

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D403/04

C07D471/04

C07D241/44 A61K 31/495

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95195237.4

[45] 授权公告日 2001 年 6 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1067387C

[22] 申请日 1995.9.25 [24] 颁证日 2001.4.19

[21] 申请号 95195237.4

[30] 优先权

[32] 1994.9.27 [33] JP [31] 231908/1994

[32] 1995.3.17 [33] JP [31] 59482/1995

[86] 国际申请 PCT/JP95/01922 1995.9.25

[87] 国际公布 W096/10023 日 1996.4.4

[85] 进入国家阶段日期 1997.3.24

[73] 专利权人 山之内制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 穴仓淳一 井波宽 坂本修一

塚本绅一 笹又理央 冈田正路

藤井光夫

[56] 参考文献

EP556393 1993.8.25 C07D403/04

EP556393 1993.8.25 C07D403/04

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 章鸣玉

审查员 曾武宗

权利要求书 2 页 说明书 49 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 1,2,3,4 - 四氢喹啉二酮衍生物

[57] 摘要

如下通式 (I) 所示的 1,2,3,4 - 四氢喹啉二酮衍生物或其盐

(式中符号表示如下意义:

X: 氮原子或 CH 所示基团;

R: 咪唑基或二低级烷基氨基;

R¹: (1) 卤原子、硝基、氰基、羧基、氨基、一或二低级烷基氨基、低级烷酰基、低级烷硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基甲酰基;

(2) 低级烷基或低级烷氧基, 这些基团可被卤原子、羧基或芳基取代;

(3) 可被低级烷氧基羰基或羧基取代的苯氧基;

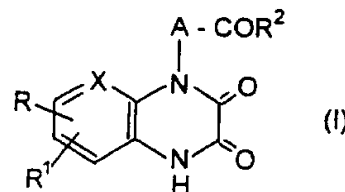
R²: 羟基、低级烷氧基、氨基或一或二低级烷基氨基;

A: 可被取代的低级亚烷基或式 - O - B 所示的基团;

B: 低级亚烷基

但排除 R 为咪唑基、R¹ 为氰基、A 为亚乙基且 R² 为羟基的情况。)

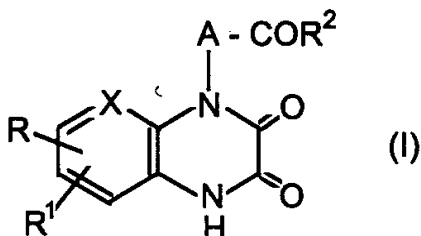
及含有该化合物的 NMDA - 甘氨酸受体拮抗剂和/或 AMPA 受体拮抗剂、红藻氨酸神经细胞毒性作用抑制剂, 该化合物与制药学上允许的载体组成的医药组合物。





权 利 要 求 书

1. 如下通式所示的 1, 2, 3, 4-四氢喹啉二酮衍生物



式中符号表示如下意义:

X: 氮原子或 CH 所示基团;

R: 咪唑基或二低级烷基氨基;

R¹: (1) 卤原子、硝基、氰基、羧基、氨基、一或二低级烷基氨基、低级烷酰基、低级烷硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基甲酰基;
(2) 低级烷基或低级烷氧基, 这些基团可被卤原子、羧基或芳基取代;
(3) 可被低级烷氧基羰基或羧基取代的苯氧基;

R²: 羟基、低级烷氧基、氨基或一或二低级烷基氨基;

A: 可被取代的低级亚烷基或式-O-B-所示的基团;

B: 低级亚烷基

但排除 R 为咪唑基、R¹ 为氰基、A 为亚乙基且 R² 为羟基的情况
以及其互变异构体、其盐或其水合物、或其溶剂合物。

2. 按权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中

R 为咪唑基;

R¹ 为 (1) 卤原子、硝基、氰基、羧基、一或二低级烷基氨基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、或氨基甲酰基;

(2) 低级烷基或低级烷氧基, 这些基团可被羧基或芳基取代;

(3) 可被低级烷氧基羰基取代的苯氧基。

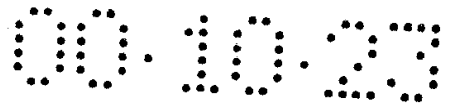
3. 按权利要求 2 所述的化合物或其盐, 其中

R 为 1-咪唑基; X 为 CH 所示的基团; R¹ 为卤原子、硝基、三氟甲基、氰基或苯甲氧基。

4. 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基]乙酸或其盐。

5. 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-三氟甲基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基]乙酸或其盐。

