基)-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(100mg, 0.35mmol)与异硫代氰酸苯酯(0.041mL, 0.35mmol)反应, 得到 97mg 的 N-[4-(4-氨基-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-N'-苯基硫脲水合物, 为白色晶体, 熔点 160.0-160.8°C。

元素分析: Calculated for $C_{23}H_{32}N_6S \cdot H_2O$: %C, 62.41; %H, 7.74; %N, 18.99;
Found: %C, 62.39; %H, 7.47; %N, 18.52.

实施例 6

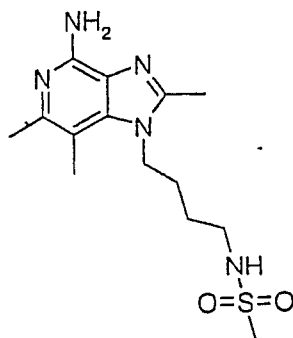
N'-[4-(4-氨基-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-N,N-二甲基磺酰胺



将三乙胺(0.031mL, 0.23mmol)加到 1-(4-氨基丁基)-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(67mg, 0.23mmol)的二氯甲烷(45mL)溶液中, 并在冰浴中冷却所得的混合物。加入二甲基氨磺酰氯(0.025mL, 0.23mmol)后撤去冰浴。在室温下搅拌反应混合物~113 小时, HPLC 分析表明反应并未完成。减压除去二氯甲烷。加入 1,2-二氯乙烷(50mL)并将反应混合物加热到 60℃。3 小时后加入更多的二甲基氨磺酰氯(2.5 μl)并继续加热。22 小时后反应升至回流温度, 并回流 100 小时。用水提取 2 次, 合并水相并减压浓缩。用乙酸甲酯重结晶所得的残留物, 得 10mg 的 N'-[4-(4-氨基-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-N,N-二甲基磺酰胺, 为灰白色晶体, 熔点 129.5-131℃。M/Z=397.1(M+H)⁺。

实施例 7

N-[4-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]甲烷磺酰胺



步骤 A

加热回流 5,6-二甲基-3-硝基吡啶-2,4-二醇(60.0g, 326mmol)和磷酸酐(600mL)的混合物 2 小时, 减压浓缩反应混合物。将所得的残留物与乙酸乙酯(300mL)混合然后过滤。滤液用碳酸氢钠水溶液洗涤。分离各层并用乙酸乙酯提取水层两次。合并有机层, 用硫酸镁干燥并减压浓缩得到棕色固体。通过层析纯化上述棕色固体(用 60/40 的乙酸乙酯/己烷洗脱硅胶)得到 55g 2,4-二氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶。

步骤 B

将 4-氨基丁基氨基甲酸叔丁酯(60g, 339mmol)缓慢加到 2,4-二氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶(50g, 226mmol), 无水 N,N-二甲基甲酰胺(500mL)和三乙胺(50mL, 339mmol)的混合物中。搅拌反应混合物过夜并减压浓缩得到油状物。将所得油状物溶于乙酸乙酯中然后用水洗涤。用硫酸镁干燥有机层然后减压浓缩得到深色油状物。通过层析纯化所得上述深色油状物(用 40/60 乙酸乙酯/己烷洗脱硅胶), 得到 64.5g 4-(2-氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶-4-基)丁基氨基甲酸叔丁酯, 为鲜橙色油状物, 经放置固化。

步骤 C

将苯酚(18.50g, 196mmol)的二甘醇二甲醚(50mL)溶液缓慢滴加到冷却的(0℃)的氢化钠(8.28g, 60%于矿物油中, 207mmol)的二甘醇二甲醚(50mL)的悬浮液中。1 小时后气体发生停止, 向反应混合物中缓慢滴加 4-(2-氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶-4-基)丁基氨基甲酸叔丁酯(68.95g, 185mmol)的二甘醇二甲醚(200mL)溶液。滴加完毕后加热回流 4 小时, 减压浓缩反应混合物得到黑色油状物。将所得油状物溶于乙酸乙酯中并用 1N 氢氧化钠提取以除去过量苯酚。用硫酸镁干燥有机层然后减压浓缩。通过层析纯化残留物(用 30/70 乙酸乙酯/己烷洗脱硅胶)得到 40.67g 4-[(2,3-二甲基-5-硝基-6-苯氧基吡啶-4-基)氨基]丁基氨基甲酸叔丁酯, 为橙色油状物。

步骤 D

混合 4-[(2,3-二甲基-5-硝基-6-苯氧基吡啶-4-基)氨基]丁基氨基甲酸叔丁酯(9.17g, 21.3mmol), 甲苯(50mL), 异丙醇(5mL)和 5%铂/炭(7.0g)并在帕尔反应器中氢气气氛(50psi, 3.5Kg/cm²)下保持过夜。通过过滤除去催化剂并减压浓缩滤液。高真空度下干燥所得棕色油状物得到 7.47g 4-[(3-氨基-5,6-二甲基-2-苯氧基吡啶-4-基)氨基]丁基氨基甲酸叔丁酯。

步骤 E

加热回流步骤 D 产物, 原乙酸三乙酯(3.59mL, 19.58mmol), 无水甲苯(75mL)和吡啶盐酸盐(0.75g)的混合物 1 小时, 然后减压浓缩得到棕色油状物。将所得油状物溶于乙酸乙酯中然后用水($\times 2$)洗涤, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压浓缩得到 6.74g 4-(2,6,7-三甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基氨基甲酸叔丁酯, 为棕色油状物。

步骤 F

将 4-(2,6,7-三甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基氨基甲酸叔丁酯(6.70g, 15.8mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液缓慢滴加到冷却的(0°C)的三氟乙酸(60mL)和二氯甲烷(100mL)的混合物中, 使反应混合物温热到室温并放置过夜。减压浓缩反应混合物得到棕色油状物。将所得油状物溶于二氯甲烷中, 然后用 5%氢氧化钠水溶液调成碱性(pH14)。分离各层并用二氯甲烷提取水层。合并有机层, 用硫酸镁干燥, 并减压浓缩, 得到 4.50g 4-(2,6,7-三甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基胺, 为棕色油状物。

步骤 G

加热步骤 F 产物, 三乙胺(2.0mL, 14.6mmol)和无水乙腈(450mL)的混合物直到得到一均相溶液。向反应混合物中缓慢加入甲磺酸酐(2.54g, 14.6mmol), 反应断定在 10 分钟内完成。减压浓缩反应混合物得到棕色油状物。将所得油状物溶于二氯甲烷中, 然后用 5%氢氧化钠水溶液洗涤。分离水层并用二氯甲烷提取。合并有机层, 用硫酸镁干燥并减压浓缩得到棕色固体。通过层析纯化该物质(用 95/5 二氯甲烷/甲醇洗脱硅胶)得到 4.49g N-[4-(2,6,7-三甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]甲磺酰胺, 为浅棕色固体。

步骤 H

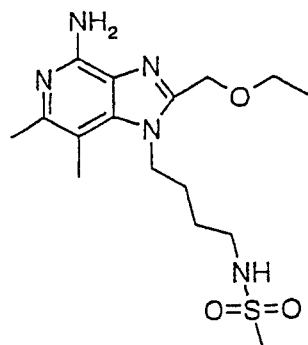
混合 N-[4-(2,6,7-三甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁

基]甲烷磺酰胺(4.20g, 10.4mmol)和乙酸铵(42g)并在密封管中于 150℃ 加热 36 小时, 冷却反应混合物, 然后溶于氯仿中。用 10%氢氧化钠水溶液提取所得的溶液。分离水层然后用氯仿提取多次。合并有机层, 用硫酸镁干燥并减压浓缩得到黄色油状物。将该油状物溶于甲醇中并与 1M 氢氯酸的二乙醚溶液(10.4mL)混合。过滤分离所得到白色沉淀然后干燥。将固体溶于水中并用固体碳酸钠调至 pH10。通过过滤分离所得到的白色固体, 用二乙醚洗涤, 然后 80℃真空干燥得到 2.00g N-[4-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]甲磺酰胺, 熔点 228-230℃。

元素分析: Calculated for $C_{14}H_{23}N_5O_2S$: %C, 51.67; %H, 7.12; %N, 21.52; Found: %C, 51.48; %H, 6.95; %N, 21.51.

实施例 8

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}甲磺酰胺



步骤 A

将三乙胺(3.3mL, 23.7mmol)加到冷却的(0℃)的 4-[(3-氨基-5,6-二甲基-2-苯氧基吡啶-4-基)氨基]丁基氨基甲酸叔丁酯(8.60g, 21.5mmol)和无水二氯甲烷(200mL)的混合物中。加入乙氧基乙酰氯(2.76g, 22.5mmol)。1 小时后反应混合物温热到室温并搅拌 2 小时。减压浓缩反应混合物得到 4-[(3-[(乙氧基乙酰基)氨基]-5,6-二甲基-2-苯氧基吡啶-4-基)氨基]丁基氨基甲酸叔丁酯, 为棕色油状物。将该油状物与吡啶(130mL)混合并加热回流过夜。减压浓缩反应混合物得到棕色油状物。

将所得油状物溶于二氯甲烷中，然后用水洗涤。用硫酸镁干燥有机层并减压浓缩。将残留物溶于二乙醚，然后真空浓缩，得到 8.21g 的 4-[2-(乙氧甲基)-6,7-二甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基氨基甲酸叔丁酯。

步骤 B

采用实施例 7 步骤 F 的方法，水解步骤 A 产物得到 5.76g 的 4-[2-(乙氧甲基)-6,7-二甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁-1-胺，为棕色油状物。

步骤 C

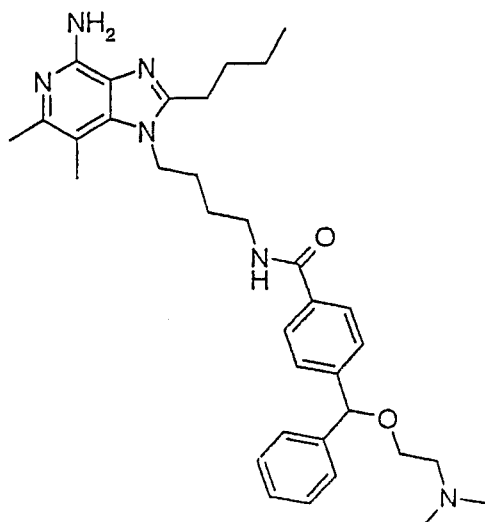
采用实施例 7 步骤 G 的方法的，使 4-[2-(乙氧甲基)-6,7-二甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁-1-胺(5.52g, 15.0mmol)与甲磺酸酐(2.74g, 15.7mmol)反应得到 6.26g 的 N-{4-[2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}甲磺酰胺，为棕色油状物。

步骤 D

采用实施例 7 步骤 H 的方法，氨化 N-{4-[2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}甲磺酰胺(5.86g, 13.1mmol)得到 1.58g 的 N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}甲磺酰胺，为白色固体，熔点 165-167℃。
元素分析: Calculated for $C_{16}H_{27}N_5O_3S$: %C, 52.01; %H, 7.37; %N, 18.95; Found: %C, 51.83; %H, 7.39; %N, 18.88.

