



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1812789 B

(45) 授权公告日 2010.07.14

(21) 申请号 200480018145.9

(22) 申请日 2004.06.25

(30) 优先权数据

60/483,200 2003.06.27 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2005.12.27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2004/020607 2004.06.25

(87) PCT申请的公布数据

W02005/003065 EN 2005.01.13

(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 乔治·W·格里斯格雷贝尔

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 樊卫民 郭国清

(51) Int. Cl.

A61K 31/4745(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1354663 A, 2002.06.19, 权利要求 24, 实施例 108.

WO 03043572 A, 2003.05.30, 第 1 页, 1-15 行, 16 页 22-23 行.

审查员 张婷

权利要求书 1 页 说明书 38 页

(54) 发明名称

氨磺酰取代的咪唑并喹啉

(57) 摘要

本发明公开了在 1- 位包含氨磺酰官能度的咪唑并喹啉和四氢咪唑并喹啉化合物, 其可用作免疫反应调节剂。本发明的化合物和组合物可诱导各种细胞因子的生物合成, 可用于治疗包括病毒性疾病和肿瘤性疾病的各种病症。

1. N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基}甲磺酰胺、或其可药用的盐。

2. 一种药物组合物,包括:治疗有效量的权利要求1的化合物或盐、和可药用的载体。

3. 权利要求1的化合物或盐在制备用于诱导动物体内细胞因子生物合成的药物中的应用,其中所述细胞因子是肿瘤坏死因子- α 或干扰素- α 。

4. 治疗有效量的权利要求1的化合物或盐在制备用于治疗动物体内病毒性疾病的药物中的应用。

5. 治疗有效量的权利要求1的化合物或盐在制备用于治疗动物体内肿瘤性疾病的药物中的应用。

氨磺酰取代的咪唑并喹啉

发明领域

[0001] 本发明涉及在 1- 位有氨磺酰取代基的咪唑并喹啉化合物, 并涉及含该化合物的药物组合物。本发明的其它方面涉及使用这些化合物作为免疫调节剂, 用于诱导动物体内细胞因子的生物合成, 治疗包括病毒性疾病和肿瘤性疾病的疾病。

[0002] 发明背景

[0003] 关于 1H- 咪唑并 [4,5-c] 喹啉环状系统的第一个可靠报道是, Backman 等人在 J. Org. Chem. 15, 1278-1284 (1950) 中描述了合成可能用作抗疟药的 1-(6- 甲氧基 -8- 喹啉基) -2- 甲基 -1H- 咪唑并 [4,5-c] 喹啉。后来, 报道了各种取代的 1H- 咪唑并 [4,5-c] 喹啉的合成。例如, Jain 等人在 J. Med. Chem. 11, pp. 87-92 (1968) 中合成了化合物 1-[2-(4- 哌啶基) 乙基] -1H- 咪唑并 [4,5-c] 喹啉, 作为可能的抗惊厥药和心血管药。此外, Baranov 等人在 Chem. Abs. 85, 94362 (1976) 中报道了几种 2- 氧代咪唑并 [4,5-c] 喹啉, Berenyi 等人在 J. Heterocyclic Chem. 18, 1537-1540 (1981) 中报道了某些 2- 氧代咪唑并 [4,5-c] 喹啉。

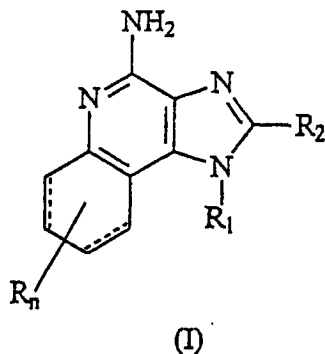
[0004] 后来发现某些 1H- 咪唑并 [4,5-c] 喹啉 -4- 胺及其 1- 和 2- 取代的衍生物可用作抗病毒药、支气管扩张药和免疫调节剂。这些物质具体描述于美国专利 4, 689, 338 ; 4, 698, 348 ; 4, 929, 624 ; 5, 037, 986 ; 5, 268, 376 ; 5, 346, 905 ; 和 5, 389, 640, 所有这些文献均引入本文以供参考。

[0005] 对咪唑并喹啉环状系统有持续的兴趣, 参见例如 WO 98/30562、EP 894797 和 WO 00/09506。EP 894797 公开了酰胺取代的咪唑并喹啉化合物, 该化合物被发现可用作免疫反应调节化合物, 而 WO 00/09506 公开了含氨磺酰取代基的咪唑并喹啉化合物, 其中氨磺酰基是饱和杂环的一部分。虽然有了这些成果, 但是继续需要能够通过诱导细胞因子的生物合成或其它机理来调节免疫反应的化合物。

[0006] 发明概述

[0007] 我们发现了可用于诱导动物体内细胞因子生物合成的一类新化合物。因此, 本发明提供了式 I 的化合物:

[0008]



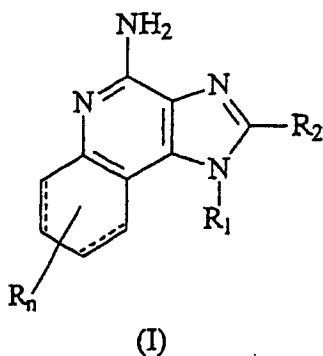
[0009] 其中 R、R₁ 和 R₂ 如本文所定义。

[0010] 当式 I 化合物施用于动物时, 由于它们能够诱导细胞因子生物合成和以其它方式调节免疫反应, 所以可用作免疫反应调节剂。这使得这些化合物可用于治疗对免疫反应中

的这些变化有响应的各种病症,例如病毒性疾病和肿瘤。

- [0011] 在一个实施方案中,本发明的化合物选自下列化合物或其可药用的盐:
- [0012] N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺;
- [0013] N-[4-(4-氨基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺;
- [0014] N-[4-(4-氨基-2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺;
- [0015] N-[4-(4-氨基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺;
- [0016] N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺;
- [0017] N-[4-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺;
- [0018] N-[4-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺;
- [0019] N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]甲磺酰胺;
- [0020] N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]苯磺酰胺;
- [0021] N-[4-(4-氨基-2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺;
- [0022] N-{8-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]辛基}苯磺酰胺;
- [0023] N-{8-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]辛基}甲磺酰胺;
- [0024] N-[8-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)辛基]甲磺酰胺;
- [0025] N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]-5-(二甲氨基)萘-1-磺酰胺;
- [0026] N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]-4-甲基苯磺酰胺;
- [0027] N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺;
- [0028] N-[8-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)辛基]苯磺酰胺;
- [0029] N-3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}苯磺酰胺;
- [0030] N-[4-(4-氨基-2-戊基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺;
- [0031] N-[4-(4-氨基-2-戊基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺;
- [0032] N-[8-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)辛基]甲磺酰胺;
- [0033] N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}-4-甲基苯磺酰胺;
- [0034] N-[4-(4-氨基-2-戊基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺;
- [0035] N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺;
- [0036] N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2,2-二甲基丙基}甲磺酰胺;
- [0037] N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}-5-(二甲氨基)萘-1-磺酰胺;

- [0038] N-[3-[4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基]甲磺酰胺；
- [0039] N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺；
- [0040] N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺；
- [0041] N-{3-[4-氨基-2-(3-苯氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺；
- [0042] N-{4-[4-氨基-2-(3-苯氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丁基}甲磺酰胺；
- [0043] N-[4-(4-氨基-2-甲基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺盐酸盐；
- [0044] N-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙基]-4-甲基苯磺酰胺；
- [0045] N-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙基]甲磺酰胺；
- [0046] 1-[4-(1,1-二氧桥异噻唑烷-2-基)丁基]-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺；
- [0047] 2-丁基-1-[4-(1,1-二氧桥异噻唑烷-2-基)丁基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺；
- [0048] N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基}甲磺酰胺；
- [0049] N-[4-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]乙磺酰胺；
- [0050] 1-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺；和
- [0051] N-{4-[4-氨基-2-(环丙基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丁基}甲磺酰胺。
- [0052] 在特别优选的实施方案中，本发明的化合物或盐为 N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基}甲磺酰胺或其可药用的盐。除了所需的配方和毒性外，该化合物还意外地具有相对于干扰素(α)诱导活性更高的 IL-12 诱导活性。
- [0053] 本发明还提供了含治疗有效量的式 I 或上面实施方案的化合物或盐的药物组合物，还提供了如下方法，该方法通过：向动物施用有效量的式 I 或上面实施方案的化合物或盐，来诱导动物体内细胞因子的生物合成、治疗动物体内病毒感染和 / 或治疗肿瘤性疾病。
- [0054] 此外，本发明提供了合成式 I 化合物的方法和用于合成这些化合物的中间体。
- [0055] 发明详述
- [0056] 如前面所述，本发明提供了式 I 化合物或其可药用的盐：
- [0057]



[0058] 其中

[0059] R_1 为 -烷基 - $NR_3-SO_2-X-R_4$ 、-烯基 - $NR_3-SO_2-X-R_4$ 、或烷基 - $NR_6-SO_2-R_7$ ；

[0060] X 为键或 - NR_5- ；

[0061] R_4 为芳基、杂芳基、杂环基、烷基或烯基，每种基团可以是未取代的，或被选自下面的一个或多个取代基取代：

[0062] -烷基；

[0063] -烯基；

[0064] -芳基；

[0065] -杂芳基；

[0066] -杂环基；

[0067] -取代的芳基；

[0068] -取代的杂芳基；

[0069] -取代的杂环基；

[0070] -O-烷基；

[0071] -O-(烷基)₀₋₁-芳基；

[0072] -O-(烷基)₀₋₁-取代的芳基；

[0073] -O-(烷基)₀₋₁-杂芳基；

[0074] -O-(烷基)₀₋₁-取代的杂芳基；

[0075] -O-(烷基)₀₋₁-杂环基；

[0076] -O-(烷基)₀₋₁-取代的杂环基；

[0077] -COOH；

[0078] -CO-O-烷基；

[0079] -CO-烷基；

[0080] -S(O)₀₋₂-烷基；

[0081] -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基；

[0082] -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-取代的芳基；

[0083] -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基；

[0084] -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-取代的杂芳基；

[0085] -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂环基；

[0086] -S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-取代的杂环基；

[0087] -(烷基)₀₋₁- NR_3R_3 ；

[0088] -(烷基)₀₋₁- NR_3-CO-O -烷基；

- [0089] -(烷基)₀₋₁-NR₃-CO- 烷基；
- [0090] -(烷基)₀₋₁-NR₃-CO- 芳基；
- [0091] -(烷基)₀₋₁-NR₃-CO- 取代的芳基；
- [0092] -(烷基)₀₋₁-NR₃-CO- 杂芳基；
- [0093] -(烷基)₀₋₁-NR₃-CO- 取代的杂芳基；
- [0094] -N₃；
- [0095] - 卤素；
- [0096] - 卤代烷基；
- [0097] - 卤代烷氧基；
- [0098] -CO- 卤代烷氧基；
- [0099] -NO₂；
- [0100] -CN；
- [0101] -OH；
- [0102] -SH；在烷基、烯基、或杂环基的情况下，由氧取代；
- [0103] R₂ 选自：
- [0104] - 氢；
- [0105] - 烷基；
- [0106] - 烯基；
- [0107] - 芳基；
- [0108] - 取代的芳基；
- [0109] - 杂芳基；
- [0110] - 取代的杂芳基；
- [0111] - 烷基 -O- 烷基；
- [0112] - 烷基 -O- 烯基；和
- [0113] - 烷基或烯基，其被选自下面的一个或多个取代基取代：
- [0114] -OH；
- [0115] - 卤素；
- [0116] -N(R₃)₂；
- [0117] -CO-N(R₃)₂；
- [0118] -CO-C₁₋₁₀ 烷基；
- [0119] -CO-O-C₁₋₁₀ 烷基；
- [0120] -N₃；
- [0121] - 芳基；
- [0122] - 取代的芳基；
- [0123] - 杂芳基；
- [0124] - 取代的杂芳基；
- [0125] - 杂环基；
- [0126] - 取代的杂环基；
- [0127] -CO- 芳基；

[0128] -CO-(取代的芳基) ;

[0129] -CO- 杂芳基 ; 和

[0130] -CO-(取代的杂芳基) ;

[0131] 每个 R_3 独立地选自氢和 C_{1-10} 烷基 ;

[0132] R_5 选自氢和 C_{1-10} 烷基, 或者 R_4 和 R_5 可结合形成 3 至 7 元杂环或取代的杂环 ;

[0133] R_6 选自氢和 C_{1-10} 烷基 ;

[0134] R_7 选自氢和 C_{1-10} 烷基, 其中 R_6 和 R_7 结合形成 3 至 7 元杂环或取代的杂环 ;

[0135] n 为 0 至 4, 存在的每个 R 独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤素和三氟甲基。

[0136] 化合物的制备

[0137] 本发明的咪唑并喹啉可以按照反应图解 I 制备, 其中 R 、 R_1 、 R_2 和 n 如上面所定义。

[0138] 在反应图解 I 的步骤 (1) 中, 式 II 的 4- 氯 -3- 硝基喹啉与式 R_1NH_2 的胺反应, 其中 R_1 如上面所定义, 得到式 III 的 3- 硝基喹啉 -4- 胺。反应可以按如下进行: 将胺添加到式 II 化合物在合适的溶剂如氯仿或二氯甲烷中的溶液内, 任选地加热。式 II 的许多喹啉是已知化合物 (参见例如美国专利 4, 689, 338 及其中引用的参考文献)。