6. 2-[6-苯甲氧基-2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹



啉-1-基]乙酸或其盐。

7. 权利要求 1 所述的化合物或其制药学上允许的盐及制药学上允许的载体组成的医药组合物。

8. 如权利要求 7 所述的医药组合物，所述医药组合物为谷氨酸受体拮抗剂。

9. 如权利要求 7 或 8 所述的医药组合物，所述医药组合物为 NMDA-甘氨酸受体拮抗剂和/或 AMPA 受体拮抗剂。

10. 如权利要求 7 或 8 所述的医药组合物，所述医药组合物为红藻氨酸神经细胞毒性抑制剂。

11. 如权利要求 7 或 8 所述的医药组合物，所述医药组合物为抗缺血药。

12. 如权利要求 7 或 8 所述的医药组合物，所述医药组合物为精神药物。

说明书

1, 2, 3, 4-四氢喹啉二酮衍生物

5 技术领域

本发明涉及 1, 2, 3, 4-四氢喹啉二酮衍生物或其盐, 它们具有谷氨酸受体拮抗作用, 对非 NMDA 受体的 AMPA 受体具有高度亲和性, 对红藻氨酸的神经细胞毒性具有强的抑制作用, 具有抑制听原性惊厥的作用, 同时溶解度高。本发明还涉及以该 1, 2, 3, 4-四氢喹啉二酮衍生物或其盐为有效成分的红藻氨酸神经细胞毒性抑制剂。本发明进一步涉及该喹啉二酮衍生物或其盐与制药学上允许的载体组成的医药组合物。

技术背景

15 已知 L-谷氨酸、L-天冬氨酸等氨基酸是中枢神经系统的神经递质。这些兴奋性氨基酸积聚在细胞外, 持续过度刺激神经, 与亨廷顿舞蹈病、帕金森氏病、癫痫、Alzheimer 病、老年性痴呆, 及脑缺血、缺氧、低血糖状态后出现的神经变性或精神及运动功能不全等有关。

可调节这些兴奋性氨基酸的异常活性的药物被认为对神经变性 & 精神性疾病的治疗有用。

20 兴奋性氨基酸通过位于突触前或突触后的特异性受体谷氨酸受体而起作用。这样的受体现根据电生理学和神经化学的证据分为以下三类:

1) NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)受体

2) 非 NMDA 受体

a) AMPA[2-氨基-3-(3-羟基-5-甲基-4-异噁唑基)丙酸]受体

25 b) 红藻氨酸受体

3) 促代谢(metabotropic)谷氨酸受体

本发明化合物具有谷氨酸受体拮抗作用和红藻氨酸神经细胞毒性抑制作用, 作为抗缺血药和向精神药物是有用的。

30 L-谷氨酸和 L-天冬氨酸激活上述谷氨酸受体, 传递兴奋。一旦使 NMDA、AMPA、红藻氨酸过量作用于神经, 则引起神经损害。有人报道, NMDA 受体的选择性拮抗剂 2-氨基-5-磷酸基戊酸或 2-氨基-7-磷酸基庚酸在因 NMDA 作用而引起的神经损害及癫痫、脑缺血动物模型上是有效的(J. Pharmacology and Experimental Therapeutics 250, 100(1989); J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 240, 737(1987); Science, 226, 850(1984))。

35 据报道, NMDA 受体通过甘氨酸受体变构而起作用 (EJP, 126, 303(1986)),

甘氨酸受体拮抗剂 HA-966 同样在脑缺血实验动物模型上有效(美国神经科学会 1989).

据报道, AMPA 受体选择性拮抗剂 NBQX(6-硝基-7-氨磺酰苯并[f] 喹啉) 同样在脑缺血实验动物模型上有效(Science, 247, 571(1990)).

5 另一方面, 克隆化的非 NMDA 受体全部显示对红藻氨酸具有亲和力, 并提示其中对红藻氨酸亲和力低的受体(AMPA / 红藻氨酸受体)与脑梗塞等缺血时的神经细胞死亡有关(P. C. May and P. M. Robison, J. Neurochem., 60, 1171-1174(1993)). 此 AMPA / 红藻氨酸受体对 AMPA 是高亲和性的, 但 AMPA 和红藻氨酸结合的部位尚不明了. 然而, 有人报道, AMPA 与红藻氨酸对 AMPA / 红藻氨酸受体显示不同的电生理学反应. 在使用神经细胞培养系统的神经毒性试验中, AMPA 单独作用弱, 而红藻氨酸单独会引起显著的神经细胞死亡(P. C. May and P.M. Robison, J. Neurochem., 60, 1171-1174 (1993)). 因而, 缺血时因谷氨酸所致过度兴奋引起的神经细胞死亡有可能用在神经细胞培养系统中具有抑制红藻氨酸毒性作用的化合物加以有力的抑制.