实施例 9

N-[4-(4-氨基-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-4-[[2-(二甲基氨基)乙氧基](苯基)甲基]苯甲酰胺



步骤 A

在氮气气氛中,将4-[2-丁基-6,7-二甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁-1-胺(122mg,0.33mmol)溶于二氯甲烷和三乙胺(0.093mL, 0.67mmol)中,在冰水浴中冷却该溶液,将4-[[2-(二甲基氨基)乙氧基](苯基)甲基]苯甲酰氯(106mg, 0.33mmol)的二氯甲烷溶液/浆液滴加到上述溶液中。移走冰浴并继续搅拌反应 16 小时。用 10%碳酸钠水溶液使反应淬灭。分离水相并用二氯甲烷提取,合并有机相,用水,接着用盐水洗涤,干燥(硫酸钠),轻轻倾倒并蒸发得到黄色油状物。通过闪式层析纯化(以 92:8 二氯甲烷/甲醇至 95:5 二氯甲烷/甲醇梯度洗脱硅胶)得到 101mg 的 N-[4-(2-丁基-6,7-二甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-4-[[2-(二甲基氨基)乙氧基](苯基)甲基]苯甲酰胺,为浅黄色固体。通过 HPLC 测定纯度 97+%。

MS(Cl): 648(M+H)

步骤 B

将 N-[4-(2-丁基-6,7-二甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-4-[[2-(二甲基氨基)乙氧基](苯基)甲基]苯甲酰胺(101mg, 0.16mmol)和乙酸铵(1.1g)置于带有搅拌棒的加压管中, 密封该管并在 150℃加热 16 小时。冷却反应混合物至室温并用水稀释。用 10%氢氧化钠水溶液将所得的含水粘稠混合物调至碱性, 并用氯仿(3×25mL)提取。依次用水, 盐水洗涤合并的有机相, 干燥(硫酸钠), 轻轻倾倒并蒸发得到黄色油状物。通过快速柱层析法纯化(以 95:5 二氯甲烷/甲醇至 9:1 二氯甲烷/甲醇梯度洗脱, 和最后 94:5:1 二氯甲烷/甲醇/三乙胺洗脱硅胶), 得到 14mg N-[4-(4-氨基-2-丁基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-4-[[2-(二甲基氨基)乙氧基](苯基)甲基]苯甲酰胺, 为黄色油状物。

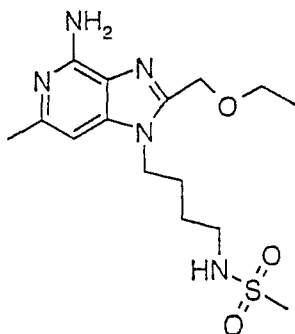
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.84 (bs, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.29 (dd, $J = 6.4, 12.4$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.73-1.65 (m, 4H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.35 (sextet, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6) δ 165.9, 153.0, 148.1, 145.4, 142.0, 138.6, 133.5, 128.23, 127.4, 127.3, 127.1, 126.4, 126.1, 124.5, 103.0, 82.0, 66.3, 58.0, 45.2, 43.6, 38.4, 29.3, 28.8, 26.1, 26.0, 21.7, 21.0, 13.6, 12.2.

HRMS (CI) m/e 571.3763 ($\text{M}+\text{H}$), (571.3761 calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_6\text{O}_2$, $\text{M}+\text{H}$).

实施例 10

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}甲磺酰胺



步骤 A

90℃下加热 6-甲基-3-硝基吡啶-2,4-二醇(50g, 0.29mol)和磷酰氯(500mL)的混合物一整夜, 减压除去过量的磷酰氯。将所得黑色油状物倒入水(1.8L)和冰中。用氯仿($\times 8$, 3L 总体积)提取混合物并过滤除去黑色颗粒并破乳。用 10% 碳酸钠($\times 2$)和盐水洗涤合并的有机物, 干燥, 然后减压下浓缩得到 52g 琥珀油。用庚烷(115mL)重结晶该油状物得到 43.5g 2,4-二氯-6-甲基-3-硝基吡啶的大琥珀晶体。

步骤 B

90 分钟内, 将 4-氨基丁基氨基甲酸叔丁酯(32.12g, 170.6mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(200mL)溶液加到 2,4-二氯-6-甲基-3-硝基吡啶(35.09g, 169.5mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(500mL)溶液中。室温下搅拌反应混合物过夜。利用 24/40 短路径蒸馏头和温水通过真空蒸馏除去溶剂。将残留物溶解在乙酸乙酯(700mL)中, 用水洗涤($3 \times 100\text{mL}$), 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。柱层析(50 $\times$ 450mm 硅胶, 用 1: 1 的己烷和乙酸乙酯洗脱)纯化粗产品, 得到 59.90g 4-[(2-氯-6-甲基-3-硝基吡啶-4-基)氨基]丁基氨基甲酸叔丁酯。

步骤 C

10 分钟内, 将苯酚(9.45g, 100mmol)加到冷却的(0℃)的氢化钠(4.24g, 60%, 106mmol)的无水四氢呋喃(100mL)悬浮液中。0℃下搅拌反应混合物 30 分钟。50 分钟内, 加入 4-[(2-氯-6-甲基-3-硝基吡啶-4-基)氨基]丁基氨基甲酸叔丁酯(33.92g, 94.5mmol)的无水四氢呋喃(250mL)溶液, 同时反应混合物保持 0℃。反应混合物温热至室温并搅拌一整夜, 减压浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯(500mL)中, 用 1N 氢氧化钠(300mL)洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后浓缩至干燥。柱层析(400g 硅胶, 用 7: 3 的己烷和乙酸乙酯洗脱)纯化粗产品, 得到 25.4g 4-[(6-甲基-3-硝基-2-苯氧基吡啶-4-基)氨基]丁基氨基甲酸叔丁酯。

步骤 D

混合步骤 C 的产物在甲苯(300mL)和异丙醇(33mL)的混合溶剂中形成的溶液和催化剂(16.68g 的 5% Pt/C), 并在帕尔反应器中氢气气氛(30psi, 2.1Kg/cm², 再充气一次)下保持 5 小时。反应混合物过滤除去催化剂, 并减压浓缩得到 23.4g 4-[(3-氨基-6-甲基-2-苯氧基吡啶-4-基)氨基]丁基氨基甲酸叔丁酯, 为深色油状物。

步骤 E

将步骤 D 产物溶解再二氯甲烷(500mL)中, 然后在氮气气氛下冷却至 0℃。40 分钟内, 加入乙氧基乙酰氯(7.9g, 63.5mmol)的二氯甲烷(200mL)溶液, 并使反应混合物保持在 0℃下。使反应混合物温热至室温并搅拌过夜。用水(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤反应混合物, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩得到 26.4g 4-({3-[(乙氧基乙酰)氨基]-6-甲基-2-苯氧基吡啶-4-基}氨基)丁基氨基甲酸叔丁酯。

步骤 F

混合步骤 E 的产物和吡啶(250mL)和吡啶盐酸盐(20.85g, 180mmol), 并在氮气气氛下加热回流过夜。真空蒸馏除去吡啶。将残留物分配在乙酸乙酯(600mL)和水(300mL)之间。分离各层。用水(2×300mL)洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩得到 8.17g 4-[2-(乙氧基甲基)-6-甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基氨基甲酸叔丁酯, 为深色油状物。用 15%氢氧化钠将水层的 pH 值调整至 11, 然后用乙酸乙酯(5×250mL)提出。合并提取液, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩得到 9.46g 4-[2-(乙氧基甲基)-6-甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁烷-1-胺。

步骤 G

5 分钟内, 将甲磺酸酐(0.822g, 4.72mmol)加入到 4-[2-(乙氧基甲基)-6-甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁-1-胺(1.5g, 4.23mmol)在氯仿(35mL)和三乙胺(0.77mL)混合溶剂中形成的溶液

中。搅拌反应混合物 2.5 小时，然后用 1N 氢氧化钠(10mL)洗涤，用硫酸镁干燥，减压浓缩，得到 2.6g N-[4-(2-乙氧基甲基-6-甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基)甲磺酰胺粗产物。

步骤 H

混合步骤 G 的粗产物和乙酸铵(25.37g)，150℃下在压力容器中加热 14.5 小时。使反应混合物冷却至室温，然后分配在氯仿(250mL)和 10%氢氧化钠之间。用氯仿(5×100mL)提取水层。用硫酸镁干燥合并的有机层，然后减压浓缩得到棕色油状物。柱层析(10g 硅胶，用 2% 甲醇在含有 0.5% 三乙胺的氯仿中洗脱)纯化该油状物，得到 0.514g 产物。将产物溶解在热氯仿中，用活性炭处理，然后过滤，减压浓缩得到 0.37g N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}甲磺酰胺，为固体，熔点 162-164℃。

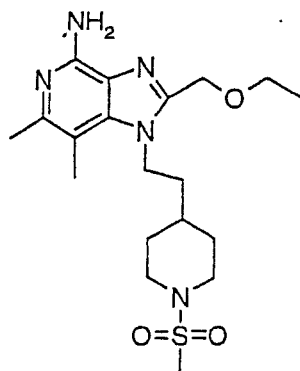
元素分析：Calculated for $C_{15}H_{25}N_5O_3S \cdot 0.05 HCl$: %C, 50.43; %H, 7.07; %Cl, 0.50; %N, 19.60; Found: %C, 50.36; %H, 6.94; %Cl, 0.63; %N, 19.54.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.53 (s, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 4.55 (bs, 1 H), 4.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.58 (quartet, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.16 (m, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 1.92 (quintet, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.64 (quintet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

MS(CI) m/e 356 (M+H)

实施例 11

2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1-{2-[1-(甲基磺基)哌啶-4-基]乙基}-
1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



步骤 A

将 4-(2-氨基乙基)-1-苄基哌啶(9.88g, 45.2mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液滴加到 2,4-二氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶(10.00g, 45.2mmol)和三乙胺(12.6mL, 90.5mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(320mL)溶液中。室温下搅拌反应混合物约 20 小时, 然后减压浓缩。将残留物分配在乙酸乙酯和水之间。分层, 并用乙酸乙酯提取水层。合并有机层, 用盐水洗涤, 硫酸钠上干燥, 然后减压浓缩得到橙色油状物。通过快速柱层析法(400mL 硅胶, 用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 然后用 15% 的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 最后用 40% 的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)纯化油状物, 得到 11.00g N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶-4-胺。

步骤 B

将氢氧化钠(1.196g, 60%, 29.9mmol)加入到苯酚(2.81g, 29.9mol)的二甘醇二甲醚(40mL)溶液。停止放出气体后, 混合物搅拌 15 分钟。将 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶-4-胺(10.9g, 27.2mmol)的热二甘醇二甲醚溶液加入到酚盐混合物中。加热