[0139] 在反应图解 I 的步骤 (2) 中, 将式 III 的 3- 硝基喹啉 -4- 胺还原, 得到式 IV 的喹啉 -3, 4- 二胺。优选地, 使用常规的多相氢化催化剂如碳载铂或碳载钯进行还原反应。可以方便地在帕尔设备 (Parr apparatus) 上、在合适的溶剂如异丙醇或甲苯中进行反应。

[0140] 在反应图解 I 的步骤 (3) 中, 式 IV 的喹啉 -3, 4- 二胺与羧酸或其等价物反应, 得到式 V 的 1H- 咪唑并 [4, 5-c] 喹啉。羧酸的合适等价物包括酰基卤、原酸酯、和烷酸 -1, 1- 二烷氧基烷基酯。选择羧酸或其等价物, 使其能提供式 V 化合物中所需的 R_2 取代基。例如, 原甲酸三乙酯可提供其中 R_2 是氢的化合物, 原乙酸三乙酯可提供其中 R_2 是甲基的化合物。可以在没有溶剂存在的情况下或在惰性溶剂如甲苯中进行反应。在充分加热下进行反应, 以馏出作为反应副产物形成的所有醇或水。

[0141] 在反应图解 I 的步骤 (4) 中, 用能形成 N- 氧化物的常规氧化剂将式 V 的 1H- 咪唑并 [4, 5-c] 喹啉氧化, 以提供式 VI 的 1H- 咪唑并 [4, 5-c] 喹啉 -5N- 氧化物。优选的反应条件包括: 使式 V 化合物的氯仿溶液与 3- 氯过苯甲酸在环境条件下反应。

[0142] 在反应图解 I 的步骤 (5) 中, 将式 VI 的 1H- 咪唑并 [4, 5-c] 喹啉 -5N- 氧化物胺化, 以提供式 VII 的 1H- 咪唑并 [4, 5-c] 喹啉 -4- 胺, 它是式 I 的亚属。步骤 (5) 包括: (i) 使式 VI 化合物与酰化剂反应, 然后 (ii) 使产物与胺化剂反应。步骤 (5) 的部分 (i) 包括使式 VI 的 N- 氧化物与酰化剂反应。合适的酰化剂包括烷基磺酰氯或芳基磺酰氯 (例如苯磺酰氯、甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯)。优选芳基磺酰氯。最优选对甲苯磺酰氯。步骤 (5) 的部分 (ii) 包括使部分 (i) 的产物与过量的胺化剂反应。合适的胺化剂包括氨 (例如以氢氧化铵的形式) 和铵盐 (例如碳酸铵、碳酸氢铵、磷酸铵)。优选氢氧化铵。优选反应按如下进行: 将式 VI 的 N- 氧化物溶于惰性溶剂如二氯甲烷中, 向溶液中添加胺化剂, 然后缓慢地添加酰化剂。可以使用常规方法分离产物或其可药用的盐。

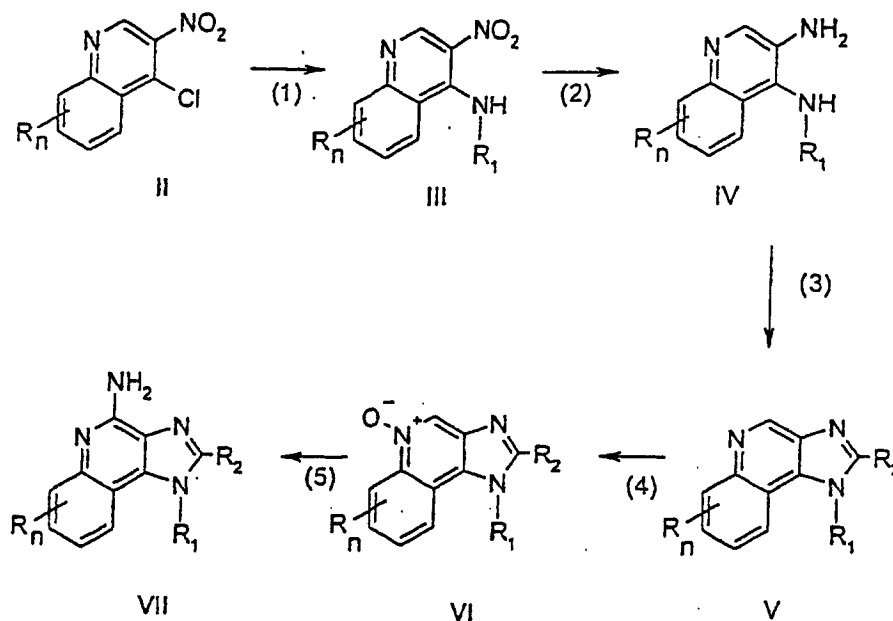
[0143] 或者, 步骤 (5) 可以按如下进行: (i) 使式 VI 的 N- 氧化物与异氰酸酯反应, 然后 (ii) 水解所得产物。部分 (i) 包括使 N- 氧化物与异氰酸酯反应, 其中异氰酸根与羰基键合。优选的异氰酸酯包括三氯乙酰异氰酸酯和异氰酸芳酰酯如异氰酸苯甲酰酯。异氰酸酯和 N- 氧化物的反应在基本上无水的条件下按如下进行: 将异氰酸酯添加到 N- 氧化物在惰

性溶剂如氯仿或二氯甲烷中的溶液内。部分 (ii) 包括水解部分 (i) 的产物。可以使用常规方法进行水解,例如:在水或低级烷醇存在的情况下,任选地在催化剂如碱金属氢氧化物或低级醇盐存在的情况下加热。

[0144]

反应图解 I

[0145]



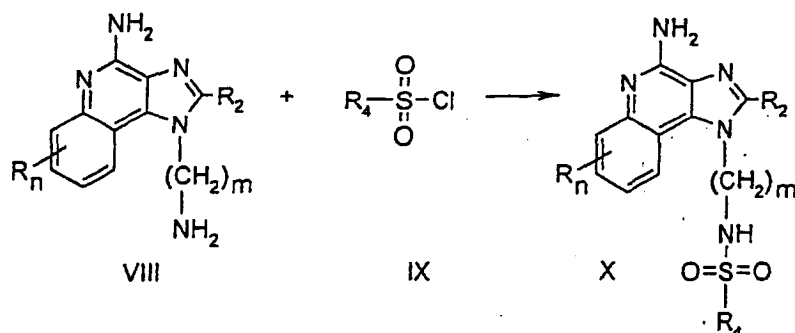
[0146] 其中 R_1 取代基包含氨磺酰的本发明化合物也可以按照反应图解 II 制备,其中 R_2 、 R_4 和 n 如上面所定义, m 为 1-20。

[0147] 在反应图解 II 中,式 VIII 的氨烷基取代的 1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-胺与式 IX 的磺酰氯反应,以提供式 X 的化合物,它是式 I 的亚属。可以在环境温度下,在惰性溶剂如二氯甲烷中,在碱如吡啶或 N,N-二异丙基乙胺存在的情况下进行反应。式 VIII 的许多 1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-胺是已知化合物,参见例如美国专利 6,069,149 (Namba); 其它物质可以使用已知的合成方法容易地制备。式 IX 的许多磺酰氯是市售的; 其它物质可以使用已知的合成方法容易地制备。可以用常规方法分离产物或其可药用的盐。

[0148]

反应图解 II

[0149]



[0150] 其中 R_1 取代基包含氨磺酰的本发明化合物也可以按照反应图解 III 制备,其中 R_2 、 R_4 和 n 如上面所定义, m 为 1-20。

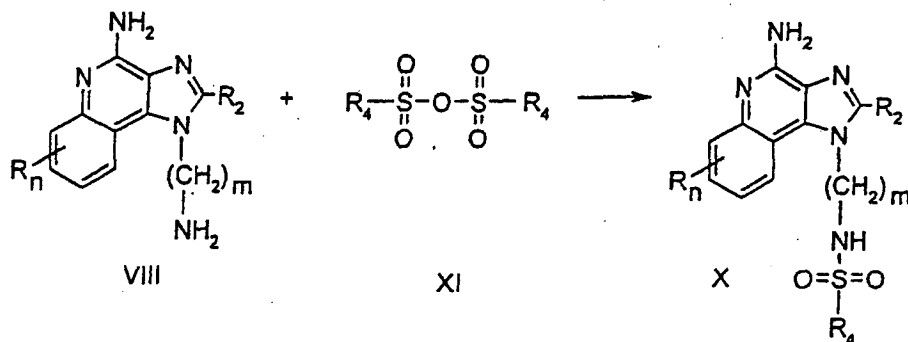
[0151] 在反应图解 III 中,式 VIII 的氨烷基取代的 1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-胺与式 XI 的磷酸酐反应,以提供式 X 的化合物,它是式 I 的亚属。可以在环境温度下,在惰性溶剂

如二氯甲烷中,在碱如吡啶或 N, N- 二异丙基乙胺存在的情况下进行反应。或者,可以在环境温度下,在乙腈中进行反应。式 XI 的许多磺酐是市售的;其它物质可以使用已知的合成方法容易地制备。可以用常规方法分离产物或其可药用的盐。

[0152]

反应图解 III

[0153]



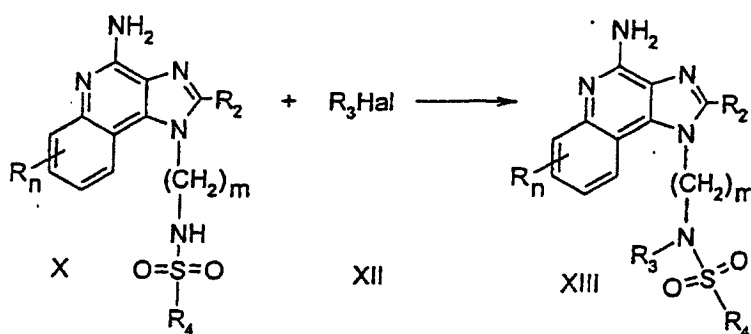
[0154] 本发明的叔磺酰胺可以按照反应图解 IV 制备,其中 R、R₂、R₃、R₄ 和 n 如上面所定义,m 为 1-20。

[0155] 在反应图解 IV 中,式 X 的 1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉磺酰胺与式 XII 的卤化物反应,以提供式 XIII 的化合物,它是式 I 的亚属。可以在环境温度下按如下进行反应:将氢氧化钠添加到式 X 化合物的 N,N- 二甲基甲酰胺溶液中,然后添加卤化物。式 XII 的许多卤化物是市售的;其它物质可以使用已知的合成方法容易地制备。可以用常规方法分离产物或其可药用的盐。

[0156]

反应图解 IV

[0157]



[0158] 其中 R₁ 包含氨磺酰基的本发明化合物可以按照反应图解 V 制备,其中 R、R₂、R₄、R₅ 和 n 如上面所定义,m 为 1-20。

[0159] 在反应图解 V 的步骤 (1) 中,式 VIII 的氨烷基取代的 1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-胺与硫酰氯反应,以原位产生式 XIV 的氨磺酰氯。反应可以按如下进行:在一当量 4-(二甲氨基)吡啶存在的情况下,将硫酰氯的二氯甲烷溶液添加到式 VIII 化合物的二氯甲烷溶液中。优选反应在低温 (-78℃) 下进行。任选地,在添加完成后,将反应混合物温热到环境温度。

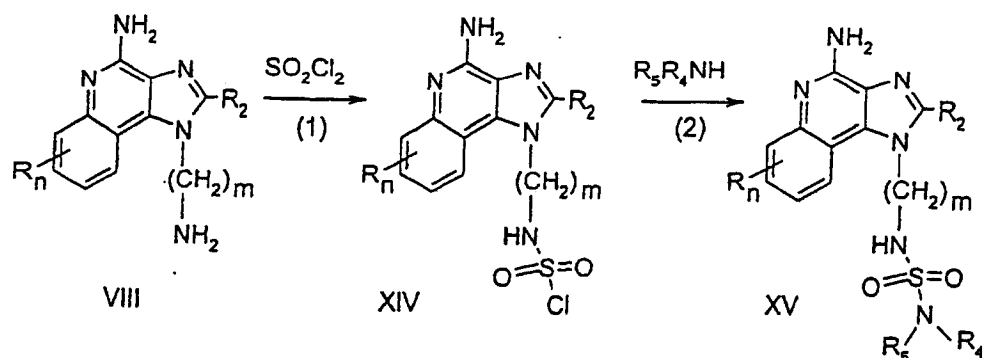
[0160] 在反应图解 V 的步骤 (2) 中,使式 R₅R₄NH 的胺与式 XIV 的氨磺酰氯反应,以提供式 XV 的 1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉磺酰胺,它是式 I 的亚属。反应可以按如下进行:将含 2 当量胺和 2 当量三乙胺的二氯甲烷溶液添加到来自步骤 (1) 的反应混合物中。优选添加在低

温 (-78°C) 下进行。在添加完成后,可将反应混合物温热到环境温度。可以用常规方法分离产物或其可药用的盐。

[0161]

反应图解 V

[0162]



[0163] 本发明的四氢咪唑并喹啉可以按照反应图解 VI 制备,其中 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上面所定义, m 为 1-20。

[0164] 在反应图解 VI 的步骤 (1) 中,将式 XVI 的氨烷基取代的 1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-胺还原,以提供式 XVII 的氨烷基取代的 6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-胺。优选还原按如下进行:将式 XVI 的化合物悬浮于或溶于三氟乙酸中,添加催化量的氧化铂 (IV),然后使混合物处于氢气压力下。可以在帕尔设备上方便地进行反应。可以用常规方法分离产物或其盐。