15 关于具有 NMDA-甘氨酸受体拮抗作用和/或 AMPA 受体拮抗作用的二酮喹啉衍生物有若干报道(特开昭 63-83074 号、特开昭 63-258466 号、特开平 1-153680 号、特开平 2-48578 号、特开平 2-221263 号、特开平 2-221264 号、国际公开 WO92 / 07847 号及国际公开 WO93 / 08173 号).

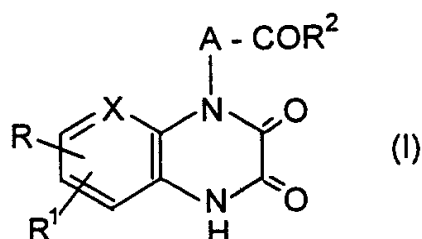
20 发明的揭示

本发明化合物如下所述是具有喹啉系谷氨酸受体拮抗作用、对非 NMDA 受体的 AMPA 受体有高亲和力、具有强的抑制红藻氨酸神经细胞毒性作用和抑制听原性惊厥的作用, 同时溶解度高的化合物.

25 即本发明者对二酮喹啉衍生物进行深入研究的结果, 发现二酮喹啉骨架的 1 或 4 位上有-A-COR²基的化合物具有优异的药理作用(抑制红藻氨酸的神经细胞毒性作用和抑制听原性惊厥的作用等), 同时该化合物具有高溶解性, 因而是有用的化合物, 从而完成了本发明.

本发明提供如下通式(I)所示的 1, 2, 3, 4-四氢喹啉二酮衍生物或 1, 2, 3, 4-四氢吡啶并[2, 3-b]吡嗪衍生物

30



(式中符号表示如下意义:

X: 氮原子或 CH 所示基团;

R: 咪唑基或二低级烷基氨基;

R¹: (1)卤原子、硝基、氰基、羧基、氨基、一或二低级烷基氨基、低级烷酰基、低级烷硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基甲酰基;

5 (2)低级烷基或低级烷氧基, 这些基团可被卤原子、羧基或芳基取代;

(3)可被低级烷氧基羰基或羧基取代的苯氧基;

R²: 羟基、低级烷氧基、氨基或一或二低级烷基氨基;

A: 可被取代的低级亚烷基或式-O-B-所示的基团;

B: 低级亚烷基

10 但排除 R 为咪唑基、R¹为氰基、A 为亚乙基且 R²为羟基的情况。)

及其互变异构体、其盐或其水合物、或其溶剂合物。本发明还提供以 1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉二酮衍生物或其制药学上允许的盐为有效成分的谷氨酸受体拮抗剂。具体地说, 提供具有 NMDA 甘氨酸受体拮抗作用和/或 AMPA 受体拮抗作用、或有抑制红藻氨酸神经细胞毒性作用的化合物, 且作为抗缺血药或精神药
15 物有用的化合物。进一步提供 1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉二酮衍生物或其盐与制药学上允许的载体组成的医药组合物。

以下对通式(I)所示的化合物进行详述。

本发明说明书的通式定义中, 除非特别限定, 术语“低级”表示碳原子数为 1-6 个的直链或支链碳链。

20 “低级烷基”具体地可列举如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1, 2-二甲基丙基、己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2, 3-二甲基丁基、3, 3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1, 1, 2-三甲基丙基、1,
25 2, 2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基等, 较好的为碳原子数为 1-3 个的烷基。

“一或二低级烷基氨基”表示 1-2 个上述低级烷基取代的氨基, 具体的可为甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基、戊基氨基、异戊基氨基、新戊基氨基、叔戊基氨基等一
30 低级烷基氨基, 二甲基氨基、乙基甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基、二丁基氨基、二异丁基氨基等二低级烷基氨基, 这些基团中较好的为氨基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基。

“低级烷酰基”可为甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基或己酰基等。

35 “低级烷硫基”表示上述硫基的氢原子被低级烷基取代的基团, 具体地可列举如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、

叔丁硫基、戊硫基、异戊硫基、新戊硫基、叔戊硫基、1-甲基丁硫基、2-甲基丁硫基、1,2-二甲基丙硫基、己硫基、异己硫基、1-甲基戊硫基、2-甲基戊硫基、3-甲基戊硫基、1,1-二甲基丁硫基、1,2-二甲基丁硫基、2,2-二甲基丁硫基、1,3-二甲基丁硫基、2,3-二甲基丁硫基、3,3-二甲基丁硫基、1-乙基丁硫基、2-乙基丁硫基、1,1,2-三甲基丙硫基、1,2,2-三甲基丙硫基、1-乙基-1-甲基丙硫基、1-乙基-2-甲基丙硫基等,较好的为碳原子数为1-3个的烷硫基。