回流该反应混合物 1.5 小时，冷却至室温，然后浓缩除去二甘醇二甲醚(60℃浴，21Pa)。柱层析(首先用 1% 甲醇的二氯甲烷中的溶液洗脱残余二甘醇二甲醚，然后用 5% 甲醇的二氯甲烷中的溶液洗脱)纯化残余物得到产物。浓缩流分，得到 5.91g N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,3-二甲基-5-硝基-6-苯氧基吡啶-4-胺，为橙棕色油状物，通过静置固化。

步骤 C

20 分钟内，分批将硼氢化钠(0.727g, 19.2mmol)加入到氯化镍(II)六水合物(1.52g, 6.40mmol)的甲醇溶液中。15 分钟内滴加入步骤 B 甲醇的溶液。加入更多硼氢化钠(50mg)。用过滤试剂层过滤反应混合物，并用甲醇洗涤过滤器。滤液减压浓缩。柱层析法(硅胶填料，用 2% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)分离残余物，得到 4.6g N⁴(原文有误?)-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-5,6-二甲基-2-苯氧基吡啶-3,4-二胺，为橙棕色油状物，通过静置固化。

步骤 D

将乙氧基乙酰氯(1.31g, 10.7mmol)逐滴滴加到步骤 C 的产物和三乙胺(1.64mL, 13mmol)的二氯甲烷(60mL)溶液中。搅拌反应混合物约 20 小时，然后减压浓缩得到 N-(4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基}-5,6-二甲基-2-苯氧基哌啶-3-基)-2-乙氧基乙酰胺粗产品。将该乙酰胺溶解在吡啶(60mL)中，加入吡啶盐酸盐(1.17g)，加热回流 4 小时。将反应混合物冷却至室温，然后减压除去吡啶。用 5% 碳酸钠(100mL)和水(50mL)稀释残余物，然后倒入二氯甲烷(300mL)中。用水和盐水依次洗涤有机层，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩。通过层析(用 2% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)纯化该残余物，得到 5.1g 1-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶，为橙红色固体。

步骤 E

在耐压瓶(350mL)中混合步骤 D 的产物和乙酸铵(51g)。密封耐压

瓶，然后 150℃下加热 24 小时，随后 170℃下加热过夜。冷却反应混合物，然后倒入水中。用氢氧化铵使所得溶液呈碱性，然后用氯仿(×2)提取。用盐水洗涤合并的有机层，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩。将残余物溶解在异丙醇(50mL)中。滴加入乙磺酸(21mmol)，并加热回流 30 分钟。使反应混合物冷却至室温过夜，然后减压浓缩。将所得油状残余物溶解在水(200mL)中，用二氯甲烷(×3)提取，然后用 10% 氢氧化钠调为碱性(pH14)。用氯仿(×3)提取水层。用盐水洗涤合并的有机层，用硫酸镁干燥，然后浓缩得到棕色油状物，使之固化。将该固体用乙腈重结晶，得到 2.54g 褐色固体。将该固体溶解在 2% 甲醇的二氯甲烷溶液，过硅胶(130g)柱。用 2% 甲醇的含有 1% 三乙胺的二氯甲烷溶液洗脱该柱子。浓缩流分得到 2.4g 1-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺，为灰白色固体。

步骤 F

将步骤 E 的产物溶解在 50/50 乙醇/甲醇的沸腾混合物中。缓慢冷却溶液，然后加入到装有钯/碳(0.60g)的帕尔烧瓶中，所述钯/碳已用乙醇湿润。将烧瓶放入氢气气氛下约 40 小时，其间再加入 1.7g 催化剂。通过过滤试剂层过滤反应混合物，并用甲醇洗涤滤饼。减压浓缩滤液。将残余物与二氯甲烷混合，然后浓缩。高真空度下干燥所得固体，得到 1.5g 2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1-(2-哌啶-4-基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺。

步骤 G

将甲磺酸酐(0.161g, 0.923mmol)一次性加入到冷却的(0℃)的 2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1-(2-哌啶-4-基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(0.306g, 0.923mmol)在二氯甲烷(10mL)中形成的淤浆中。搅拌过夜，然后再次加入甲磺酸酐(20mg)。用氯仿稀释反应混合物，然后倒入 5% 氢氧化钠(25mL)中。用水和盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩得到白色固体。将其与二氯甲烷和甲烷(4mL)混合，然后减

压浓缩得到白色固体。用乙腈重结晶，得到 237mg 2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1-{[2-1-(甲磺基)哌啶-4-基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺，为白色晶体，熔点 214.7℃。

元素分析：Calculated for $C_{19}H_{31}N_5O_3S$: %C, 55.72; %H, 7.63; %N, 17.10;

Found: %C, 56.08; %H, 7.45; %N, 17.32.

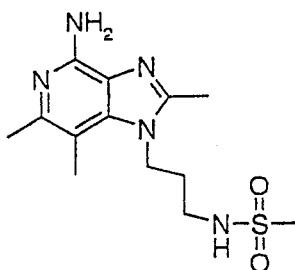
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.76 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 4.35-4.29 (m, 2 H), 3.6-3.48 (m, 4 H), 2.85 (s, 3 H), 2.71 (dt, $J = 10, 2.1$ Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.83 (d, $j = 10.8$ Hz, 2 H), 1.75-1.67 (m, 2 H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.34-1.20 (m, 2H), 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H);

^{13}C NMR (75Hz, DMSO- d_6) δ 149.3, 148.3, 146.4, 138.8, 124.5, 102.7, 65.2, 64.5, 45.4, 42.6, 37.7, 34.0, 32.7, 30.9, 21.9, 14.9, 12.4;

MS (CI) m/e 410.2209 (410.2226 calcd for $C_{19}H_{31}N_5O_3S$, $M+H$).

实施例 12

N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]甲磺酰胺



步骤 A

将 3-氨基丙基氨基甲酸叔丁酯(121.39g, 697mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(200mL)溶液缓慢逐滴加入到 2,4-二氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶(110g, 498mmol)和三乙胺(104mL, 746mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(900mL)溶液中。室温下搅拌 20 小时后，加热至 55℃。24 小时后加入 0.1 当量氨基甲酸酯。使反应混合物冷却至室温过夜，然后减压浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯(3L)中。将溶液分成 3 等份(每份 1L)。

用水(2×1L)洗涤各等份。用碳酸钾将水洗液的 pH 调整至 10, 然后用乙酸乙酯提取。合并所有的乙酸乙酯层, 硫酸钠干燥, 然后减压浓缩得到 181g 粗产物。用乙腈重结晶该产物得到 138g 3-[(2-氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶-4-基)氨基]丙基氨基甲酸叔丁酯, 为黄色晶体。

步骤 B

用己烷洗去氢化钠(17.23g, 60%)的矿物油, 然后与二甘醇二甲醚(50mL)混合。氮气气氛下冷却混合物。滴加到苯酚(35.82g, 408mmol)的二甘醇二甲醚(150mL)溶液中。停止放出气体后, 搅拌反应混合物 15 分钟。加入步骤 A 的产物。62℃下加热反应混合物几天, 然后将温度增加至 120℃, 搅拌过夜。使之冷却至室温, 然后与水(4L)混合, 搅拌约 4.5 小时, 然后使之静置过夜。将固体溶解在乙酸乙酯中, 然后过滤除去颗粒物。减压下浓缩滤液。将残余物溶解在乙酸乙酯(~2L), 用饱和碳酸钾洗涤(3×2L), 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩得到 152.3g 3-[(2,3-二甲基-5-硝基-6-苯氧基吡啶-4-基)氨基]丙基氨基甲酸叔丁酯。

步骤 C

在氢化烧瓶中, 将 5% Pt/C 和甲苯(50mL)的混合物加入到步骤 B 产物在甲苯(1850mL)和异丙醇(125mL)混合溶剂中形成的溶液中。将该烧瓶放入氢气气氛下过夜。再加入 22.5g 催化剂, 并把烧瓶放回氢化器中。6 小时后加入催化剂(40g)和异丙醇(50mL)。将烧瓶放回氢化器中过夜。过滤反应混合物除去催化剂。减压下浓缩滤液, 得到 3-[(3-氨基-5,6-二甲基-2-苯氧基吡啶-4-基)氨基]丙基氨基甲酸叔丁酯, 为油状物。将油状物溶解在吡啶(1300mL)中。

步骤 D

将一部分步骤 C 的吡啶溶液(650ml)在冰浴中冷却 10 分钟。5 分钟内缓慢加入乙酰氯(12.65g, 0.1779mmol)。撤去冰浴并加热回流。将温度降低到 110℃, 搅拌反应混合物过夜。减压下除去吡啶。用庚烷将残余物制成淤浆, 然后减压下浓缩。混合残余物和乙酸乙酯(1L)和

水(1L)。用 50%氢氧化钠将 pH 调整至 12 并分层。过滤有机层除去颗粒物,然后减压下浓缩。用乙酸乙酯淤浆纯化残余物得到 39.8g 3-(2,6,7-三甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯,为浅棕色绒状固体。

步骤 E

在 2L 烧瓶中混合步骤 D 的产物和乙酸铵(410g)。将一团纸巾塞入瓶颈。145℃下搅拌加热反应混合物 20.5 小时。使反应混合物冷却至室温,用氢氧化铵将 pH 调整至 11,并用氯仿提取混合物。用 1%碳酸钠(7×1L)洗涤提取物。混合开始的水相和头三遍洗液,过滤除去颗粒物,然后浓缩至体积约 1L。用氯仿在连续萃取器中将该溶液提取一整夜。减压下浓缩氯仿提取液,得到 27.1g 灰白色固体。用乙酸甲酯将该产物制成淤浆,得到约 16.5g N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]乙酰胺。用乙腈重结晶一部分(0.5g),得到约 0.3g 纯乙酰胺,为白色固体,熔点 181.4-182.1℃。元素分析:

Calculated for $C_{14}H_{21}N_5O \cdot 0.50 H_2O$: %C, 59.13; %H, 7.80; %N, 24.63; Found: %C, 59.08; %H, 8.00; %N, 24.73.

步骤 F

将浓盐酸(5mL)缓慢加入 N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]乙酰胺(15.94g, 57.9mmol)的无水乙醇(100mL)溶液中。立即形成沉淀物并且混合物变稠。加入乙醇(50mL),随后加入浓盐酸(119.5mL)。该反应混合物加热回流 2 天。减压下除去溶剂。将水(250mL)加入残余物,加入固体碳酸钾直至 pH 达到 7,此时加入氯仿(250mL)。加入碳酸钠直至 pH 达到 10,然后加入 50%氢氧化钠直至 pH 达到 14。再加入氯仿(500mL)稀释混合物,然后室温下搅拌 2 天。分离有机层,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。用乙腈重结晶残余物得到 8.42g 1-(3-氨基丙基)-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺,为灰白色结晶体,熔点 191.5-191.9℃。

元素分析: Calculated for $C_{12}H_{19}N_5 \cdot 0.25 H_2O$: %C, 60.61; %H, 8.26;

%N, 29.45; Found: %C, 60.50; %H, 8.28; %N, 29.57.