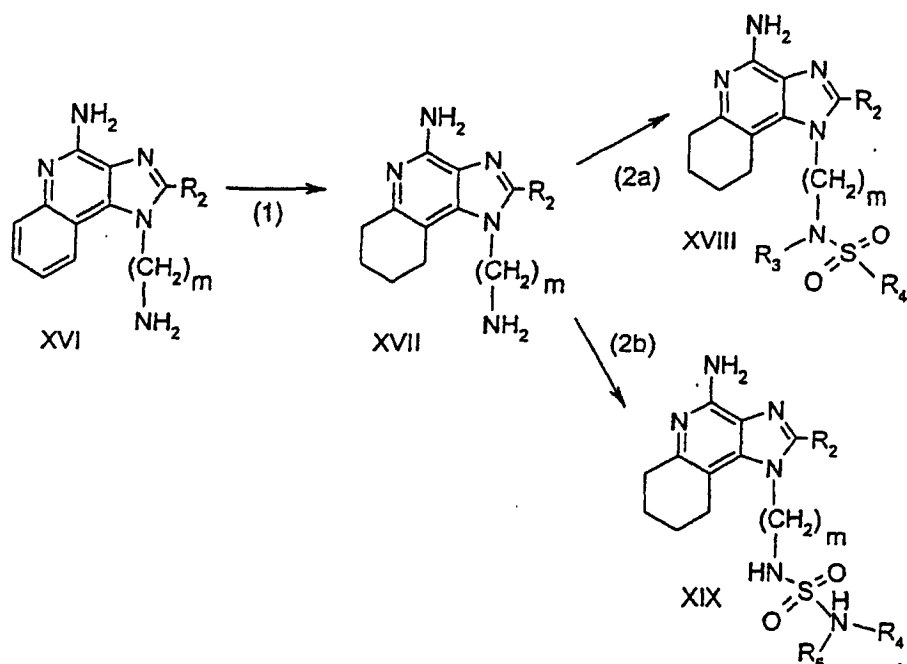
[0165] 在反应图解 VI 的步骤 (2a) 中,使式 XVII 的氨烷基取代的 6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-胺反应,以提供式 XVIII 的化合物,它是式 I 的亚属。当 R_3 为氢时,可以按照上面反应图解 II 和 III 中所述的方法,在一个步骤内进行反应,用式 XVII 的四氢咪唑并喹啉代替式 VIII 的咪唑并喹啉。当 R_3 不是氢时,可以在两个步骤内进行反应:步骤一按照反应图解 II 和 III 的方法进行,步骤二按反应图解 IV 的方法进行,使用咪唑并喹啉的四氢咪唑并喹啉类似物。可以用常规方法分离产物或其可药用的盐。

[0166] 在反应图解 VI 的步骤 (2b) 中,使式 XVII 的氨烷基取代的 6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-4-胺反应,以提供式 XIX 的化合物,它是式 I 的亚属。可以按照反应图解 V 中所述的方法进行反应,用式 XVII 的四氢咪唑并喹啉代替式 VIII 的咪唑并喹啉。可以用常规方法分离产物或其可药用的盐。

[0167]

反应图解 VI

[0168]



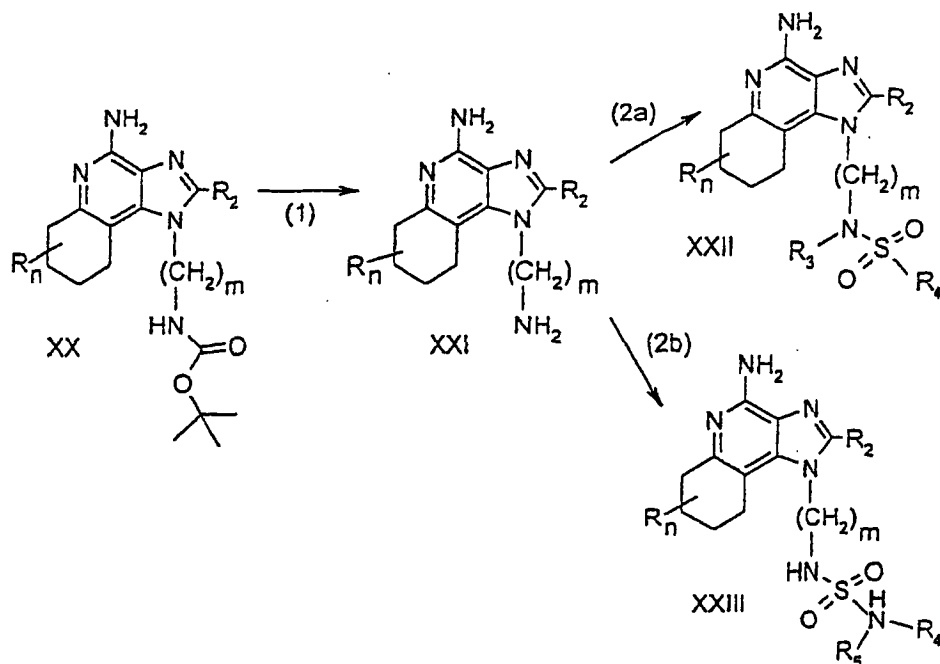
[0169] 本发明的四氢咪唑并喹啉也可以按照反应图解 VII 制备,其中 R 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 n 如上面所定义, m 为 1-20。

[0170] 在反应图解 VII 的步骤 (1) 中,将式 XX 的 6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉氨基甲酸叔丁酯水解,以提供式 XXI 的氨烷基取代的 6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺。可以按如下进行反应:将式 XX 的化合物溶于三氟乙酸和乙腈的混合物中,在环境温度下搅拌。或者,式 XX 化合物可以与稀盐酸混合,在蒸汽浴上加热。可以使用美国专利 5,352,784(Nikolaides) 中公开的合成路线制备式 XX 的四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉氨基甲酸叔丁酯。可以用常规方法分离产物或其盐。

[0171] 可以用与反应图解 VI 相同的方法进行步骤 (2a) 和 (2b)。

[0172] 反应图解 VII

[0173]



[0174] 可以容易地从其它式 I 化合物中制备一些式 I 化合物。例如,其中 R₄ 取代基包含氯烷基的化合物可以与胺反应,以提供被仲氨基或叔氨基取代的 R₄ 取代基;其中 R₄ 取代基包含硝基的化合物可以被还原,以提供其中 R₄ 取代基包含伯胺的化合物。

[0175] 用于本文时,术语“烷基”、“烯基”、“炔基”和前缀“-alk”包括直链和支链基团,以及环状基团即环烷基和环烯基。除非另有说明,这些基团包含 1 至 20 个碳原子,其中烯基和炔基包含 2 至 20 个碳原子。优选的基团具有总计高至 10 个碳原子。环状基团可以是单环或多环,优选具有 3 至 10 个环碳原子。示例性环状基团包括环丙基、环戊基、环己基和金刚烷基。

[0176] 术语“卤代烷基”包括由一个或多个卤素原子取代的基团,包括其中所有可用氢原子均被卤素原子取代的基团。对包括前缀“haloalk-”的基团也是如此。合适的卤代烷基的例子为氯甲基、三氟甲基等。

[0177] 用于本文时,术语“芳基”包括碳环芳族环或环状系统。芳基的例子包括苯基、萘基、联苯基、茱基和茛基。术语“杂芳基”包括含至少一个环杂原子(例如 O、S、N)的芳族环或环状系统。合适的杂芳基包括咪唑基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、四唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基等。

[0178] “杂环基”包括含至少一个环杂原子(例如 O、S、N)的非芳族环或环状系统。示例性的杂环基包括吡咯烷基、四氢咪唑基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、噻唑烷基、咪唑烷基等。

[0179] 除非另有说明,术语“取代的环烷基”、“取代的芳基”、“取代的杂芳基”和“取代的杂环基”是指所述环或环状系统还被一个或多个取代基所取代,这些取代基独立地选自:烷基、烷氧基、烷硫基、羟基、卤素、卤代烷基、卤代烷基羰基、卤代烷氧基(例如三氟甲氧基)、硝基、烷基羰基、烯基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环烷基、腈、烷氧基羰基、烷酰氧基、烷酰硫基,在环烷基和杂环基的情况下,由氧取代。

[0180] 在代表本发明化合物的结构式中,某些键用虚线表示。这些线意味着由虚线表示的键可以存在或不存在。因此,式 I 化合物可以是咪唑并喹啉化合物或四氢咪唑并喹啉化合物。

[0181] 本发明包括本文所述化合物的任何可药用形式,包括:异构体如非对映异构体和对映异构体、盐、溶剂合物、多晶型物等。

[0182] 药物组合物和生物活性

[0183] 本发明的药物组合物包含治疗有效量的式 I 化合物和可药用的载体。

[0184] 用于本文时,“治疗有效量”是指化合物的量足以产生治疗效果,例如细胞因子诱导、抗肿瘤活性和/或抗病毒活性。虽然用于本发明药物组合物的活性化合物的准确量会根据本领域技术人员已知的因素例如化合物的物理和化学性质、载体的性质和指定的剂量方案而改变,但是希望本发明组合物包含足够的活性组分,以向患者提供剂量为约 100ng/kg 至约 50mg/kg、优选约 10 μg/kg 至约 5mg/kg 的化合物。可以使用任何常规剂型,例如片剂、锭剂、肠胃外剂型、糖浆剂、乳剂、软膏剂、气雾剂、透皮贴剂、透粘膜贴剂等。

[0185] 在按照下列测试进行的实验中,本发明化合物显示能诱导某些细胞因子的产生。这些结果显示,这些化合物可用作能以许多不同方式调节免疫反应的免疫反应调节剂,这

使得它们可以用于治疗许多疾病。

[0186] 可以通过施用本发明化合物诱导其产生的细胞因子通常包括：干扰素- α (IFN- α) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 以及某些白介素 (IL)。可以被本发明化合物诱导其生物合成的细胞因子包括：IFN- α 、TNF- α 、IL-1、6、10 和 12, 以及许多其它细胞因子。其中, 细胞因子抑制病毒产生和肿瘤细胞生长, 这使得这些化合物可用于治疗病毒性疾病和肿瘤。

[0187] 除了能够诱导细胞因子的产生之外, 本发明的化合物还影响先天免疫反应的其它方面。例如, 天然杀伤细胞的活性可被激发, 这是细胞因子诱导的效果。所述化合物还可以激活巨噬细胞, 这又激发氧化氮的分泌和其它细胞因子的产生。此外, 化合物可以引起 B- 淋巴细胞的增殖和分化。

[0188] 本发明的化合物还对获得性免疫反应有影响。例如, 虽然不认为对 T 细胞有任何直接影响或对 T 细胞的细胞因子有直接诱导, 但是施用所述化合物能间接诱导 T 辅助类型 1 (Th1) 细胞因子 IFN- γ 的产生, 并且抑制 T 辅助类型 2 (Th2) 细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 的产生。这种活性意味着, 化合物可以用于治疗其中希望上调 Th1 反应和 / 或下调 Th2 反应的疾病。从式 Ia 化合物能抑制 Th2 免疫反应的角度考虑, 期望化合物能用于治疗：特异性疾病, 例如特异性皮炎、哮喘、变态反应、和变应性鼻炎；和系统性红斑狼疮；作为疫苗佐剂用于细胞介导的免疫；和可以用于治疗复发性真菌性疾病和衣原体。

[0189] 化合物的免疫反应调节效果使它们能用于治疗许多不同的病症。因为它们能够诱导细胞因子如 IFN- α 和 / 或 TNF- α 的产生, 所以化合物尤其可以用于治疗病毒性疾病和肿瘤。这种免疫调节活性暗示, 本发明的化合物可以用于治疗许多疾病, 包括但不限于：病毒性疾病, 包括：生殖器疣；寻常疣；足底疣；乙型肝炎；丙型肝炎；单纯疱疹病毒 I 型和 II 型；传染性软疣；HIV；CMV；VZV；上皮内瘤, 例如宫颈上皮内瘤；人乳头状瘤病毒 (HPV) 和联合瘤 (associated neoplasias)；真菌性疾病, 例如：念珠菌病、曲霉病、和隐球菌性脑膜炎；肿瘤性疾病, 例如：基底细胞癌、多毛细胞白血病、卡波西肉瘤、肾细胞癌、鳞状细胞癌、髓细胞源性白血病、多发性骨髓瘤、黑素瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、和其它癌症；寄生虫性疾病, 例如：卡氏肺囊虫病、隐孢子虫病、组织胞浆菌病、弓形体病、锥虫感染、利什曼病；和细菌感染, 例如：结核病、鸟分枝杆菌病。使用本发明化合物可以治疗的其它疾病或病症包括：湿疹；嗜伊红细胞增多；自发性凝血细胞增多；麻风；多发性硬化；奥门综合征 (Ommen's syndrome)；盘状红斑狼疮；鲍恩病；间变丘疹病；和增强或刺激伤口（包括慢性伤口）的愈合。

[0190] 因此, 本发明提供了诱导动物体内细胞因子生物合成的方法, 该方法包括：向动物施用有效量的式 I 化合物。可以有效诱导细胞因子生物合成的化合物量为如下量, 其足以引起一种或多种细胞类型如单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和 B- 细胞产生定量的一种或多种细胞因子, 如 IFN- α 、TNF- α 、IL-1、6、10 和 12, 该量在这些细胞因子的背景水平上有所增加。确切量将根据本领域已知的因素改变, 但希望剂量为约 100ng/kg 至约 50mg/kg、优选约 10 μ g/kg 至约 5mg/kg。本发明还提供治疗动物体内病毒感染的方法和治疗动物体内肿瘤性疾病的方法, 包括向动物施用有效量的式 I 化合物。有效治疗或抑制病毒感染的量是指如下量, 与未经治疗的对照动物相比, 该量能减少病毒感染的一种或多种症状, 如病毒性损伤、病毒载荷、病毒产生的速率、和死亡率。确切量将根据本领域已知的因素改变, 但

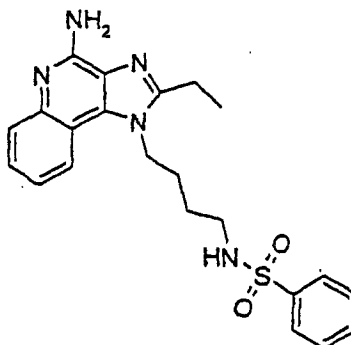
希望剂量为 100ng/kg 至约 50mg/kg、优选约 10 μ g/kg 至约 5mg/kg。可以有效治疗肿瘤性病证的化合物量是如下量,该量将引起肿瘤尺寸或肿瘤病灶数量的减少。此外,确切量将根据本领域已知的因素改变,但希望剂量为约 100ng/kg 至约 50mg/kg、优选约 10 μ g/kg 至约 5mg/kg。

[0191] 通过下面的实施例进一步描述本发明,这些实施例仅为了说明而提供,而不是以任何方式限制本发明。

[0192] 实施例 1

[0193] N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺

[0194]

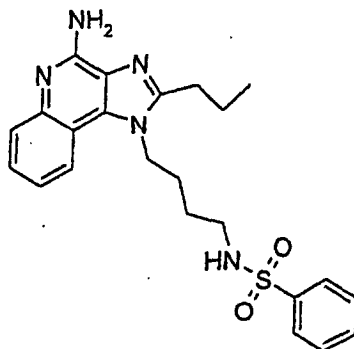


[0195] 将三乙胺 (1.18mL, 8.5mmol) 添加到 1-(4-氨基丁基)-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (2.00g, 7.1mmol) 和氯仿 (200mL) 的混合物中。将所得溶液在丙酮/冰浴中冷却 10 分钟。在 5 分钟的时间内,缓慢添加苯磺酰氯 (0.90mL, 8.5mmol)。45 分钟后,添加 0.2 当量的三乙胺。6 小时后,反应混合物用盐水 (2 \times 250mL) 和水 (1 \times 100mL) 洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。残余物从 N,N-二甲基甲酰胺中重结晶。重结晶的物质和滤液两者都用甲醇制成浆。通过过滤分离所得固体,合并,然后在阿布德哈登 (Abderhalden) 干燥器中干燥过夜,以提供 0.80g N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺,为白色固体, m. p. 180.6-182.0 $^{\circ}$ C。分析:对 C₂₂H₂₅N₅O₂S \cdot 0.25H₂O 的计算值: % C, 61.73; % H, 6.00; % N, 16.36; 检测值: % C, 61.79; % H, 6.04; % N, 16.43。

[0196] 实施例 2

[0197] N-[4-(4-氨基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺

[0198]



[0199] 部分 A

[0200] 将 4-(2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基氨基甲酸叔丁酯 (5.00g, 13.1mmol) 与盐酸 (50mL 4.0M 二噁烷溶液) 混合,搅拌 1.5 小时。用二氯甲烷 (~200mL)

稀释反应混合物。添加饱和碳酸氢钠溶液,直至获得 pH8。在水相中形成沉淀物。将层分离。通过过滤来分离水层中的沉淀物,用水制成浆,然后通过过滤分离,以提供 3.6g 4-(2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁-1-胺。

[0201] 部分 B

[0202] 将来自部分 A 的物质与氯仿 (600mL) 混合,温热到 40°C。添加三乙胺 (3.48mL, 25mmol), 获得溶液。添加苯磺酰氯 (1.60mL, 12.5mmol)。将反应混合物在 40°C 搅拌过夜。将反应混合物冷却到环境温度,然后减压浓缩。残余物用二氯甲烷 (~100mL) 处理 (take up), 用水 (3×125mL) 洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩,以提供 3.96g N-[4-(2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺,为黄色结晶固体, m. p. 155.9-157.1°C。

[0203] 部分 C

[0204] 在 5 分钟的时间内,将 3-氯过苯甲酸 (896mg, 77%) 添加到 N-[4-(2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺 (1.0g, 2.4mmol) 的氯仿 (100mL) 溶液中。2.5 小时后,添加另外 0.1 当量的 3-氯过苯甲酸。3 小时后,将反应物在低温下保存过夜。用饱和碳酸氢钠溶液 (3×150mL) 洗涤反应混合物,然后减压浓缩,以提供 1.44g 粗产物。该物质从乙酸甲酯中重结晶,以提供 0.67g 1-[4-[(苯磺酰基)氨基]丁基]-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5N-氧化物,为棕色固体, m. p. 203.8-205.2°C。

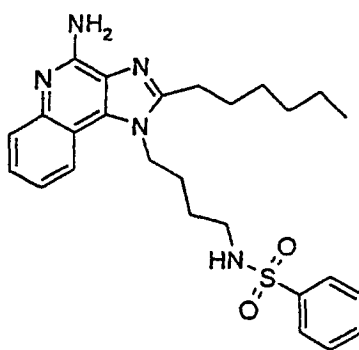
[0205] 部分 D

[0206] 将氢氧化铵 (3.5mL, 27%) 添加到来自部分 C 的物质和二氯甲烷 (15mL) 的混合物中。10 分钟后,在 5 分钟的时间内缓慢添加甲苯磺酰氯 (0.35g)。45 分钟后,将反应混合物在低温下保存经过周末。添加另外的 35mg 甲苯磺酰氯,将反应混合物搅拌 1 小时。分离有机相,然后用饱和碳酸氢钠溶液 (3×80mL) 洗涤。在水相中形成了沉淀。通过过滤来分离该物质,然后从乙酸甲酯中重结晶。将所得固体和滤液混合,溶于含少量甲醇的二氯甲烷中,然后用柱色谱法 (硅胶,用 10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱) 纯化。用柱色谱法 (硅胶,用 0-7.5% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱) 纯化所得物质。该物质从乙酸甲酯中重结晶 3 次,以提供 42mg N-[4-(4-氨基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺,为白色固体, m. p. 158.8-160.8°C。分析:对 $C_{23}H_{27}N_5O_2S \cdot 0.25C_3H_6O_2$ 的计算值: % C, 62.15; % H, 6.22; % N, 15.59; 检测值: % C, 62.41; % H, 5.91; % N, 15.41。

[0207] 实施例 3

[0208] N-[4-(4-氨基-2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺

[0209]



[0210] 部分 A

[0211] 使用实施例 2 部分 A 的通用方法,将 4-(2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基氨基甲酸叔丁酯 (33.85g) 水解,以提供 3.43g 4-(2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁-1-胺,为灰白色固体, m. p. 172.2-174.2°C。

[0212] 部分 B

[0213] 使用实施例 2 部分 B 的通用方法,除了反应在环境温度下进行,使 4-(2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁-1-胺 (1.20g, 3.7mmol) 与苯磺酰氯 (429 μ L, 3.7mmol) 反应,以提供 0.75g N-[4-(2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺,为浅黄色固体, m. p. 137.0-138.1°C。

[0214] 部分 C

[0215] 使用实施例 2 部分 C 的通用方法,将 N-[4-(2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺 (0.95g, 2.0mmol) 氧化,以提供 1.21g 粗 1-{4-[(苯磺酰基)氨基]丁基}-2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5N-氧化物。

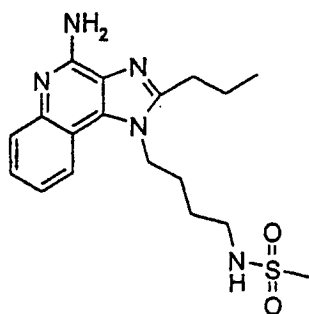
[0216] 部分 D

[0217] 使用实施例 2 部分 D 的通用方法,将来自部分 C 的物质胺化,以提供 118mg N-[4-(4-氨基-2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺,为灰白色结晶固体, m. p. 84.8-85.4°C。分析:对 $C_{26}H_{33}N_5O_2S \cdot 0.5H_2O$ 的计算值: % C, 63.91; % H, 7.01; % N, 14.33; 检测值: % C, 63.63; % H, 6.93; % N, 14.80。

[0218] 实施例 4

[0219] N-[4-(4-氨基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺

[0220]



[0221] 部分 A

[0222] 使用实施例 2 部分 B 的通用方法,除了反应在环境温度下进行,使 4-(2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁-1-胺 (2.00g, 7.1mmol) 与甲磺酰氯 (1.65mL, 21.3mmol) 反应,以提供 1.23g N-[4-(2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺,为浅黄色固体, m. p. 133.2-134.6°C。

[0223] 部分 B

[0224] 使用实施例 2 部分 C 的通用方法,将 N-[4-(2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺氧化,以提供 1.44g 粗 1-{4-[(甲磺酰基)氨基]丁基}-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5N-氧化物,为浅黄色固体。

[0225] 部分 C

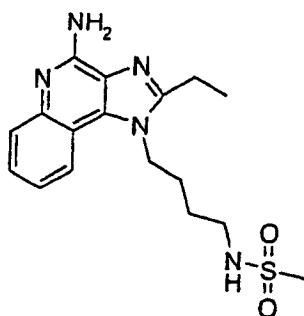
[0226] 使用实施例 2 部分 D 的通用方法,将来自部分 B 的物质胺化,以提供 0.21g N-[4-(4-氨基-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺,为灰白色结晶固体, m. p. 186.5-187.9°C。分析:对 $C_{18}H_{25}N_5O_2S \cdot 0.25H_2O$ 的计算值: % C, 56.89; % H,

6.76 ; % N, 18.43 ; 检测值 : % C, 56.95 ; % H, 6.89 ; % N, 18.13。

[0227] 实施例 5

[0228] N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺

[0229]



[0230] 部分 A

[0231] 使用实施例 2 部分 A 的通用方法, 将 4-(2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基氨基甲酸叔丁酯 (20.69g) 水解, 以提供 14.94g 4-(2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁-1-胺, 为灰白色固体, m. p. 84.8-88.7°C。

[0232] 部分 B

[0233] 使用实施例 2 部分 B 的通用方法, 使 4-(2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁-1-胺 (4.00g, 14.9mmol) 与甲磺酰氯反应, 以提供 1.78g N-[4-(2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺, 为浅黄色固体。

[0234] 部分 C

[0235] 使用实施例 2 部分 C 的通用方法, 将来自部分 B 的物质氧化, 以提供 ~ 2.00g 粗 1-[4-[(甲磺酰基)氨基]丁基]-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5N-氧化物。

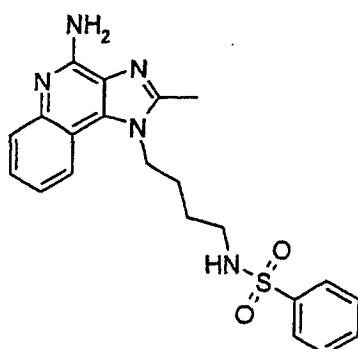
[0236] 部分 D

[0237] 使用实施例 2 部分 D 的通用方法, 将来自部分 C 的物质胺化, 以提供 0.42g N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺, 为白色固体, m. p. 203.3-204.4°C。分析: 对 $C_{17}H_{23}N_5O_2S$ 的计算值: % C, 56.49 ; % H, 6.41 ; % N, 19.37 ; 检测值: % C, 56.21 ; % H, 6.36 ; % N, 19.09。

[0238] 实施例 6

[0239] N-[4-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺

[0240]



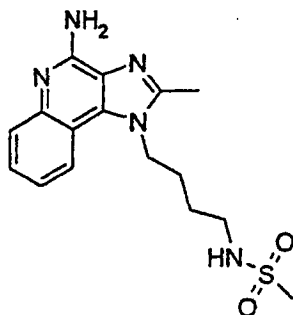
[0241] 使用实施例 1 的通用方法, 使 1-(4-氨基丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (0.50g, 1.9mmol) 与苯磺酰氯 (0.24mL, 1.9mmol) 反应, 以提供 0.38g

N-[4-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺,为棕色颗粒, m. p. 215.4-216.0°C。分析:对 $C_{21}H_{23}N_5O_2S$ 的计算值: % C, 61.59; % H, 5.66; % N, 17.10; 检测值: % C, 61.24; % H, 5.65; % N, 16.95。

[0242] 实施例 7

[0243] N-[4-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺

[0244]

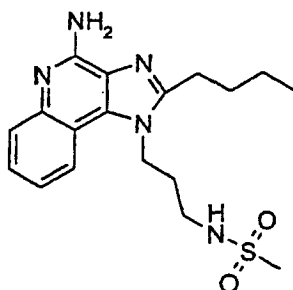


[0245] 使用实施例 1 的通用方法,使 1-(4-氨基丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (1.00g, 3.7mmol) 与甲磺酰氯 (0.46mL, 5.9mmol) 反应,以提供 0.16g N-[4-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺,为灰白色固体, m. p. 229.4-230.5°C。分析:对 $C_{16}H_{21}N_5O_2S \cdot 0.25H_2O$ 的计算值: % C, 54.60; % H, 6.16; % N, 19.90; 检测值: % C, 54.80; % H, 6.24; % N, 19.58。

[0246] 实施例 8

[0247] N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]甲磺酰胺

[0248]