步骤 G

将甲磺酰氯(0.86mL, 11.1mmol)加入到冷冻(0℃)的 1-(3-氨基丙基)-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(1.00g, 4.3mmol)在氯仿(50mL)和三乙胺(1.85mL, 13.3mmol)混合溶剂中形成的溶液中。15 分钟后, 从冰浴中取出反应混合物, 室温下搅拌过夜。约 5 小时内, 加入三份三乙胺(0.6 当量)和甲磺酰氯(0.5 当量), 然后搅拌过夜。用水稀释该反应混合物, 然后在连续萃取装置中用氯仿提取一周。减压浓缩氯仿提取物, 得到黄色油状物。通过层析(用 0-5% 梯度甲醇在氯仿中的溶液洗脱)提出该油状物, 得到 0.61g 固体。用乙腈、异丙醇和水的混合溶剂重结晶, 得到 0.31g N-[3-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]甲磺酰胺的甲磺酸盐, 为无色晶体, 熔点 241.6-242.2℃。

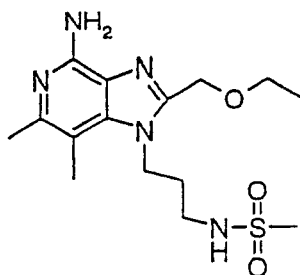
元素分析: Calculated for $C_{13}H_{21}N_5O_2S \cdot CH_4O_3S$: %C, 41.26; %H, 6.18; %N, 17.19; Found: %C, 41.36; %H, 6.35; %N, 17.32.

1H NMR (Bruker 300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 7.18 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H), 4.36 (t, $J=8.1$, 2 H), 3.09 (q, $J=6.2$ Hz, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.42 (s, 6 H), 2.36 (s, 3 H), 1.90 (p, $J=8.1$ Hz, 2 H).

MS(CI) m/e 408 (M+H).

实施例 13

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}甲磺酰氨



步骤 A

利用实施例 12 步骤 D 的一般方法，用乙氧基乙酰氯 (21.81g, 178mmol) 处理 3-[(3-氨基-5,6-二甲基-2-苯氧基吡啶-4-基)氨基]丙基氨基甲酸叔丁酯的吡啶溶液 (参见实施例 12 步骤 C)。混合该粗产物和二氯甲烷 (2L) 和水 (2L)。用 50% 氢氧化钠将 pH 调整为 12，并搅拌混合物 30 分钟。分离有机相，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩。用庚烷稀释残余物，然后浓缩除去残余吡啶。重复几次该步骤得到 64.8g 3-[2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基氨基甲酸叔丁酯，为棕褐色。

步骤 B

2L 烧瓶中混合乙酸铵 (500g) 和 3-[2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基氨基甲酸叔丁酯 (35.09g, 77mmol)。用一团纸巾塞住烧瓶颈。150°C 下加热搅拌 27 小时后冷却至室温，然后放入冰浴中。加入氢氧化铵直至 pH 达到 11。加入氢氧化钠 (50%) 直到 pH 达到 14。通过过滤分离所得沉淀物，然后溶解在氯仿 (4L) 中。将该氯仿溶液分成两份，用饱和碳酸钾 (2×2L) 洗涤每一份。合并有机物，用硫酸镁干燥，减压浓缩得到 30.3g 粗产物。用乙酸甲酯将产物制成淤浆，得到 13.7g N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-

二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}乙酰胺, 为灰色固体, 熔点 161.8-162.3°C。

元素分析: Calculated for $C_{16}H_{25}N_5O_2$: %C, 60.17; %H, 7.89; %N, 21.93;
Found: %C, 59.97; %H, 7.70; %N, 22.19.

1H NMR (Bruker 300 MHz, $CHCl_3$ -d) δ 4.91 (s, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 4.43 (t, J=8.1 Hz, 2 H), 3.59 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 2.81 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 1.94 (p, J=8.1 Hz, 2 H), 1.22 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.08 (s, 2 H).

MS(CI) m/e 278 (M+H).

步骤 C

利用实施例 12 步骤 F 的一般方法, 水解 N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}乙酰胺(13.14g, 4.1mmol), 纯化得到 10.81g 1-(3-氨基丙基)-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺, 为棕色固体, 熔点 126.8-127.2°C。

元素分析: Calculated for $C_{14}H_{23}N_5O$: %C, 60.62; %H, 8.36; %N, 25.25;
Found: %C, 60.49; %H, 8.38; %N, 25.33.

步骤 D

利用实施例 12 步骤 G 的一般方法, 使 1-(3-氨基丙基)-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(1.00g, 3.6mmol)与甲磺酰氯反应, 得到 0.67g N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}甲磺酰氨, 为灰白色固体, 熔点 223.2-223.9°C。

元素分析:

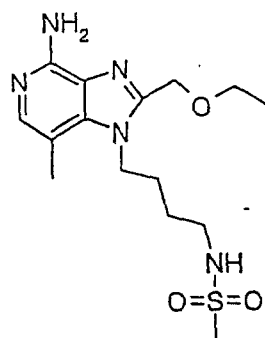
Calculated for $C_{15}H_{25}N_5O_3S$: %C, 50.69; %H, 7.09; %N, 19.70; Found: %C, 50.44; %H, 6.95; %N, 19.67.

1H NMR (Bruker 300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.18 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 5.74 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 4.33 (t, J=8.1 Hz, 2 H), 3.53 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.06 (q, J=6.2 Hz, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.92 (p, J=8.1 Hz, 2 H), 1.14 (t, J=6.8 Hz, 3 H).

MS(CI) m/e 356 (M+H).

实施例 14

N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}甲磺酰氨



步骤 A

将丙腈(120mL)加入丙二酰二氯(100g),氮气下搅拌反应混合物 24 小时。加入二噁烷(200ml)。过滤分离所得固体,用水洗涤并抽干。将它溶解在甲醇(~75mL)中,然后与二噁烷(300mL)混合。减压下减少反应混合物体积,直至形成稠的沉淀物。通过过滤分离所得沉淀物,用二噁烷洗涤,空气干燥得到 64.4g 盐酸 6-氯-4-羟基-5-甲基-1H-吡啶-2-酮,为白色固体。

步骤 B

将盐酸 6-氯-4-羟基-5-甲基-1H-吡啶-2-酮(64g)溶解在硫酸(325mL)中,同时在冰浴中冷却。90 分钟内逐滴滴加硝酸。再搅拌反应混合物 30 分钟,然后倒入冰水(2L)中。通过过滤分离所得沉淀物,用水洗涤,然后干燥得到 42.5g 6-氯-4-羟基-5-甲基-3-硝基-1H-吡啶-2-酮,为浅黄色固体。

步骤 C

将三乙胺(102mL, 742mmol)加入到冷却的(冰浴)6-氯-4-羟基-5-甲基-3-硝基-1H-吡啶-2-酮(50.6g, 247mmol)和无水二氯甲烷(1800mL)的

混合物中。45 分钟内逐滴滴加三氟甲磺酸酐(83.2mL, 495mmol)。1 小时后, 20 分钟内加入 4-氨基丁基氨基甲酸叔丁酯(51.2g, 272mmol)。使反应混合物温热至室温过夜。用水洗涤(4×1L)反应混合物, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩得到橙色油状物。通过柱层析(1100mL 硅胶, 用 50/50 乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化该油状物得到 93.5g 4-({4-[(叔丁氧基羰基)氨基]丁基}氨基)-6-氯-5-甲基-3-硝基吡啶-2-基三氟甲磺酸酯, 为黄色油状物。

步骤 D

混合步骤 C 的粗产物和甲苯(2L)、三乙胺(25.4mL)和二苯胺(35.5mL), 加热回流 1 小时。使反应混合物冷却至室温, 用水(4×4L)和盐水(200mL)洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩得到 100g 橙色油状物。通过柱层析(1200mL 硅胶, 用 20/80 乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化一部分(70g)得到 52g 4-{{2-氯-6-(二苯基氨基)-3-甲基-5-硝基吡啶-4-基}氨基}丁基氨基甲酸叔丁酯, 为浅黄色油状物。

步骤 E

将氢硼化钠(0.40g, 10.6mmol)缓慢加入氯化镍(II)六水合物(0.70g, 2.93mmol)的甲醇(75mL)溶液中。15 分钟后, 向反应混合物中加入 4-{{2-氯-6-(二苯基氨基)-3-甲基-5-硝基吡啶-4-基}氨基}丁基氨基甲酸叔丁酯在甲醇(25mL)和二氯甲烷(20mL)混合溶剂中形成的溶液。缓慢加入氢硼化钠(0.93g)。30 分钟后, 高效液相色谱分析表明, 反应已完成。利用相同条件将反应放大到起始物 48.7g。合并小试和放大试验的反应混合物, 通过 Celite®过滤助剂层过滤。将滤液通过硅胶填料, 用 50/50 二氯甲烷/甲醇洗涤填料。减压浓缩滤液得到 46.3g 4-{{3-氨基-6-氯-4-(二苯基氨基)-5-甲基吡啶-4-基}氨基}丁基氨基甲酸叔丁酯, 为浅棕色油状物。

步骤 F

将三乙胺(12.2mL)加入到冷冻(0°C)的步骤 E 的产物的二氯甲烷

(300mL)溶液中。通过另一个加料口加入乙氧基乙酰氯(10.8g)的二氯甲烷(100mL) 溶液中。使反应混合物温热至室温过夜。分析表明, 还有一些起始物, 因此加入 0.2 当量酰基氯。1 小时后, 用水(3×500mL)洗涤反应混合物, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩得到 4-{{2-氯-6-(二苯基氨基)-5-(2-乙氧基乙酰基氨基)-3-甲基吡啶-4-基}氨基}丁基氨基甲酸叔丁酯, 为棕色油状物。将油状物溶解在吡啶(300mL)中。加入盐酸吡啶(40g), 加热回流该反应混合物 4 小时。使反应混合物冷却至室温, 然后减压浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯(500mL)中, 用水(500mL)洗涤。形成乳液, 向水层中加入氯化钠澄清。将有机层在用硫酸镁干燥, 减压浓缩得到 52.1g 深棕色油状物。通过柱层析法(硅胶, 30/70 乙酸乙酯/己烷)纯化该油状物, 得到 24.8g 4-[6-氯-4-(二苯基氨基)-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基氨基甲酸叔丁酯, 为浅黄色油状物。