[0249] 部分 A

[0250] 在微热下,将 3-(2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯 (~80g) 溶于 1,4-二噁烷 (400mL) 中。将盐酸 (55mL 4.0M 的 1,4-二噁烷溶液) 作为单独的部分添加,将反应物加热回流。用 HPLC 监测反应。添加另外的酸 (150-200mL),将反应混合物回流,直至反应完成。将反应混合物冷却到环境温度。通过过滤分离固体,得到 ~72g 3-(2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙胺盐酸盐。将该物质与来自前面实验的物质混合,然后溶于水 (400mL) 中。用固体碳酸钾中和溶液。在 pH7 时有固体析出。通过过滤分离固体,然后溶于水 (1500mL) 中。用固体碳酸钾调整 pH 至 pH10。用氯仿萃取溶液,直至 HPLC 分析显示在水层中没有胺存在。合并有机层,然后减压浓缩,以提供 45g 3-(2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙胺。

[0251] 部分 B

[0252] 在搅拌下,将三乙胺 (1.1g, 10.6mmol) 添加到 3-(2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹

啉-1-基)丙胺(2.00g,7.08mmol)的二氯甲烷(~150mL)溶液中。添加甲磺酰氯(892mg,7.79mmol),使反应物在氮气下搅拌过夜。用1%碳酸氢钠水溶液(3×50mL)洗涤反应混合物。用二氯甲烷(2×20mL)萃取水性洗液。合并有机物,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩,以提供1.89gN-[3-(2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]甲磺酰胺,为浅棕色固体。

[0253] 部分 C

[0254] 使用实施例 2 部分 C 的通用方法,将来自部分 B 的物质氧化,以提供 1.24g N-[3-(2-丁基-5-氧桥-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]甲磺酰胺。

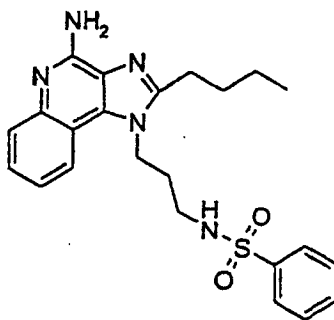
[0255] 部分 D

[0256] 使用实施例 2 部分 D 的通用方法,将来自部分 C 的物质胺化,以提供 690mg N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]甲磺酰胺,为浅褐色固体, m. p. 239.2-240.8°C。分析:对 C₁₈H₂₅N₅O₂S 的计算值:% C,57.58;% H,6.71;% N,18.65;检测值:% C,57.37;% H,6.78;% N,18.42。

[0257] 实施例 9

[0258] N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]苯磺酰胺

[0259]



[0260] 部分 A

[0261] 使用实施例 8 部分 B 的通用方法,使 3-(2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙胺(2.00g,7.08mmol)与苯磺酰氯(1.38g,7.79mmol)反应,以提供 2.83g N-[3-(2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]苯磺酰胺,为浅红色泡沫。

[0262] 部分 B

[0263] 使用实施例 2 部分 C 的通用方法,将来自部分 A 的物质氧化,以提供 3.28g N-[3-(2-丁基-5-氧桥-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]苯磺酰胺。

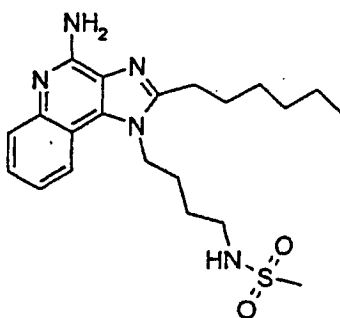
[0264] 部分 C

[0265] 使用实施例 2 部分 D 的通用方法,将来自部分 B 的物质胺化,以提供 1.08g N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]苯磺酰胺,为浅褐色固体, m. p. 210.5-212.0°C。分析:对 C₂₃H₂₇N₅O₂S 的计算值:% C,63.13;% H,6.22;% N,16.01;检测值:% C,62.89;% H,6.16;% N,15.74。

[0266] 实施例 10

[0267] N-[4-(4-氨基-2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺

[0268]



[0269] 部分 A

[0270] 使用实施例 1 的通用方法,使 4-(2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁-1-胺 (1.00g, 3.1mmol) 与甲磺酰氯 (0.48ml, 6.2mmol) 反应,以提供 1.15g N-[4-(2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺,为白色固体。

[0271] 部分 B

[0272] 使用实施例 2 部分 C 的通用方法,将 N-[4-(2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺 (1.47g, 3.7mmol) 氧化,以提供 3.78g 粗 1-{4-[(甲磺酰基)氨基]丁基}-2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5N-氧化物,为黄色残余物。

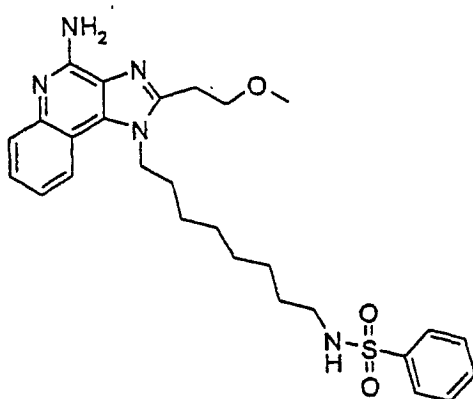
[0273] 部分 C

[0274] 使用实施例 2 部分 D 的通用方法,将来自部分 B 的物质胺化,以提供 0.28g N-[4-(4-氨基-2-己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺,为灰白色固体, m. p. 170.2-171.1°C。分析:对 $C_{21}H_{31}N_5O_2S$ 的计算值: % C, 60.40; % H, 7.48; % N, 16.77; 检测值: % C, 59.97; % H, 7.26; % N, 16.33。

[0275] 实施例 11

[0276] N-{8-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]辛基}苯磺酰胺

[0277]



[0278] 在氮气气氛中,将 1-(8-氨基辛基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (1.0g, 2.7mmol) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液冷却到 0°C。添加三乙胺 (415 μ L, 2.98mmol), 然后添加苯磺酰氯 (345 μ L, 2.71mmol)。将反应混合物缓慢温热到环境温度, 然后将其保持过夜。反应混合物用水洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。残余物用柱色谱法 (50g 硅胶,用 7.5% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱) 纯化。经纯化的物质从乙酸丙酯中重结晶,用己烷研磨,然后在真空烘箱中干燥,以提供 590mg N-{8-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]辛基}苯磺酰胺,为黄色粉末, m. p. 146-149°C。分

析:对 $C_{27}H_{35}N_5O_3S$ 的计算值: % C, 63.63; % H, 6.92; % N, 13.74; 检测值: % C, 62.96; % H, 7.03; % N, 13.09。卡尔·费歇尔 (Karl Fisher) 分析显示: 0.16% 或 0.045 摩尔水。

[0279] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 5H), 7.45 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.71 (s, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.5 (宽 s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.38-1.17 (m, 10H);

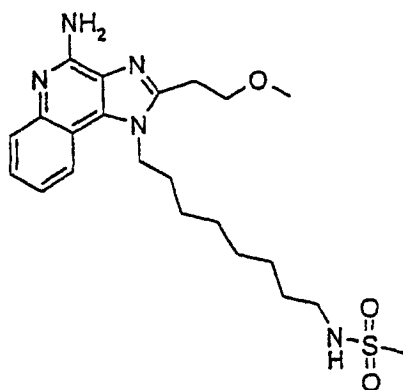
[0280] ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) 151.7, 151.3, 144.0, 141.0, 132.8, 132.6, 129.5, 127.0, 126.8, 125.9, 121.9, 120.4, 114.9, 70.5, 58.5, 45.3, 42.8, 30.0, 29.2, 28.8, 28.7, 27.5, 26.2, 26.1;

[0281] MS m/z 510 (M+H)。

[0282] 实施例 12

[0283] N-{8-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]辛基}甲磺酰胺

[0284]



[0285] 使用实施例 11 的通用方法,使 1-(8-氨基辛基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (800mg, 2.17mmol) 与甲磺酰氯 (172 μ L, 2.17mmol) 反应,以提供 720mg N-{8-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]辛基}甲磺酰胺,为黄色粉末, m. p. 109-110 $^{\circ}C$ 。分析:对 $C_{22}H_{33}N_5O_3S$ 的计算值: % C, 59.04; % H, 7.43; % N, 15.65; 检测值: % C, 58.78; % H, 7.38; % N, 15.48。

[0286] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.27 (m, 10H);

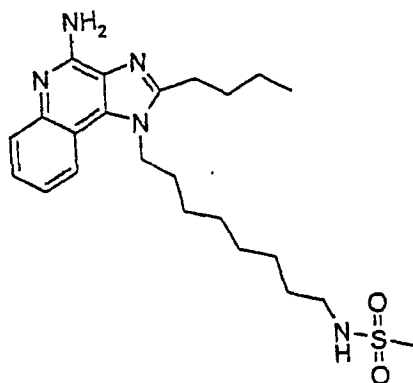
[0287] ^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6) 152.0, 151.0, 145.0, 132.6, 132.6, 126.7, 126.6, 121.56, 120.3, 115.1, 70.5, 58.5, 45.3, 42.8, 30.0, 29.7, 28.9, 28.8, 27.5, 26.4, 26.2;

[0288] MS m/z 448 (M+1)。

[0289] 实施例 13

[0290] N-[8-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)辛基]甲磺酰胺

[0291]



[0292] 使用实施例 11 的通用方法,使 1-(8-氨基辛基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (1.2g, 3.26mmol) 与甲磺酰氯 (260 μ L, 3.26mmol) 反应,以提供 0.70g N-[8-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)辛基]甲磺酰胺,为褐色粉末, m. p. 121-124 $^{\circ}$ C。分析:对 $C_{23}H_{35}N_5O_3S$ 的计算值: % C, 61.99; % H, 7.92; % N, 15.72; 检测值: % C, 62.01; % H, 7.97; % N, 15.75。

[0293] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.3, 1.0Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 8.3 1.5Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.3, 1.5Hz, 1H), 6.91 (t, J = 4.9Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.48 (t, J = 7.3Hz, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.44 (m, 6H), 1.27 (m, 6H), 0.96 (t, J = 7.3Hz, 3H);

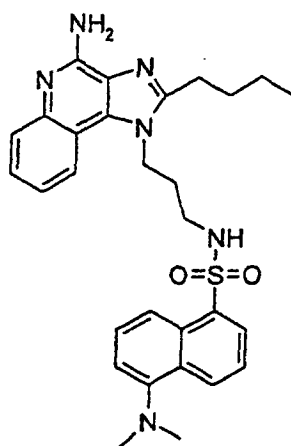
[0294] ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6) 153.3, 152.1, 145.1, 132.5, 126.8, 126.7, 126.6, 121.5, 120.2, 115.2, 45.1, 42.8, 39.6, 30.1, 30.0, 29.8, 28.9, 28.8, 26.5, 26.4, 26.2, 22.3, 14.1;

[0295] MS m/z 446 (M+1)。

[0296] 实施例 14

[0297] N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]-5-(二甲氨基)萘-1-磺酰胺

[0298]



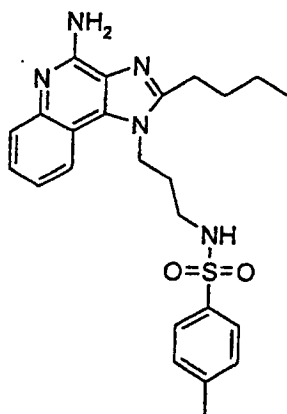
[0299] 在氮气气氛中,将三乙胺 (765mg, 7.56mmol) 添加到 1-(3-氨基丙基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (1.5g, 5.04mmol) 的 1-甲基-2-吡咯烷酮 (75mL) 溶液中。添加 5-二甲氨基-1-萘磺酰氯 (1.5g, 5.55mmol) 的 1-甲基-2-吡咯烷酮溶液。用 HPLC 监测反应。将反应混合物与水 (500mL) 混合,用固体碳酸钾将 pH 调整到 10。通过过滤

分离所得黄色沉淀物,用水漂洗,然后用柱色谱法(硅胶,用1-5%甲醇的氯仿溶液洗脱)纯化。经纯化的物质从乙腈中重结晶,以提供1.76g N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]-5-(二甲氨基)萘-1-磺酰胺,为固体, m. p. 216.5-217.5°C。分析:对 $C_{29}H_{34}N_6O_2S$ 的计算值:% C,65.64;% H,6.46;% N,15.84;检测值:% C,65.52;% H,6.44;% N,15.90。

[0300] 实施例 15

[0301] N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]-4-甲基苯磺酰胺

[0302]

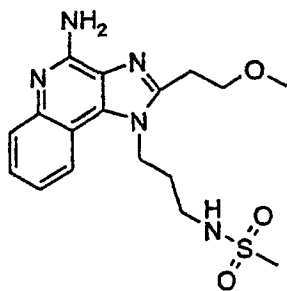


[0303] 使用实施例 14 的通用方法,使 1-(3-氨基丙基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(1.5g,5.04mmol)与对甲苯磺酰氯(1.08g,5.55mmol)反应,以提供 1.57g N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]-4-甲基苯磺酰胺,为灰白色粉末, m. p. 197.0-198.5°C。分析:对 $C_{24}H_{29}N_5O_2S$ 的计算值:% C,63.83;% H,6.47;% N,15.51;检测值:% C,63.68;% H,6.40;% N,15.51。

[0304] 实施例 16

[0305] N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺

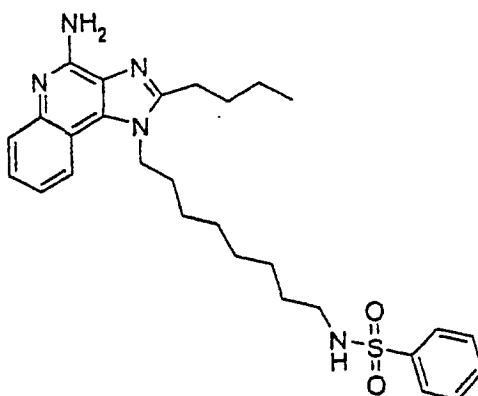
[0306]