步骤 G

15 分钟内, 将三氟乙酸(160mL)加入到冷冻的(0°C)步骤 F 产物的二氯甲烷(500mL)溶液中。反应混合物搅拌过夜, 然后减压浓缩。将残余物分配在二氯甲烷(500mL)和 10%氢氧化钠(500mL)之间。用二氯甲烷(×2)提取碱性层。用硫酸镁干燥合并的有机层, 然后减压浓缩, 得到棕色油状物。将油状物溶解在异丙醇(100mL)中, 然后与 41mL 1M 盐酸的乙醚溶液混合。将乙醚(200mL)缓慢加入混合物中。过滤分离所得沉淀物, 用乙醚洗涤, 80°C 真空烘箱中干燥过夜, 得到 11.25g 所得产物的盐酸盐, 为白色固体。将固体溶解在水(200mL)中, 与碳酸钠(15g)混合, 然后用二氯甲烷(3×500mL)提取。用硫酸镁干燥合并的提取物, 然后减压浓缩得到 10.2g 1-(4-氨基丁基)-N,N-二苯基-6-氯-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺, 为透明油状物。

步骤 H

氮气气氛下, 向 10%钯/碳(10g)和乙醇(200mL)混合物中加入甲酸铵(13.7g)。将步骤 H 的产物溶解在热的乙醇(600mL)和甲醇(400mL)混

合物中，然后加入到反应混合物中。加热回流反应混合物 4 小时，然后使之冷却至室温过夜。分析表明，反应大约仅完成了一半，因此再加入催化剂(5g)和甲酸铵(5g)，加热回流反应混合物 4 小时。使反应混合物冷却至室温，然后通过 Celite®过滤助剂层过滤。用 50/50 乙醇/甲醇(1L)洗涤滤饼。减压除去溶剂得透明油状物。将油状物分配在二氯甲烷(500mL)和 10%氢氧化钠(500mL)之间。用二氯甲烷抽提水层。用硫酸镁干燥合并的有机层，然后减压浓缩得到 4.30g 1-(4-氨基丁基)-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺，为透明油状物，静置后部分固化。

步骤 I

将甲磺酰氯(4 当量)滴加到 1-(4-氨基丁基)-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(2.25g, 8.11mmol)、三乙胺(10.2mL, 73.0mmol)和氯仿(225mL)混合物中。减压除去溶剂，得到油状物。将油状物溶解在 10%氢氧化钠(200mL)中，然后用氯仿抽提(3×300mL)。用硫酸镁干燥合并的提取物，然后减压浓缩，得到透明油状物。通过色谱法(硅胶，用 90/10 二氯甲烷/甲醇洗脱)纯化该油状物得到白色固体。80°C 下将产物真空干燥过夜，得到 0.71g N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}甲磺酰氨，为白色固体，熔点 173-175°C。

元素分析: Calculated for $C_{15}H_{25}N_5O_3S$: %C, 50.69; %H, 7.09; %N, 19.70;
Found: %C, 50.51; %H, 6.91; %N, 19.49.

实施例 15-30

步骤 A

加热回流 5,6-二甲基-3-硝基吡啶-2,4-二醇(14.87g)在磷酰氯(150mL)中的悬浮液 2 小时。通过蒸馏除去过量的磷酰氯。将残余物溶解在水中，用氢氧化铵中和，用乙酸乙酯抽提两次。合并有机层，

用盐水洗涤，硫酸钠上干燥，然后减压浓缩。用沸腾的己烷将残余物制成淤浆，热过滤。冷却滤液。通过过滤分离所得沉淀物，空气干燥得到 6.8g 2,4-二氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶，为白色粉末。

步骤 B

将 4-氨基丁基氨基甲酸叔丁酯(8.52g,45.24mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液加入到 2,4-二氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶(10.00g,45.24mmol)和三乙胺(12.6mL, 90.5mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(300mL)溶液中。搅拌过夜，然后减压浓缩。将残余物分配在水和乙酸乙酯之间。分层，用乙酸乙酯提取水层。合并有机物，用盐水洗涤，然后减压浓缩得到棕色油状残余物。通过快速柱层析法(400mL 硅胶，开始用 10%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗涤，然后梯度增加到 15%，然后 25%)纯化该产物，得到 8.1g 4-[(2-氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶-4-基)氨基]丁基氨基甲酸叔丁酯，为黄色固体。

步骤 C

10 分钟内，将苯酚(2.164g,23.00mmol)固体加入到氢化钠(0.972g,24.3mmol)的二甘醇二甘醚(24mL)的悬浮液中。搅拌反应混合物 30 分钟，然后加入步骤 B 的产物固体。反应混合物在 80°C 下搅拌 2.5 小时后冷却至室温，过夜。减压除去二甘醇二甘醚得到油状残余物。将残余物与冷水混合，搅拌过夜。加入乙酸乙酯，并分层。用乙酸乙酯抽提水层。合并有机层，用水和盐水洗涤，硫酸钠上干燥，快速柱层析法(400mL 硅胶，用 25%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗涤)纯化，得到 7.1g 4-[(2,3-二甲基-5-硝基-6-苯氧基吡啶-4-基)氨基]丁基氨基甲酸叔丁酯，为橙色油状物，随后固化。

步骤 D

将 4-[(2,3-二甲基-5-硝基-6-苯氧基吡啶-4-基)氨基]丁基氨基甲酸叔丁酯在甲苯(150mL)和异丙醇(10mL)混合溶剂中形成的溶液加入到 10%钨/碳在甲苯中形成的淤浆中混合，放入氢气气氛下的帕尔容器中

24 小时。在 1.5 小时(2.2g)和 3 小时(3g)时再加入催化剂。通过 Celite® 过滤剂层过滤反应混合物除去催化剂。用乙醇(1L)、乙醇/甲醇(1L)和甲醇(1L)洗涤过滤剂层。滤液减压浓缩。将残余物与二氯甲烷和庚烷混合，然后减压浓缩得到 6.17g 4-[(3-氨基-5,6-二甲基-2-苯氧基吡啶-4-基)氨基]丁基氨基甲酸叔丁酯，为淤浆状棕黄色油状物。

步骤 E

将乙酸二乙氧基甲酯(2.76mL, 16.93mmol)和吡啶盐酸盐(0.037g, 0.323mmol)加入到步骤 D 产物的甲苯(72mL)溶液中。反应回流 2 小时，然后冷却至室温过夜。减压浓缩反应混合物，然后将残余物与甲苯混合并浓缩，重复一次。将所得油状物溶解在氯仿中，用饱和碳酸钠、水和盐水洗涤；用硫酸镁干燥；然后减压浓缩得到 5.37g 4-(6,7-二甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基氨基甲酸叔丁酯，为非常深的棕色油状物/固体。

步骤 F

试管中混合步骤 E 的产物和乙酸铵(47g)。将试管密封，150℃下加热 20 小时。将反应混合物倒入水中，用 10%氢氧化钠将 pH 调整为 10。用氯仿(×9)提取碱性溶液。用固体氯化钠处理碱性层，然后用氯仿提取。合并有机物，硫酸钠干燥，然后减压浓缩得到浅黄色固体。将固体溶解在氯仿和甲醇的混合溶剂中，然后与 50mL 乙醚中的 1N 盐酸混合。除去溶剂，并将所得油状物溶解在水中。用二氯甲烷(×3)提取该溶液，用 50%氢氧化钠使之呈碱性(pH10)，然后用氯仿(×3)提取。向水溶液中加入氯化钠，用氯仿(×3)提取该水溶液。合并有机物，硫酸钠上干燥，减压浓缩得到黄色固体。用乙醇再结晶所得固体，得到 2.62g 固体。将一部分(500mg)溶解在甲醇中，减压浓缩，然后在 70℃下的真空烘箱中干燥一周，得到 0.46g N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]乙酰胺固体，熔点 217-219℃。

元素分析：

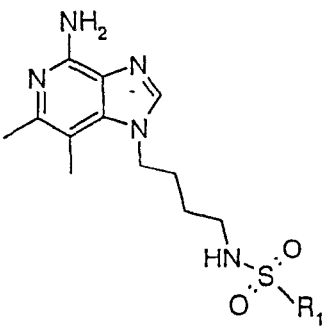
Calculated for $C_{14}H_{21}N_5O$: %C, 61.07; %H, 7.69; %N, 25.43; Found: %C, 60.87; %H, 7.75; %N, 25.43.

步骤 G

将 N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]乙酰胺(~2.1g)在 6N 盐酸(30mL)中形成的溶液密封在烧瓶中,然后在 100 °C 下加热约 30 小时。使反应混合物冷却至室温,然后过滤除去所有颗粒物。用 25%氢氧化钠使滤液呈碱性(pH14),然后用氯仿(×2)提取。将水层与氯化钠(20g)合并,然后用氯仿(×3)提取。合并有机物,用盐水洗涤,硫酸钠干燥,然后减压浓缩得到 1.44g 1-(4-氨基丁基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺。

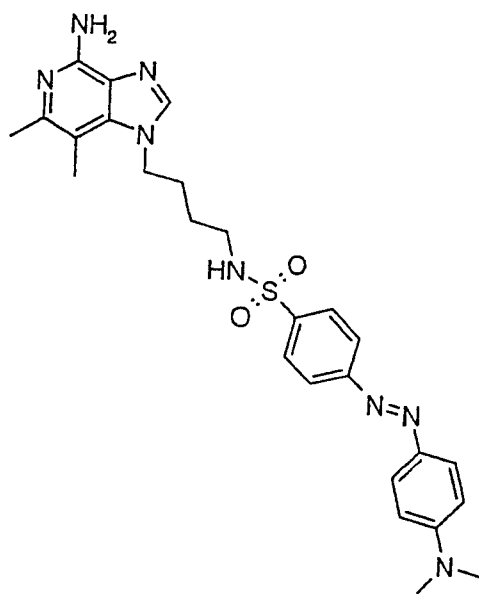
步骤 H

利用下述方法制备下表中的化合物。向装有 1-(4-氨基丁基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺的氯仿(5mL)溶液的测试管中加入适量的磺酰氯(1.1 当量)。给测试管盖上盖子,然后放入室温下的摇动器中过夜。真空离心除去溶剂。利用上述方法通过制备性 HPLC 纯化残余物,得到所需化合物的三氟乙酸盐。下表示出了游离碱的结构和观察到的精确质量(m+H)。

		
实施例编号	R ₁	精确质量(观察到的)
15	乙基	326.1660
16	1-甲基乙基	340.1825
17	丁基	354.1982
18	苯基	374.1663
19	2-噻吩基	380.1234
20	苄基	388.1835
21	3-氟代苯基	392.1568
22	3-氰基苯基	399.1627
23	4-甲氧基苯基	404.1777
24	1-萘基	424.1815
25	8-喹啉基	425.1779
26	4-三氟甲基苯基	442.1528
27	4-联苯基	450.1982
28	4-甲基磺基苯基	452.1409
29	4-三氟甲氧基苯基	458.1455