[0307] 使用实施例 11 的通用方法,使 1-(3-氨基丙基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(1.53g,5.11mmol)与甲磺酰氯反应,以提供 800mg N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺,为浅黄色针状晶体, m. p. 193-194°C。分析:对 $C_{17}H_{23}N_5O_3S$ 的计算值:% C,54.09;% H,6.14;% N,18.55;检测值:% C,54.09;% H,5.93;% N,18.49。

[0308] 实施例 17

[0309] N-[8-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)辛基]苯磺酰胺
[0310]



[0311] 使用实施例 11 的通用方法,使 1-(8-氨基辛基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (1.0g, 2.72mmol) 与苯磺酰氯 (350 μ L, 2.72mmol) 反应,以提供 1.38g N-[8-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)辛基]苯磺酰胺,为灰白色粉末, m. p. 143-144 $^{\circ}$ C。分析:对 $C_{28}H_{37}N_5O_2S$ 的计算值: % C, 66.24; % H, 7.35; % N, 13.79; 检测值: % C, 66.08; % H, 7.25; % N, 13.72。卡尔·费歇尔滴定测得 0.23% 水。

[0312] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 5H), 7.41 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.47 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.70 (q, J = 6.3Hz, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.49-1.17 (m, 12H), 0.95 (t, J = 7.3, 3H);

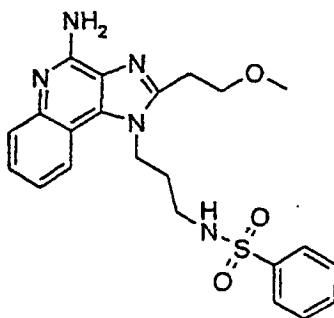
[0313] ^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6) 153.3, 152.0, 145.0, 141.0, 132.5, 129.5, 126.82, 126.76, 126.7, 126.6, 121.5, 120.3, 120.2, 115.1, 45.1, 42.8, 30.0, 29.2, 28.8, 28.7, 26.5, 26.2, 26.1, 22.3, 14.2, 14.1;

[0314] MS m/z 507 (M+1)。

[0315] 实施例 18

[0316] N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}苯磺酰胺

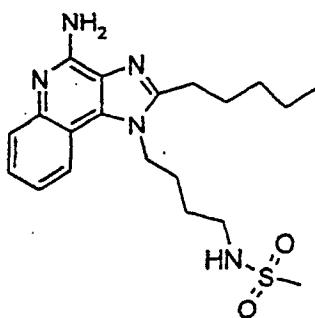
[0317]



[0318] 使用实施例 11 的通用方法,使 1-(3-氨基丙基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (1.53g, 5.11mmol) 与苯磺酰氯 (993mg, 5.62mmol) 反应,以提供 1.37g N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}苯磺酰胺,为白色粉末, m. p. 149-151 $^{\circ}$ C。分析:对 $C_{22}H_{25}N_5O_3S$ 的计算值: % C, 60.12; % H, 5.73; % N, 15.93; 检测值: % C, 60.40; % H, 5.82; % N, 15.85。

[0319] 实施例 19

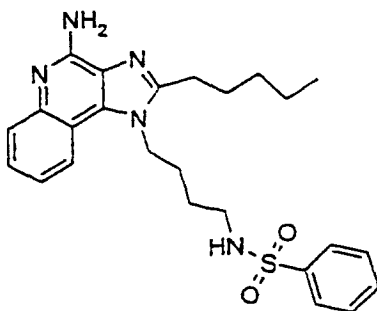
[0320] N-[4-(4-氨基-2-戊基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺
[0321]



[0322] 使用实施例 14 的通用方法,使 1-(4-氨基丁基)-2-戊基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (1.50g, 4.6mmol) 与甲磺酰氯 (0.57mL, 7.4mmol) 反应,以提供 636mg N-[4-(4-氨基-2-戊基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺,为灰白色固体, m. p. 136.8-138.1°C。分析:对 $C_{20}H_{29}N_5O_2S$ 的计算值: % C, 59.53; % H, 7.24; % N, 17.35; 检测值: % C, 59.50; % H, 7.31; % N, 16.80。

[0323] 实施例 20

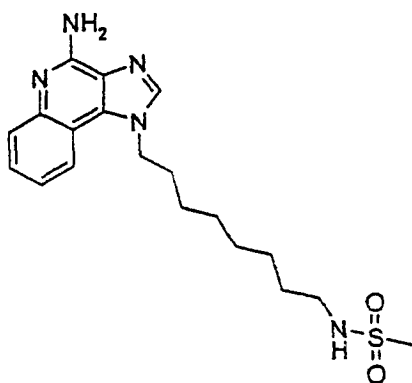
[0324] N-[4-(4-氨基-2-戊基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺
[0325]



[0326] 使用实施例 1 的通用方法,使 1-(4-氨基丁基)-2-戊基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (1.00g, 3.1mmol) 与苯磺酰氯 (0.51mL, 4.0mmol) 反应,以提供 0.35g N-[4-(4-氨基-2-戊基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]苯磺酰胺,为黄色结晶固体。分析:对 $C_{25}H_{31}N_5O_2S \cdot 0.5H_2O$ 的计算值: % C, 63.27; % H, 6.80; % N, 14.76; 检测值: % C, 62.99; % H, 6.61; % N, 14.42。

[0327] 实施例 21

[0328] N-[8-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)辛基]甲磺酰胺
[0329]



[0330] 使用实施例 11 的通用方法,使 1-(8-氨基辛基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (3.85mmol) 与甲磺酰氯 (310 μ L, 3.85mmol) 反应,以提供 0.43g N-{8-[4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]辛基}甲磺酰胺,为灰白色粉末, m. p. 153-155 $^{\circ}$ C。分析:对 $C_{19}H_{27}N_5O_2S$ 的计算值: % C, 58.59; % H, 6.99; % N, 17.98; % S, 8.23; 检测值: % C, 58.40; % H, 6.99; % N, 17.71; % S, 8.14。

[0331] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.63 (d, 2H), 4.59 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 10H);

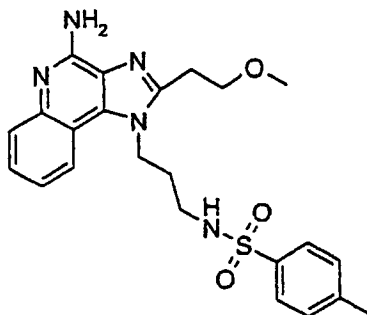
[0332] ^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6) 152.5, 145.2, 143.2, 132.0, 128.5, 127.1, 126.5, 121.6, 120.8, 115.2, 46.9, 42.8, 39.6, 30.0, 29.7, 28.81, 28.78, 26.4, 26.1;

[0333] MS m/z 390 (M+1)。

[0334] 实施例 22

[0335] N-(3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基)-4-甲基苯磺酰胺

[0336]

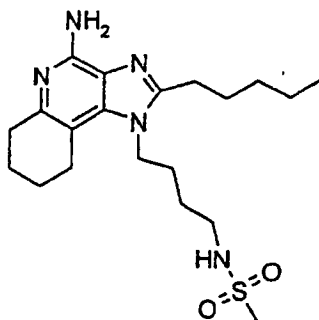


[0337] 使用实施例 11 的通用方法,使 1-(3-氨基丙基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (1.53g, 5.11mmol) 与对甲苯磺酰氯 (1.07g, 5.62mmol) 反应,以提供 750mg N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}-4-甲基苯磺酰胺,为固体, m. p. 189-191 $^{\circ}$ C。分析:对 $C_{23}H_{27}N_5O_3S \cdot 0.50H_2O$ 的计算值: % C, 59.72; % H, 6.10; % N, 15.14; 检测值: % C, 59.73; % H, 5.95; % N, 15.08。

[0338] 实施例 23

[0339] N-[4-(4-氨基-2-戊基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺

[0340]



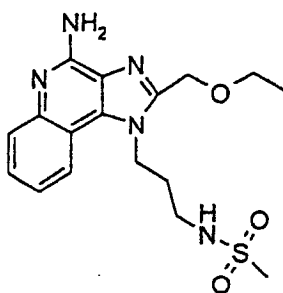
[0341] 在丙酮/冰浴中,冷却 1-(4-氨基丁基)-2-戊基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (1.50g, 3.7mmol) 的氯仿 (150mL) 溶液。缓慢添加甲磺酸酐 (0.79g,

3.7mmol)。1.75 小时后,添加 0.018g 酸酐。在 2.5 小时,添加 0.079g 酸酐。3 小时后,反应混合物用 1%碳酸钠水溶液 (3×150mL) 洗涤。有机层用硫酸镁干燥,然后减压浓缩,以提供 2.2g 浅黄色残余物。将残余物与 1%碳酸钠水溶液 (200mL) 混合,通过添加固体碳酸钠和 50%氢氧化钠将 pH 调整到 13。分离有机相,用 1%碳酸钠水溶液 (3×200mL) 洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩,以提供 2.18g 棕色残余物。该物质用乙酸甲酯制成浆。分离所得固体,以提供 1.25g N-[4-(4-氨基-2-戊基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺,为白色固体, m. p. 167.0-167.8°C。分析:对 C₂₀H₃₃N₅O₂S 的计算值: % C, 58.94; % H, 8.16; % N, 17.18; 检测值: % C, 58.79; % H, 7.92; % N, 17.02。

[0342] 实施例 24

[0343] N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺

[0344]

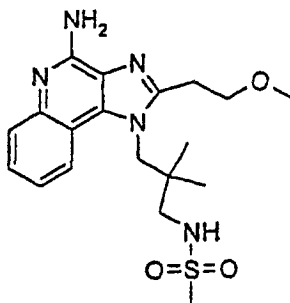


[0345] 将 1-(3-氨基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (2.0g, 6.7mmol)、三乙胺 (1.5mL, 15mmol) 和乙腈 (75mL) 的混合物加热,直至获得溶液。将甲磺酸酐 (1.28g, 7.4mmol) 作为单独的部分添加。5 分钟后,添加少量的酸酐。将反应混合物搅拌过夜。用 1%碳酸钠水溶液淬灭反应混合物。用氯仿萃取水层。有机物用硫酸镁干燥,过滤,然后减压浓缩。残余物在高真空下干燥 3 小时,以提供 2.73g 玻璃状固体。该物质从甲醇中重结晶,以提供 1.38g N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺, m. p. 208.2-209.6°C。分析:对 C₁₇H₂₃N₅O₃S 的计算值: % C, 54.09; % H, 6.14; % N, 18.55; 检测值: % C, 53.97; % H, 6.29; % N, 18.32。

[0346] 实施例 25

[0347] N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2,2-二甲基丙基}甲磺酰胺

[0348]



[0349] 使用实施例 11 的通用方法,使 1-(3-氨基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (0.22g, 0.672mmol) 与甲磺酰氯 (125 μL) 反应,以提供 270mg N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2,2-二

甲基丙基}甲磺酰胺,为奶油色粉末, m. p. 204.0-206.0°C。分析:对 $C_{19}H_{27}N_5O_3S \cdot 0.50H_2O$ 的计算值: % C, 55.05; % H, 6.81; % N, 16.89; % S, 7.74; 检测值: % C, 55.10; % H, 6.58; % N, 17.23; % S, 7.51。% H_2O 的计算值: 2.17; 检测值: 2.28(卡尔·费歇尔)。

[0350] 1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 8.36(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.38(m, 2H), 7.20(m, 1H), 6.49(s, 2H), 4.81(br s, 1H), 4.39(br s, 1H), 3.82(m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.19(br s, 2H), 3.02(d, J = 6.8Hz, 2H), 2.94(s, 3H), 0.82(br s, 6H);

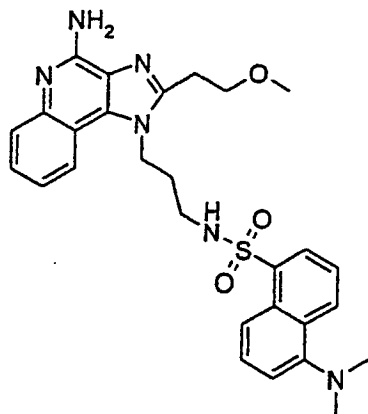
[0351] ^{13}C NMR(125MHz, DMSO- d_6) δ 152.5, 152.0, 145.3, 133.9, 126.8, 126.7, 126.6, 121.5, 120.7, 115.8, 71.0, 58.5, 51.8, 51.5, 39.7, 39.0, 28.3, 24.4, 23.1;

[0352] MS m/z 406(M+H)。

[0353] 实施例 26

[0354] N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}-5-(二甲氨基)萘-1-磺酰胺

[0355]

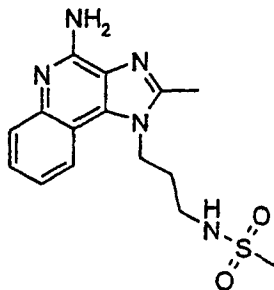


[0356] 使用实施例 14 的通用方法,除了用氯仿作为溶剂,使 1-(3-氨基丙基)-2-(甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(1.53g, 5.11mmol)与 5-二甲氨基-1-萘磺酰氯(5.87mmol)反应,以提供 1.45g N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}-5-(二甲氨基)萘-1-磺酰胺,为黄色固体, m. p. 210-215°C。分析:对 $C_{28}H_{32}N_6O_3S \cdot 1.50H_2O$ 的计算值: % C, 60.09; % H, 6.30; % N, 15.02; 检测值: % C, 59.89; % H, 6.22; % N, 14.86。

[0357] 实施例 27

[0358] N-[3-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]甲磺酰胺

[0359]



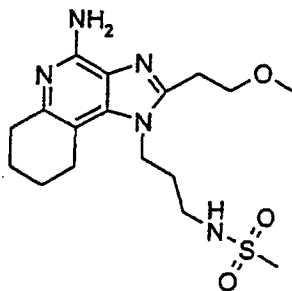
[0360] 使用实施例 24 的通用方法,使 1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(2.0g, 7.8mmol)与甲磺酸酐(1.49g, 8.6mmol)反应,以提供 1.2g

N-[3-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]甲磺酰胺, 为固体, m. p. 236.0-238.0°C。分析: 对 $C_{15}H_{19}N_5O_2S \cdot 0.25H_2O$ 的计算值: % C, 53.32; % H, 5.82; % N, 20.72; 检测值: % C, 53.35; % H, 5.72; % N, 20.57。

[0361] 实施例 28

[0362] N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺

[0363]

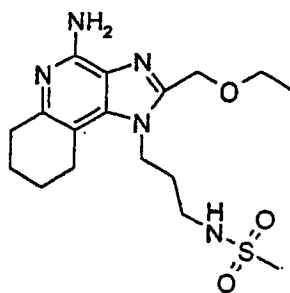


[0364] 使用实施例 24 的通用方法, 使 1-(3-氨基丙基)-2-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (2.0g, 6.6mmol) 与甲磺酸酐 (1.26g, 7.3mmol) 反应, 以提供 630mg N-{3-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺, 为固体, m. p. 150.0-152.0°C。分析: 对 $C_{17}H_{27}N_5O_3S$ 的计算值: % C, 53.52; % H, 7.13; % N, 18.36; 检测值: % C, 53.27; % H, 7.12; % N, 18.37。

[0365] 实施例 29

[0366] N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺

[0367]

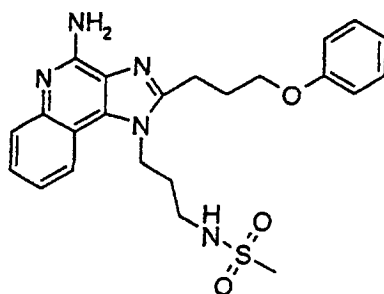


[0368] 使用实施例 24 的通用方法, 除了用氯仿代替乙腈, 使 1-(3-氨基丙基)-2-(2-乙氧基甲基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (2.6g, 8.35mmol) 与甲磺酸酐 (3+g) 反应, 以提供 850mg N-{3-[4-氨基-2-(2-乙氧基甲基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺, 为固体, m. p. 212.0-214.0°C。分析: 对 $C_{17}H_{27}N_5O_3S$ 的计算值: % C, 53.52; % H, 7.13; % N, 18.36; 检测值: % C, 53.25; % H, 7.16; % N, 18.09。

[0369] 实施例 30

[0370] N-{3-[4-氨基-2-(3-苯氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺

[0371]

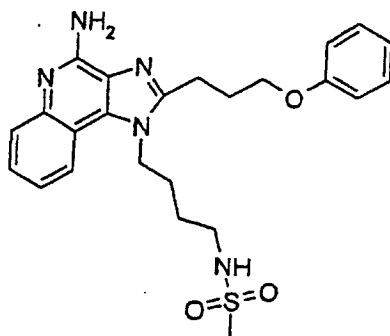


[0372] 使用实施例 11 的通用方法,除了用氯仿代替二氯甲烷,使 1-(3-氨基丙基)-2-(3-苯氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (2.00g, 5.32mmol) 与甲磺酰氯 (3+g) 反应,以提供 1.38g N-{3-[4-氨基-2-(3-苯氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}甲磺酰胺,为固体, m. p. 176-178°C。分析:对 $C_{23}H_{27}N_5O_3S$ 的计算值: % C, 60.91; % H, 6.00; % N, 15.44; 检测值: % C, 60.71; % H, 5.98; % N, 15.45。

[0373] 实施例 31

[0374] N-{4-[4-氨基-2-(3-苯氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丁基}甲磺酰胺

[0375]

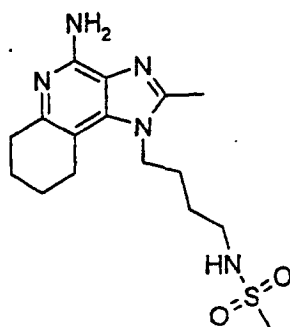


[0376] 使用实施例 24 的通用方法,除了用吡啶代替乙腈,使 1-(3-氨基丁基)-2-(3-苯氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (2.00g, 5.1mmol) 与过量的甲磺酸酐反应,以提供 1.36g N-{4-[4-氨基-2-(3-苯氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丁基}甲磺酰胺,为固体, m. p. 156.4-157.1°C。对 $C_{24}H_{29}N_5O_3S$ 的计算值: % C, 60.48; % H, 6.34; % N, 14.69; 检测值: % C, 60.75; % H, 6.36; % N, 14.31。

[0377] 实施例 32

[0378] N-[4-(4-氨基-2-甲基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺盐酸盐

[0379]



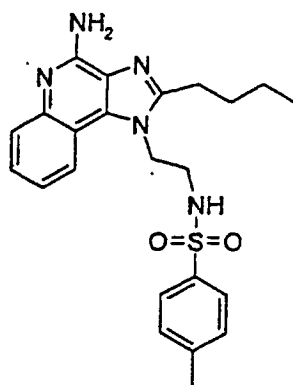
[0380] 使用实施例 23 的通用方法,在三乙胺 (0.76mL, 5.5mmol) 存在的情况下,使

1-(4-氨基丁基)-2-甲基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (1.00g, 3.7mmol) 与甲磺酸酐 (0.96g, 5.5mmol) 反应, 以提供 0.55g 预期产物的游离碱。将该物质与甲醇 (~20mL) 混合, 温热, 冷却到环境温度, 然后过滤除去一些不溶性物质。将滤液减至 ~10mL 体积, 然后与 1N 盐酸 (3mL) 混合。添加二乙醚 (15mL), 然后减压浓缩混合物。所得残余物用异丙醇制成浆, 以提供白色固体, 通过过滤分离该固体, 然后干燥, 以提供 0.46g N-[4-(4-氨基-2-甲基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺酰胺盐酸盐, m. p. > 250°C。分析: 对 $C_{16}H_{25}N_5O_2S \cdot 1.00HCl \cdot 1.00H_2O$ 的计算值: % C, 47.34; % H, 6.95; % N, 17.25; 检测值: % C, 47.40; % H, 6.49; % N, 17.22。

[0381] 实施例 33

[0382] N-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙基]-4-甲基苯磺酰胺

[0383]

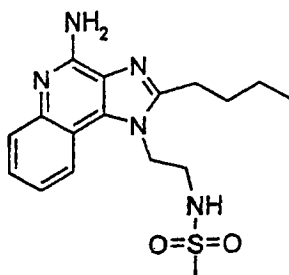


[0384] 将三乙胺 (1.1g, 15.9mmol) 添加到 1-(2-氨基乙基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (3.0g, 10.6mmol) 的 1-甲基-2-吡咯烷酮 (100mL) 冷 (0°C) 溶液中。缓慢滴加甲苯磺酰氯 (2.11g, 11.1mmol) 的 1-甲基-2-吡咯烷酮 (20mL) 溶液。将反应物温热到环境温度, 保持过夜。将反应物倒入水 (1500mL) 中, 调整到 pH9。通过过滤分离白色沉淀物, 然后从乙腈 (60mL) 中重结晶, 以提供 3.9g N-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙基]-4-甲基苯磺酰胺, m. p. 187.0-188.0°C。分析: 对 $C_{23}H_{27}N_5O_2S \cdot 0.3H_2O$ 的计算值: % C, 62.29; % H, 6.28; % N, 15.79; 检测值: % C, 62.52; % H, 6.36; % N, 15.88。

[0385] 实施例 34

[0386] N-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙基]甲磺酰胺

[0387]



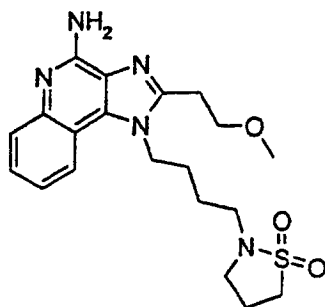
[0388] 将甲磺酰氯 (1.27g, 11.1mmol) 缓慢添加到 1-(2-氨基乙基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (3.0g, 10.6mmol) 的吡啶 (60mL) 溶液中。将反应物在环境温度下

保持过夜,然后浓缩至干。残余物与温的二氯乙烷和水混合,然后过滤,以提供灰白色固体。将二氯乙烷层浓缩以提供灰白色固体。合并两种固体,然后从 N,N-二甲基甲酰胺中重结晶,以提供 1.1g N-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙基]甲酰胺,为白色固体, m. p. 210.0-211.0°C。分析:对 $C_{17}H_{23}N_5O_2S$ 的计算值: % C, 56.49; % H, 6.41; % N, 19.37; 检测值: % C, 56.45; % H, 6.49; % N, 19.50。

[0389] 实施例 35

[0390] 1-[4-(1,1-二氧桥异噻唑烷-2-基)丁基]-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺

[0391]



[0392] 在氮气气氛中,将 1-(4-氨基丁基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (500mg, 1.6mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 和三乙胺 (0.33mL, 2.4mmol) 中。滴加 3-氯丙基磺酰氯 (0.19mL, 1.6mmol), 将反应物搅拌 2 小时。在真空中除去溶剂。将残余物溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中,添加 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.48mL, 3.2mmol)。将反应物搅拌 72 小时,然后倒入水中,用二氯甲烷萃取。有机层用水洗涤,然后用盐水洗涤;干燥 (Na_2SO_4); 滤析并蒸发,以获得粗产物,为棕色油。纯化包括闪蒸柱色谱法(硅胶,用甲醇/二氯甲烷 100 : 0 至 94 : 6 梯度洗脱),然后从乙腈中重结晶,以提供 289mg 1-[4-(1,1-二氧桥异噻唑烷-2-基)丁基]-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,为黄色结晶固体, m. p. 156.4-157.7°C。

[0393] 1H -NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H); 7.42 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.48 (bs, 2H), 4.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 6H), 2.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.90-1.65 (m, 4H);

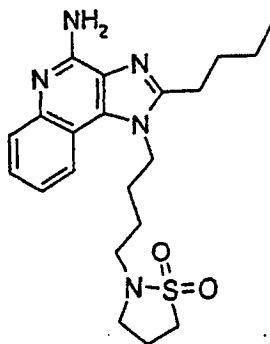
[0394] ^{13}C -NMR (125MHz, $DMSO-d_6$) δ 151.6, 150.6, 144.8, 132.2, 126.5, 126.3, 121.2, 120.0, 114.7, 70.2, 58.1, 46.5, 46.1, 44.5, 43.6, 27.1, 24.1, 18.3;

[0395] 对 $C_{20}H_{27}N_5O_3S$ 的计算值: % C, 57.53; % H, 6.52; % N, 16.77; % S, 7.68。检测值: % C, 57.52; % H, 6.67; % N, 16.88; % S, 7.71。

[0396] 实施例 36

[0397] 2-丁基-1-[4-(1,1-二氧桥异噻唑烷-2-基)丁基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺

[0398]



[0399] 使用实施例 35 的通用方法,除了用 1-甲基-2-吡咯烷酮代替二氯甲烷,使 1-(4-氨基丁基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(5.0g,16.0mmol)与 3-氯丙磺酰氯(2.83g,16.0mmol)反应,以提供 0.75g 2-丁基-1-[4-(1,1-二氧桥异噻唑烷-2-基)丁基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺,为白色固体, m. p. 173.0-176.0°C。

[0400] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.30(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.41(t, J = 7.6Hz, 1H), 7.26(t, J = 8.0Hz, 1H), 6.48(bs, 2H), 4.51(t, J = 7.5Hz, 2H), 3.18-3.11(m, 4H), 2.96-2.89(m, 4H), 2.22-2.12(m, 2H), 1.92-1.63(m, 6H), 1.45(六重峰, J = 7.4Hz, 2H), 0.96(t, J = 7.3Hz, 3H);

[0401] $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6) δ 153.0, 151.7, 144.7, 132.2, 126.4, 126.2, 121.1, 120.0, 114.7, 46.5, 46.1, 44.3, 43.6, 29.7, 27.1, 26.1, 24.1, 22.0, 18.3, 13.8;

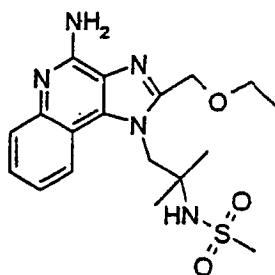
[0402] MS(CI)m/e 416.2124(对 $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 的计算值为 416.2120, M+H);

[0403] 分析:对 $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 的计算值: % C, 60.70; % H, 7.03; % N, 16.85; % S, 7.72。检测值: % C, 60.67; % H, 6.94; % N, 17.02; % S, 7.42。

[0404] 实施例 37

[0405] N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基}甲磺酰胺

[0406]



[0407] 部分 A

[0408] 在 N_2 中,将 4-氯-3-硝基喹啉(17.3g,83.2mmol)的 200mL 无水 CH_2Cl_2 搅拌溶液用三乙胺(23.2mL,166.4mmol)和 1,2-二氨基-2-甲基丙烷(9.57mL,91.5mmol)处理。搅拌过夜后,反应混合物用 800mL CHCl_3 稀释,用 H_2O (3×300mL)和盐水(300mL)洗涤。有机部分用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,以得到 2-甲基- N^1 -(3-硝基喹啉-4-基)丙烷-1,2-二胺(21.0g),为嫩黄色固体。