实施例 30

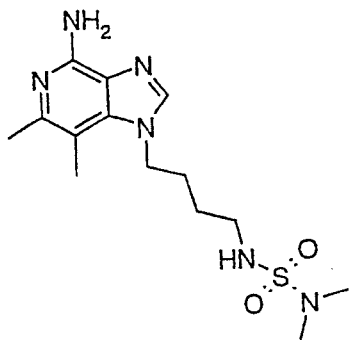
N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-4-[(E)-[4-(二甲基氨基)苯基]二氮烯基}苯磺酰胺



利用实施例 15-29 的方法，将 4-二甲基氨基偶氮苯-4'-磺酰氯与 1-(4-氨基丁基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺反应得到所需产物。观察到的准确质量为 521.2452。

实施例 31

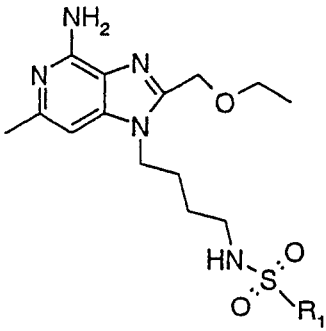
N'-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-N,N-二甲基磺酰胺



利用实施例 15-29 的方法，将二甲基磺酰氯与 1-(4-氨基丁基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺反应得到所需产物。观察到的准确质量为 341.1770。

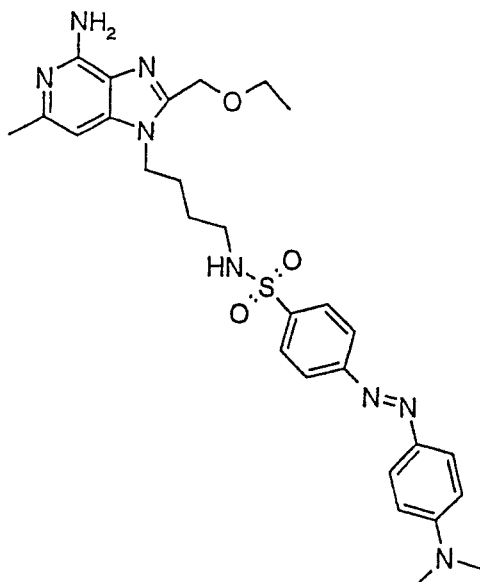
实施例 32-46

利用下述方法制备下表中的化合物。向装有 1-(4-氨基丁基)-2-乙氧基甲基-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(25mg, 参见实施例 10 的步骤 F)的氯仿(5mL)溶液的测试管中加入适量的磺酰氯(1.1 当量)。给测试管盖上盖子, 然后放入室温下的摇动器中 16 小时。真空离心除去溶剂。利用上述方法通过制备性 HPLC 纯化残余物, 得到所需化合物的三氟乙酸盐。下表示出了游离碱的结构和观察到的精确质量(m+H)。

		
实施例编号	R ₁	精确质量(观察到的)
32	乙基	370.1929
33	1-甲基乙基	384.2086
34	丁基	398.2231
35	2-噻吩基	424.1493
36	苄基	432.2084
37	3-氟代苯基	436.1834
38	4-氰基苯基	443.1887
39	3-氰基苯基	443.1879
40	4-甲氧基苯基	448.2025
41	2,4-二氟苯基	454.1734
42	1-萘基	468.2094
43	8-喹啉基	469.2037
44	4-三氟甲基苯基	486.1799
45	4-甲基磺基苯基	496.1714
46	4-三氟甲氧基苯基	502.1743

实施例 47

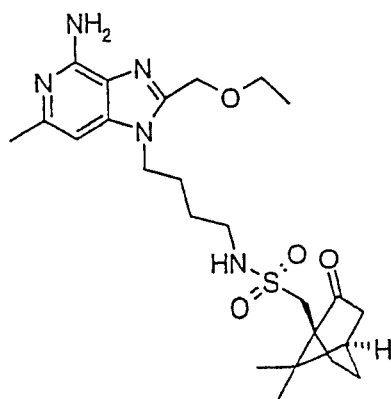
N-[4-(4-氨基-2-乙氧基甲基-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-{(E)-[4-(二甲基氨基)苯基]二氮烯基}苯磺酰胺



利用实施例 32-46 的方法, 将 4-二甲基氨基偶氮苯-4'-磺酰氯与 1-(4-氨基丁基)-2-乙氧基甲基-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺反应得到所需产物。观察到的准确质量为 565.2720。

实施例 48

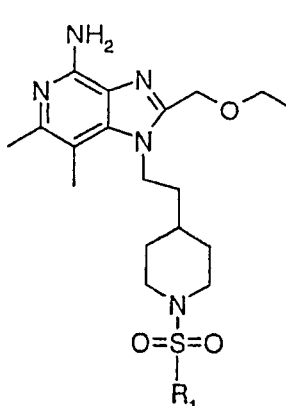
N-{4-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丁基}-1-[(1S,4R)-2-乙氧基甲基-6-甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基]甲酰胺



利用实施例 32-46 的方法, 将 D-(+)-10-樟脑磺酰氯与 1-(4-氨基丁基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺反应得到所需产物。观察到的准确质量为 565.2720。

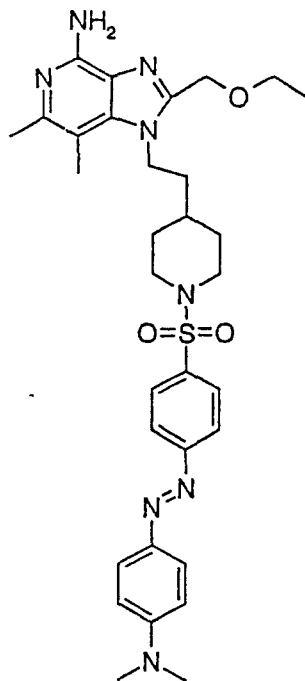
实施例 49-56

利用下述方法制备下表中的化合物。向装有 2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1-(2-哌啶-4-基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(25mg, 参见实施例 11 的步骤 F)的氯仿(5mL)溶液的测试管中加入适量的磺酰氯(1.1 当量)。给测试管盖上盖子, 然后放入室温下的摇动器中 16 小时。真空离心除去溶剂。利用上述方法通过制备性 HPLC 纯化残余物, 得到所需化合物的三氟乙酸盐。下表示出了游离碱的结构和观察到的精确质量(m+H)。

		
实施例编号	R ₁	精确质量(观察到的)
49	乙基	424.2396
50	1-甲基乙基	438.2568
51	丁基	452.2714
52	2-萘基	522.2540
53	8-喹啉基	523.2477
54	4-三氟甲基苯基	540.2270
55	4-联苯基	548.2716
56	4-甲基磺基苯基	550.2144

实施例 57

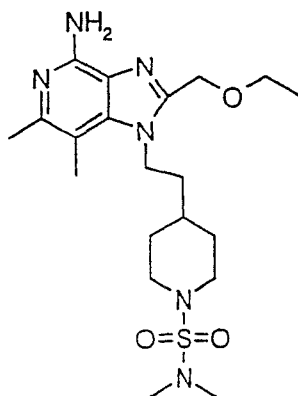
1-(2-{1-[4-(4-二甲基氨基苯基偶氮)苯磺基]哌啶-4-基}乙基)-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



利用实施例 49-56 的方法，将 4-二甲基氨基偶氮苯-4'-磺酰氯与 2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1-(2-哌啶-4-基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺反应得到所需产物。观察到的准确质量为 619.3185。

实施例 58

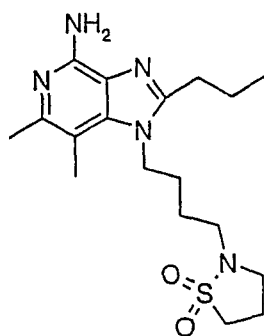
4-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]乙基}-N,N-二甲基哌啶-1-磺酰胺



利用实施例 49-56 的方法,使二甲基磺酰氯与 2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1-(2-哌啶-4-基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺反应得到所需产物。观察到的准确质量为 439.2510。

实施例 59

1-[4-(1,1-二氧代异噻唑烷基-2-基)丁基]-6,7-二甲基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



步骤 A

利用实施例 15 步骤 E 的一般方法,使 4-[(3-氨基-5,6-二甲基-2-苯氧基吡啶-4-基)氨基]丁基氨基甲酸叔丁酯(3.41g, 8.51mmol)与原丁酸三甲酯(1.50mL, 9.37mmol)反应得到 3.2g 4-(6,7-二甲基-4-苯氧基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基氨基甲酸叔丁酯的粗产品,为浅紫色半固体。

步骤 B

150℃下,在密封管中加热步骤 A 的产物和乙酸铵(32g)的混合物过夜。再次加入乙酸铵(10g),再次密封压力烧瓶,160℃下加热混合物 20 小时。使反应混合物冷却至室温,然后用水稀释,用氢氧化铵使之呈碱性,用固体氯化钠使之饱和,然后用氯仿($\times 4$)提取。合并提取物,用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩得到黄色固体。将该固体溶解在氯仿中,用 2%氢氧化钠洗涤,用硫酸镁干燥,然后减

压浓缩得到橙黄色固体。用异丙醇重结晶该固体，得到 N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]乙酰胺固体，熔点 200.1-201.4℃。

元素分析：

Calculated for $C_{17}H_{27}N_5O$: %C, 64.32; %H, 8.57; %N, 22.06; Found: %C, 64.21; %H, 8.49; %N, 21.96.

步骤 C

在压力容器中混合 N-[4-(4-氨基-6,7-二甲基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]乙酰胺和 6N 盐酸(75mL)。密封容器，然后在 100℃下加热过夜。再加入 1mL 6N 盐酸，继续再加热 6 小时。使反应混合物冷却至室温过夜，然后用乙酸乙酯(×2)提取。冰浴中冷却水层，用 50%氢氧化钠使之呈碱性(pH13)，用氯化钠使之饱和，然后用氯仿(×3)提取。用盐水洗涤合并的有机物，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩得到 0.98g 1-(4-氨基丁基)-6,7-二甲基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺，为褐色固体。

步骤 D

将氯代丙磺酰氯(0.221mL, 1.82mmol)逐滴滴加到冷冻的(0℃)1-(4-氨基丁基)-6,7-二甲基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(0.500g, 1.82mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中。加完后，反应混合物搅拌 20 分钟，然后滴加三乙胺(0.245mL, 2.51mmol)。加完后，搅拌反应混合物 20 分钟，然后将反应混合物倒入水中。分层，用盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩。将残余物溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中。加入 1,8-二氮双环[5,4,0]十一-7-烯(0.272mL, 1.82mmol)，搅拌过夜。将反应混合物倒入水中，用氯仿提取(×3)。依次用水、盐水洗涤合并的提取物，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩得到浅黄色油状物。将该油状物溶解在乙腈中，然后减压浓缩得到浅黄白色固体。用异丙醇重结晶，得到 0.53g 1-[4-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)丁基]-6,7-二甲基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺，为橙黄色固体，熔点 155.1-161.2℃。

元素分析：

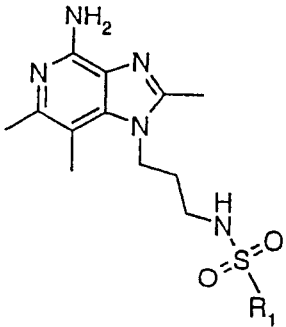
Calculated for $C_{18}H_{29}N_5O_2S$: %C, 56.97; %H, 7.70; %N, 18.45; Found: %C, 56.61; %H, 7.77; %N, 18.14.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.67 (s, 2 H), 4.21 (apparent t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.2-3.08 (m, 4 H), 2.92 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.19 (quintet, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 1.78 (sextet, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 1.73-1.55 (m, 4 H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H);

MS (CI) m/e 380.2117 (380.2120 calcd for $C_{18}H_{29}N_5O_2S$, $M+H$).

实施例 60-69

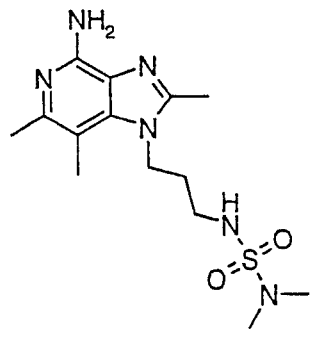
利用下述方法制备下表中的化合物。向装有 1-(3-氨基丙基)-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(25mg, 参见实施例 11 的步骤 F)的氯仿(5mL)溶液的测试管中加入合适的磺酰氯(1.1 当量)。给测试管盖上盖子, 然后放入室温下的摇动器中 16 小时。真空离心除去溶剂。利用上述方法通过制备性 HPLC 纯化残余物, 得到所需化合物的三氟乙酸盐。下表示出了游离碱的结构和观察到的精确质量($m+H$)。



实施例编号	R ₁	精确质量(观察到的)
60	乙基	326.1654
61	1-甲基乙基	340.1821
62	丁基	354.1973
63	2-噻吩基	380.1224
64	3-氟苯基	392.1559
65	3-氰基苯基	399.1606
66	1-萘基	424.1819
67	2-萘基	424.1811
68	4-联苯基	450.1970
69	4-三氟甲氧基苯基	458.1479

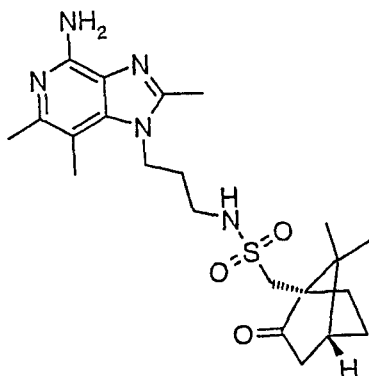
实施例 70

N'-[4-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]-N,N-二甲基磺酰胺



利用实施例 60-69 的方法，将二甲基磺酰氯与 1-(3-氨基丙基)-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺反应得到所需产物。观察到的准确质量为 341.1770。

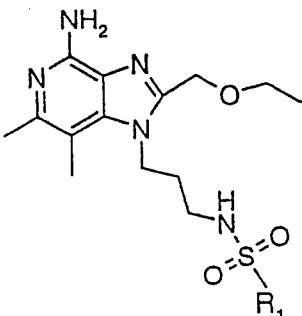
实施例 71



利用实施例 60-69 的方法，将 D-(+)-10-樟脑磺酰氯与 1-(3-氨基丙基)-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺反应得到所需产物。观察到的准确质量为 448.2317。

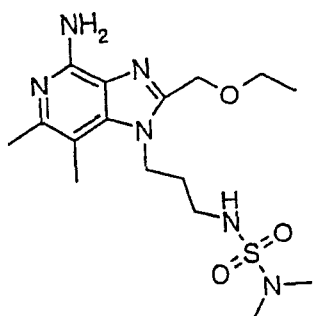
实施例 72-87

利用下述方法制备下表中的化合物。向装有 1-(3-氨基丙基)-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(25mg, 参见实施例 13 的步骤 C)的氯仿(5mL)溶液的试管中加入适量的磺酰氯(1.1 当量)。给试管盖上盖子，然后放入室温下的摇动器中~17 小时。真空离心除去溶剂。利用上述方法通过制备性 HPLC 纯化残余物，得到所需化合物的三氟乙酸盐。下表示出了游离碱的结构和观察到的精确质量(m+H)。

		
实施例编号	R ₁	精确质量(观察到的)
72	乙基	370.1920
73	1-甲基乙基	384.2046
74	丁基	398.2224
75	苯基	418.1924
76	2-噻吩基	424.1476
77	β-苯乙烯基	444.2072
78	3-氟苯基	436.1823
79	4-氰基苯基	443.1876
80	3-氰基苯基	443.1806
81	4-甲氧基苯基	448.1994
82	2,4-二氟苯基	454.1719
83	1-萘基	468.2045
84	2-萘基	468.2056
85	4-三氟甲氧基苯基	486.1780
86	4-联苯基	494.2245
87	4-甲基磺基苯基	496.1699

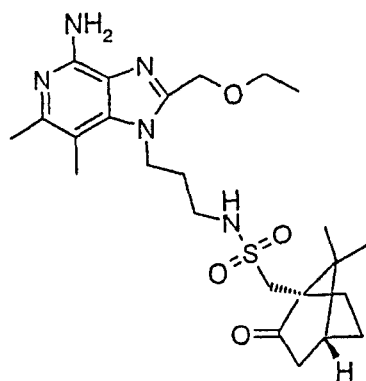
实施例 88

N'-[4-(4-氨基-2-乙氧基甲基-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丙基]-N,N-二甲基磺酰胺



利用实施例 72-87 的方法,将二甲基磺酰氯与 1-(3-氨基丙基)-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺反应得到所需产物。观察到的准确质量为 385.2001。

实施例 89



利用实施例 72-87 的方法,将 D-(+)-10-樟脑磺酰氯与 1-(3-氨基丙基)-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺反应得到所需产物。观察到的准确质量为 492.2629。

实施例 90-112

步骤 A

将 2,4-二氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶(60g, 271mmol)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(600mL)溶液冷却到 0℃。逐滴滴加三乙胺(44.8mL, 326mmol),随后滴加 2-氨基乙基氨基甲酸叔丁酯(52.2g, 326mmol)。30 分钟后,撤去冰浴,加热至 60℃。在 60℃下过夜,然后减压浓缩

得到橙色油状物。将该油状物溶解在乙酸乙酯(1L)中,用水($3 \times 500\text{mL}$)洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩得到黄色油状物。用甲醇($\sim 100\text{mL}$)研磨该油状物。过滤分离得固体,用冷甲醇洗涤,得到 72.3g 2-[(2-氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶-4-基)氨基]乙基氨基甲酸叔丁酯固体。

步骤 B

向冰冻(0°C)的氢化钠(0.52g, 60%, 13.1mmol)在二甘醇二甲醚(4mL)中形成的悬浮液中分批加入苯酚(1.19g, 12.6mmol)。然后搅拌 30 分钟。加入 2-[(2-氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶-4-基)氨基]乙基氨基甲酸叔丁酯(3.0g, 8.70mmol)的二甘醇二甲醚(6mL)温溶液, 90°C 下加热反应混合物过夜。冷却反应混合物,缓慢倒入水(100mL)中。过滤分离,得褐色固体,用水洗涤,干燥,然后用异丙醇(25mL)重结晶得到 2.07g 2-[(2,3-二甲基-5-硝基-6-苯氧基吡啶-4-基)氨基]乙基氨基甲酸叔丁酯,为白色针状物。用 66.5g 起始物重复该反应,得到 50.4g 白色针状物的产物,熔点 $158\text{-}160^{\circ}\text{C}$ 。

步骤 C

向 2-[(2,3-二甲基-5-硝基-6-苯氧基吡啶-4-基)氨基]乙基氨基甲酸叔丁酯(50.4g)在甲苯(500mL)和甲醇(40mL)混合溶剂中形成的温溶液中加入催化剂(5g, 5% 铂/碳)。将反应混合物放入氢气气氛(50psi, $3.4 \times 10^5\text{Pa}$)下。2 小时后再次加入催化剂(4g),继续氢化过夜。通过 Celite® 过滤助剂层过滤反应混合物,用热甲苯(1L)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到 45.1g 2-[3-氨基-5,6-二甲基-2-苯氧基吡啶-4-基)氨基]乙基氨基甲酸叔丁酯,为白色固体。

步骤 D

加热回流 2-[3-氨基-5,6-二甲基-2-苯氧基吡啶-4-基)氨基]乙基氨基甲酸叔丁酯(43.7g, 117mmol)、原乙酸三乙酯(22.6mL, 123mmol)、吡啶盐酸盐(4.4g)和甲苯(440mL)的混合物 30 分钟。减压浓缩反应混合物,得到棕色油状物。将油状物溶解在乙酸乙酯(1L)中,并用水(2

×500mL)洗涤。合并水洗液，用乙酸乙酯(2×500mL)提取。用盐水洗涤合并的有机物，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩，得到 46.4g 2-(2,6,7-三甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基氨基甲酸叔丁酯，为白色固体，熔点 180.182℃。

步骤 E

160℃下，在密封管中加热乙酸铵(95g)和 2-(2,6,7-三甲基-4-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基氨基甲酸叔丁酯(9.5g)的混合物 24 小时。使反应混合物冷却至室温，然后分配在水和氯仿之间。用 50% 氢氧化钠使水层呈碱性，然后用氯仿(10×400mL)提取。用硫酸镁干燥合并的有机物，然后减压浓缩得到棕色固体。将固体溶解在异丙醇(80mL)中，然后与 1M 盐酸的乙醚(23.7mL)溶液混合。通过过滤分离所得沉淀物，用冷的异丙醇和乙醚洗涤，然后 80℃下真空烘箱中干燥过夜得到 5.0g N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]乙酰胺盐酸盐，为白色固体，熔点>250℃。

元素分析：Calculated for:

$C_{13}H_{19}N_5O \cdot 1.00 \text{ HCl}$: %C, 52.43; %H, 6.77; %N, 23.52; Found: %C, 52.25; %H, 6.81; %N, 23.41.

用 34g 起始物重复该反应，得到 18g 乙酰胺盐酸盐，为浅褐色固体。

步骤 F

混合 N-[2-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]乙酰胺盐酸盐(18g)、盐酸(231mL)和乙醇(350mL)，并在 90℃下加热过夜。使反应混合物冷却至室温，然后用乙醚(200mL)稀释。通过过滤分离所得沉淀物，用冷乙醇和乙醚洗涤，然后 80℃下真空干燥过夜，得到 17.3g 1-(2-氨基乙基)-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺盐酸盐，为白色针状物。

元素分析：

Calculated for $C_{11}H_{17}N_5 \cdot 2.8 HCl \cdot 0.25 H_2O$: %C, 40.32; %H, 6.26; %N, 30.83; Found: %C, 40.54; %H, 6.15; %N, 30.87.