[0409] 部分 B

[0410] 在 N_2 中,将 2-甲基- N^1 -(3-硝基喹啉-4-基)丙烷-1,2-二胺(2.60g,10.0mmol)的 50mL THF 溶液冷却到 0°C,用 10mL 1N NaOH 溶液处理。然后向快速搅拌的溶液中添加二

碳酸二叔丁酯 (2.18g, 10.0mmol)。然后将反应混合物温热到环境温度, 搅拌过夜。添加另外的 400mg 二碳酸二叔丁酯, 继续搅拌 3d。然后将反应物用乙酸乙酯 (200mL) 处理, 用 H₂O (2X) 和盐水洗涤。有机部分用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩以得到黄色固体, 该固体用 10% EtOAc/ 己烷研磨。通过过滤分离固体, 在真空下干燥过夜, 以得到 1,1-二甲基-2-[(3-硝基喹啉-4-基)氨基]乙基氨基甲酸叔丁酯 (2.80g), 为黄色粉末。

[0411] 部分 C

[0412] 将 1,1-二甲基-2-[(3-硝基喹啉-4-基)氨基]乙基氨基甲酸叔丁酯 (3.50g, 9.72mmol) 的 150mL 甲苯溶液用 0.3g 5% 碳载铂处理, 在 H₂ (3atm, 3Kg/cm²) 中摇动 6h。然后通过 Celite 垫过滤溶液并浓缩, 以得到 3.04g 粗 2-[(3-氨基喹啉-4-基)-1,1-二甲基乙基氨基甲酸叔丁酯, 为浅橙色泡沫。

[0413] 部分 D

[0414] 将 2-[(3-氨基喹啉-4-基)-1,1-二甲基乙基氨基甲酸叔丁酯 (3.04g, 9.21mmol) 的 50mL CH₂Cl₂ 溶液冷却到 0°C, 用三乙胺 (1.41mL, 10.13mmol) 和乙氧基乙酰氯 (1.02mL, 10.17mmol) 处理。2h 后, 将反应混合物减压浓缩。所得浆用 100mL EtOH 处理, 用 4.5mL 三乙胺处理。将溶液加热回流过夜。将反应混合物浓缩, 用 100mL CH₂Cl₂ 吸收, 用 H₂O (2X) 和盐水洗涤。有机部分用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。所得浆用柱色谱法 (SiO₂, 80% EtOAc/ 己烷) 纯化, 以得到 2-[2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基氨基甲酸叔丁酯 (1.57g), 为桃色泡沫。

[0415] 部分 E

[0416] 将 2-[2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基氨基甲酸叔丁酯 (1.57g, 3.94mmol) 的 30mL CH₂Cl₂ 溶液用 3-氯过苯甲酸 (77%, 1.01g, 4.57mmol) 处理。搅拌 2h 后, 反应混合物用另外的 30mL CH₂Cl₂ 处理, 用 1% Na₂CO₃ 溶液 (2×30mL)、H₂O 和盐水洗涤。然后将有机部分用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 以得到 2-[2-(2-(乙氧基甲基)-5-氧桥-1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基氨基甲酸叔丁酯 (1.58g), 为浅棕色泡沫。

[0417] 部分 F

[0418] 将 2-[2-(2-(2-(乙氧基甲基)-5-氧桥-1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基氨基甲酸叔丁酯 (1.57g, 3.79mmol) 的 20mL 1,2-二氯乙烷溶液加热到 70°C, 用 2mL 浓 NH₄OH 溶液处理。向快速搅拌的溶液中添加固体对甲苯磺酰氯 (795mg, 4.17mmol)。然后将反应混合物密封在压力容器内, 继续加热 2h。然后将反应混合物冷却, 用 50mL CHCl₃ 处理。然后将反应混合物用 H₂O、1% Na₂CO₃ 溶液 (3X) 和盐水洗涤。有机部分用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 以得到产物, 为浅棕色油。所得油用柱色谱法 (SiO₂, 2-5% MeOH/CHCl₃) 纯化, 以得到 2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基氨基甲酸叔丁酯 (1.26g), 为浅黄色泡沫。

[0419] 部分 G

[0420] 将 2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基氨基甲酸叔丁酯 (1.26g, 3.05mmol) 溶于 10mL EtOH 中, 用 10mL 2M HCl 的 EtOH 溶液处理。在加热回流 2h 后, 将反应混合物冷却并减压浓缩。将所得黄色固体溶于 50mL H₂O 中, 用 CHCl₃ (20mL) 萃取。弃去有机层, 添加浓 NH₄OH 溶液使水部分成碱性 (pH ~ 12)。然

后将其用 CHCl_3 ($4 \times 20\text{mL}$) 萃取, 合并的有机部分用 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 以得到 1-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (808mg), 为浅棕色粉末, m. p. $161.0-162.0^\circ\text{C}$;

[0421] MS m/z 314(M+H) ;

[0422] ^1H NMR(300MHz, d_6 -DMSO) δ 8.30(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.59(dd, $J = 1.2, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.40(ddd, $J = 1.0, 7.2, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.21(ddd, $J = 1.2, 7.0, 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.57(s, 2H), 4.94(br s, 2H), 4.61(br s, 2H), 3.52(q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.61(s, 2H), 1.31(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.07(s, 6H) ;

[0423] ^{13}C NMR(75MHz, d_6 -DMSO) δ 152.4, 151.1, 145.7, 134.3, 126.8, 126.7, 121.7, 120.8, 115.7, 65.6, 65.2, 55.8, 52.5, 29.2, 15.4。

[0424] 分析:对 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ 的计算值: % C, 65.15 ; % H, 7.40 ; % N, 22.35。检测值: % C, 65.04 ; % H, 7.52 ; % N, 22.07。

[0425] 部分 H

[0426] 在 N_2 中, 将 1-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (111mg, 0.355mmol) 溶于 5mL 无水 CH_2Cl_2 中, 冷却到 0°C 。向搅拌的溶液中添加 Et_3N (99 μL , 0.71mmol) 和甲磺酰氯 (28 μL , 0.36mmol), 将反应物温热到环境温度过夜。然后通过添加饱和 NaHCO_3 溶液 (5mL) 淬灭反应混合物。分离有机层, 用 H_2O ($2 \times 5\text{mL}$) 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩以得到褐色泡沫。用柱色谱法 (SiO_2 , 2.5% -5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) 纯化, 以得到 N-[2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基]甲磺酰胺 (75mg), 为白色泡沫。

[0427] m. p. $105.0-110.0^\circ\text{C}$;

[0428] MS m/z 392(M+H)⁺ ;

[0429] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.06(dd, $J = 1.0, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.79(dd, $J = 1.1, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.51(ddd, $J = 1.3, 7.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.31(ddd, $J = 1.3, 7.0, 8.3\text{Hz}$, 1H), 5.90(br s, 1H), 5.51(br s, 2H), 4.96(s, 2H), 4.92(br s, 2H), 3.74(q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.02(s, 3H), 1.55(br s, 6H), 1.29(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H) ;

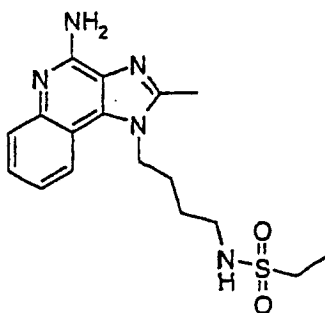
[0430] ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ 152.0, 150.8, 145.5, 135.2, 127.8, 127.6, 127.2, 122.2, 120.6, 116.0, 67.2, 65.4, 58.4, 55.8, 45.3, 26.6, 15.3。

[0431] 分析:对 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ 的计算值: % C, 53.38 ; % H, 6.60 ; % N, 17.29。检测值: % C, 53.49 ; % H, 6.23 ; % N, 16.93。

[0432] 实施例 38

[0433] N-[4-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]乙磺酰胺

[0434]

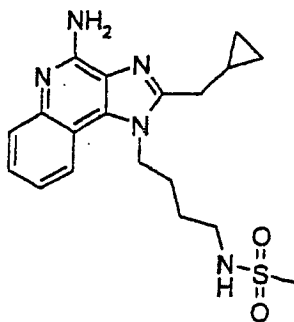


[0435] 使用实施例 1 的通用方法,使 1-(4-氨基丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (1.00g, 3.7mmol) 与乙磺酰氯 (2.11mL, 22.3mmol) 反应,以提供 85mg N-[4-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]乙磺酰胺,为灰白色固体, m. p. 210.7-211.6°C。

[0436] 实施例 39

[0437] N-{4-[4-氨基-2-(环丙基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丁基}甲磺酰胺

[0438]



[0439] 使用实施例 38 部分 B 的通用方法,除了用氯仿代替二氯甲烷,使 1-(4-氨基丁基)-2-(环丙基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (1.00g, 3.2mmol) 与甲磺酸酐 (1.29g, 7.4mmol) 反应,以提供 0.42g N-{4-[4-氨基-2-(环丙基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丁基}甲磺酰胺,为棕色固体, m. p. 199.7-200.7°C。

[0440] 人细胞的细胞因子诱导

[0441] 使用体外人血细胞系统评价本发明化合物的细胞因子诱导。活性基于对分泌到培养基中的干扰素和肿瘤坏死因子(α)(分别为 IFN 和 TNF)的测定,如 Testerman 等人在“免疫调节剂咪喹莫特和 S-27609 的细胞因子诱导(Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609)”, Journal of Leukocyte Biology, 58, 365-372(1995 年 9 月)中所述。

[0442] 用于培养的血细胞制备

[0443] 通过静脉穿刺将来自健康人供体的全血收集到 EDTA 真空(vacutainer)管中。使用 Histopaque[®]-1077(Sigma Chemicals, St. Louis, MO),通过密度梯度离心从全血中分离外周血单核细胞(PBMC)。以 $3-4 \times 10^6$ 个细胞/毫升的浓度将 PBMC 悬浮在 RPMI 1640 培养基中,该培养基含有 10%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺和 1%青霉素/链霉素溶液(RPMI 完全培养基)。将 PBMC 悬浮液添加到 48 孔平底无菌组织培养平板(Costar, Cambridge, MA 或 Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ)内,该培养平板含有等体积的 RPMI 完全培养基,其含有受试化合物。

[0444] 制备化合物

[0445] 将化合物溶于二甲亚砜(DMSO)中。添加到培养孔中的 DMSO 浓度不应超过最终浓度的 1%。

[0446] 培育

[0447] 将 $60 \mu\text{M}$ 受试化合物的溶液添加到含 RPMI 完全培养基的第一个孔中,进行连续稀释(3 倍或 10 倍)。然后向孔中加入等体积 PBMC 悬浮液,使受试化合物的浓度达到所需范

围。PBMC 悬浮液的最终浓度是 $1.5-2 \times 10^6$ 个细胞 / 毫升。用无菌塑料盖盖住平板, 轻轻混合, 然后在 37°C 下、在 5% 二氧化碳气氛中培育 18 至 24 小时。

[0448] 分离

[0449] 培育后, 在 4°C 下, 将平板以 1000rpm ($\sim 200\text{xg}$) 离心 5-10 分钟。用无菌聚丙烯移液管取出细胞培养物上清液并转移到无菌聚丙烯管中。在 -30°C 至 -70°C 下保存样品直到分析。通过 ELISA 分析样品的干扰素 (α) 和肿瘤坏死因子 (α)。

[0450] 通过 ELISA 分析干扰素 (α) 和肿瘤坏死因子 (α)

[0451] 使用来自 PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ 的人多种试剂盒, 通过 ELISA 确定干扰素 (α) 的浓度。

[0452] 使用购自 Genzyme, Cambridge, MA ; R&D Systems, Minneapolis, MN ; 或 Pharmingen, San Diego, CA 的 ELISA 试剂盒确定肿瘤坏死因子 (α) (TNF) 的浓度。

[0453] 下表列出了对于每种化合物, 检测到能诱导干扰素的最低浓度和检测到能诱导肿瘤坏死因子的最低浓度。“**”表示在所有受试浓度 (0.12、0.37、1.11、3.33、10 和 $30 \mu\text{M}$) 下没有发现诱导。“***”表示在所有受试浓度 (0.0001、0.001、0.01、0.1、1 和 $10 \mu\text{M}$) 下没有发现诱导。

人细胞中的细胞因子诱导		
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	0.37	1.11
3	1.11	1.11
4	0.04	1.11
5	0.01	0.12

6	0.37	0.04
7	0.04	0.37
8	0.01	1.11
9	0.37	3.33
10	0.12	1.11
11	0.01	0.01
12	0.01	0.01
13	0.01	0.01

6	0.37	0.04
14	3.33	**
15	1.11	3.33
16	0.01	0.01
17	0.12	0.01
18	0.01	1.11
19	0.01	0.12
20	0.12	10
21	0.37	1.11
22	0.04	0.12
23	0.01	1.11
24	0.12	3.33
25	0.01	0.04
26	1.11	3.33
27	0.37	10
28	0.01	10
29	0.01	0.37
30	**	10
31	**	10
32	0.12	**
33	1.11	1.11
34	0.01	0.04

6	0.37	0.04
36	0.01	0.12
37	0.04	0.12

[0454] 本发明已参考几个实施方案进行了描述。前面的详述和实施例仅为了清楚理解而提供,不应从其中理解到多余限制。对于本领域技术人员来说显而易见的是,在不背离本发明精神和范围的情况下,可对所述实施方案进行许多变化。因此,本发明的范围不应被本文所述组合物和结构的精确细节所限制,而应由下面权利要求书的内容来限制。