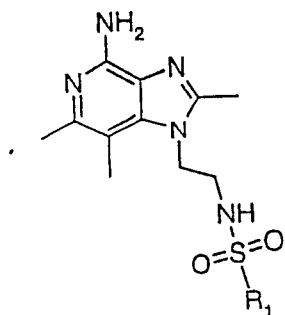
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 7.91 (s, 2 H), 4.34 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.39 (quartet, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 6 H), 1.77 (s, 3 H);

MS(CI) m/e 262 (M+H)

将 3g 产物溶解在水(150mL)中, 然后与碳酸钠(30g)混合。搅拌混合物 30 分钟, 然后用氯仿在连续萃取器中连续提取过夜。用硫酸镁干燥氯仿提取物, 然后减压浓缩得到 1.7g 游离碱, 为浅褐色固体。

步骤 G

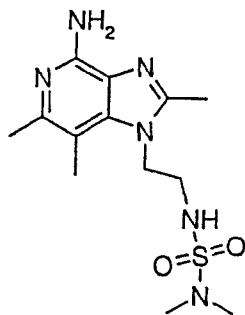
利用下述方法制备下表中的化合物。向装有 1-(2-氨基乙基)-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(20mg)的氯仿(5mL)溶液的测试管中加入适量的磺酰氯(1.1 当量)。给测试管盖上盖子, 涡旋, 然后放入室温下的摇动器中 4 小时。真空离心除去溶剂。利用上述方法通过制备性 HPLC 纯化残余物, 得到所需化合物的三氟乙酸盐。下表示出了游离碱的结构和观察到的精确质量($m+H$)。



实施例编号	R ₁	精确质量(观察到的)
90	乙基	312.1483
91	1-甲基乙基	326.1630
92	丁基	340.1812
93	苯基	360.1474
94	2-噻吩基	366.1052
95	β-苯乙烯基	386.1646
96	3-氟苯基	378.1406
97	4-氰基苯基	385.1449
98	3-氰基苯基	385.1432
99	4-甲氧基苯基	390.1586
100	2,4-二氟苯基	396.1318
101	1-萘基	410.1641
102	2-萘基	410.1650
103	4-三氟甲基苯基	428.1358
104	4-联苯基	436.1791
105	4-甲基磺基苯基	438.1272
106	4-三氟甲氧基苯基	444.1315
107	1-甲基咪唑-4-基	364.1563
108	3,5-二甲基异噁唑-4-基	379.1545
109	5-氯噻吩-2-基	400.0665
110	4-苯甲酸	404.1388
111	2-硝基苄基	419.1501
112	2-(苯甲酰基氨基甲基)噻吩-5-基	499.1567

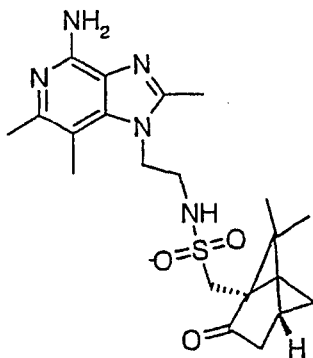
实施例 113

N'-[4-(4-氨基-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基]-N,N-二甲基磺酰胺



利用实施例 90-112 的方法，使二甲基磺酰氯与 1-(2-氨基乙基)-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺反应，得到所需产物。观察到的精确质量为 327.1621。

实施例 114

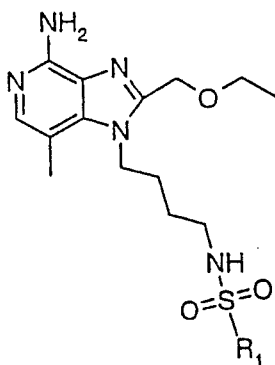


利用实施例 90-112 的方法，使 D-(+)-10-樟脑磺酰氯与 1-(2-氨基乙基)-2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺反应，得到所需产物。观察到的精确质量为 434.2217。

实施例 115-135

利用下述方法制备下表中的化合物。向装有 1-(4-氨基丁基)-2-(乙

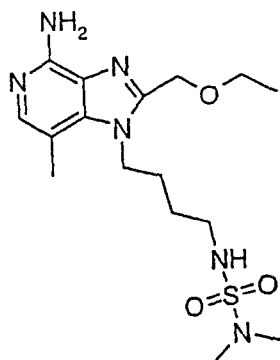
氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(23.5mg, 参见实施例 14, 步骤 H)的氯仿(5mL)溶液的测试管中加入适量的磺酰氯(1.1 当量)。给测试管盖上盖子, 然后放入室温下的摇动器中 4 小时。真空离心除去溶剂。利用上述方法通过制备性 HPLC 纯化残余物, 得到所需化合物的三氟乙酸盐。下表示出了游离碱的结构和观察到的精确质量(m+H)。



实施例编号	R ₁	精确质量(观察到的)
115	乙基	370.1925
116	1-甲基乙基	384.2076
117	丁基	398.220
118	苯基	418.1920
119	2-噻吩基	424.1450
120	β-苯乙烯基	444.2059
121	3-氟代苯基	436.1787
122	4-氰基苯基	443.1865
123	3-氰基苯基	443.1881
124	4-甲氧基苯基	448.1998
125	2,4-二氟苯基	454.1713
126	1-萘基	468.2056
127	2-萘基	468.2045
128	4-三氟甲基苯基	486.1795
129	4-联苯基	494.2221
130	4-甲基磺基苯基	496.1684
131	4-三氟甲氧基苯基	502.1747
132	1-甲基咪唑-4-基	422.1985
133	3,5-二甲基异噁唑-4-基	437.1982
134	5-氯噻吩-2-基	458.1097
135	2-(苯甲酰基氨基甲基)噻吩-5-基	557.2028

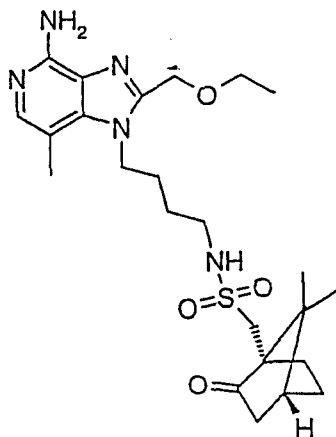
实施例 136

N'-[4-(4-氨基-2-乙氧基甲基-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁基]-N,N-二甲基磺酰胺



利用实施例 115-135 的方法，使二甲基磺酰氯与 1-(4-氨基丁基)-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺反应，得到所需产物。观察到的精确质量为 385.2029。

实施例 137



利用实施例 115-135 的方法，使 D-(+)-10-樟脑磺酰氯与 1-(4-氨基丁基)-2-(乙氧基甲基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺反应，得到所需产物。观察到的精确质量为 492.2655。

在人体细胞中的细胞因子诱导作用

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

培养用的血液细胞制备物

通过静脉穿刺将从健康捐献者获得的全血收集于 EDTA 的 vacutainer 管中,采用 Histopaque®-1077 通过密度梯度离心从全血中分离周围血单核细胞(PBMC)。用 Duplecco 氏磷酸盐缓冲盐水(DPBS)或 Hank 氏平衡盐溶液(HBSS)稀释 PBMC 两倍。收集 PBMC 层并用 DPBS 或 HBSS 洗涤两次,然后以 4×10^6 细胞/mL 悬浮在 RPMI 完全培养基中。将 PBMC 悬浮液加到放置了等体积含试验化合物的 RPMI 完全培养基的 48 孔平底无菌组织培养板中(Costar,Cambridge,MA 或 Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ)。

化合物制备

将化合物溶解到二甲亚砜(DMSO)中。在向培养孔中加的 DMSO 的最终浓度不得超过 1%。通常试验化合物测试浓度在 30-0.014 μ M。

培养

将浓度为 60 μ M 的试验化合物的溶液加到含 RPMI 完全培养基的孔 1 中,然后在各孔中制备系列稀释 3 倍的稀释液。随后,向各孔中加入等体积的 PBMC 悬浮液,使得试验化合物的浓度在所需的范围(30-0.014 μ M)。最终 PBMC 悬浮液的浓度在 2×10^6 细胞/mL。用无菌塑料盖子盖上培养板,轻轻混匀,然后在 37°C 在 5%二氧化碳气氛培养 18-24 小时

分离

培养后在 4℃以 1000rpm(~200×g)离心培养板 5-10 分钟，用无菌聚丙烯吸量管移去无细胞存在的培养液上清液并转移到聚丙烯管中。在分析前样品保持在-30℃到-70℃。通过 ELISA 对样品进行干扰素(α)和肿瘤坏死因子(α)分析。

通过 ELISA 对样品进行干扰素(α)和肿瘤坏死因子(α)分析

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

采用 ELISA 试剂盒(得自 Biosource International, Camarillo, CA)测定肿瘤坏死因子(α)(TNF)浓度。或者通过 Origen® M-Series Immunoassay 测试 TNF 浓度,并用购自 IGEN International, Gaithersburg, MD 的 IGEN M-8 分析仪读数。免疫测定利用人 TNF 俘获并测定购自 Biosource International, Camarillo, CA 的抗体对。测定结果以 pg/mL 表示。

下表列出了各个化合物可诱导干扰素和肿瘤坏死因子的最低浓度。A “*” 表示在任何试验化合物浓度下均未观察到诱导作用产生。

在人体细胞中细胞因子的诱导作用		
实施例编号	最低有效浓度(μM)	
	干扰素	肿瘤坏死因子
1	0.12	1.11
2	0.0046	0.01
3	0.01	0.37
4	0.12	0.37
5	0.01	0.12
6	0.01	0.01
7	0.37	*

8	0.04	10
11	0.37	3.33
15	10	*
16	10	10
17	30	*
18	30	*
19	30	*
20	*	*
21	*	30
22	*	*
23	1.11	*
24	*	*
25	*	*
26	*	*
27	*	30
28	*	*
29	*	*
30	*	*
31	10	10
32	1.11	10
33	1.11	10
34	3.33	10
35	1.11	3.33
36	3.33	10
37	3.33	3.33
38	3.33	3.33
39	10	10
40	3.33	3.33
41	1.11	1.11
42	3.33	10

43	3.33	3.33
44	3.33	*
45	3.33	*
46	3.33	*
47	*	*
48	3.33	30
49	3.33	3.33
50	1.11	3.33
51	1.11	10
52	*	*
53	0.12	1.11
54	*	*
55	*	*
56	0.37	1.11
57	*	*
58	1.11	3.33

本发明参照多个实施例进行了描述。前面提供的详细的说明书和实施例只是为了清楚地理解，并非给本发明加不必要的限制。根据所公开的实施例进行多种多样的变换而不偏离本发明的精神和范围对本领域普通技术人员是显而易见的。因此，本发明的范围不应局限于这里所具体描述的组合物和结构，而应当通过下面权利要求的文字进行限定。