“低级烷基亚磺酰基”具体地可列举如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、仲丁基亚磺酰基、叔丁基亚磺酰基、戊基亚磺酰基、异戊基亚磺酰基、新戊基亚磺酰基、叔戊基亚磺酰基、1-甲基丁基亚磺酰基、2-甲基丁基亚磺酰基、1,2-二甲基丙基亚磺酰基、己基亚磺酰基、异己基亚磺酰基、1-甲基戊基亚磺酰基、2-甲基戊基亚磺酰基、3-甲基戊基亚磺酰基、1,1-二甲基丁基亚磺酰基、1,2-二甲基丁基亚磺酰基、2,2-二甲基丁基亚磺酰基、1,3-二甲基丁基亚磺酰基、2,3-二甲基丁基亚磺酰基、3,3-二甲基丁基亚磺酰基、1-乙基丁基亚磺酰基、2-乙基丁基亚磺酰基、1,1,2-三甲基丙基亚磺酰基、1,2,2-三甲基丙基亚磺酰基、1-乙基-1-甲基丙基亚磺酰基、1-乙基-2-甲基丙基亚磺酰基等,较好的为碳原子数为1-3个的烷基亚磺酰基。

“低级烷基磺酰基”具体地可列举如甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、戊基磺酰基、异戊基磺酰基、新戊基磺酰基、叔戊基磺酰基、1-甲基丁基磺酰基、2-甲基丁基磺酰基、1,2-二甲基丙基磺酰基、己基磺酰基、异己基磺酰基、1-甲基戊基磺酰基、2-甲基戊基磺酰基、3-甲基戊基磺酰基、1,1-二甲基丁基磺酰基、1,2-二甲基丁基磺酰基、2,2-二甲基丁基磺酰基、1,3-二甲基丁基磺酰基、2,3-二甲基丁基磺酰基、3,3-二甲基丁基磺酰基、1-乙基丁基磺酰基、2-乙基丁基磺酰基、1,1,2-三甲基丙基磺酰基、1,2,2-三甲基丙基磺酰基、1-乙基-1-甲基丙基磺酰基、1-乙基-2-甲基丙基磺酰基等,较好的为碳原子数为1-3个的烷基磺酰基。

“低级烷氧基”可为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、叔戊氧基、新戊氧基、2-甲基丁氧基、1,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、己氧基等,这些基团中较好的为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基。

上述低级烷基或低级烷氧基也可在任意位置上被选自卤原子、羧基或芳基的一个以上取代基取代。

具体地可列举三卤代低级烷基、羧基低级烷基、羧基低级烷氧基或芳基低级烷氧基等,以三卤甲基、羧基甲氧基、苯甲氧基等为佳。且作为取代基的芳基上也可再被卤原子或羧基取代,这样的例子可举出羧基苯甲氧基等。

这里，卤原子为氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

“芳基”具体表示碳环芳基，如苯基、萘基、蒽基、菲基等。

5 A 或 B 中的“低级亚烷基”为碳原子数为 1-6 个的直链或支链亚烷基，具体地可列举亚甲基、1,2-亚乙基、1,3-亚丙基、甲基亚甲基、二甲基亚甲基、1-
10 甲基-1,2-亚乙基、2-甲基-1,2-亚乙基、四亚甲基、1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、3-甲基亚丙基、1-乙基亚乙基、2-乙基亚乙基、2,2-二甲基亚乙基、1,1-
二甲基亚乙基、乙基甲基亚甲基、1,5-亚戊基、1-甲基四亚乙基、2-甲基四亚
15 甲基、3-甲基四亚甲基、4-甲基四亚甲基、1,1-二甲基亚丙基、2,2-二甲基亚丙基、3,3-二甲基亚丙基、1,3-二甲基亚丙基、2,3-二甲基亚丙基、1,2-二甲
基亚丙基、1,1,2-三甲基亚乙基、二乙基亚乙基、六亚甲基、1-甲基五亚甲基、
1,1-二甲基四亚甲基、2,2-二甲基四亚甲基、1,3-二甲基四亚甲基、1,4-二甲
基四亚甲基等。

A 的“可取代的低级亚烷基”的取代基可为可被硝基取代的苯基，具体地
15 可为苯基、4-硝基苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基等，以 4-硝基苯基为佳。

R 所示基团中以咪唑基为佳，R¹ 所示基团以如下基团为佳：

(1) 卤原子、硝基、氰基、一或二低级烷基氨基、低级烷基亚磺酰基、低级
20 烷基磺酰基或氨基甲酰基；

(2) 低级烷基或低级烷氧基，这些基团可被羧基或芳基取代；

(3) 可被低级烷氧基羰基取代的苯氧基。

20 更好的为 R 为 1-咪唑基、X 为式 CH 所示基团、R¹ 为卤原子、硝基、三氟
甲基、氰基或苯甲氧基的化合物。

特别好的为如下化合物：

2-[2,3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]乙酸或
25 其盐；

2-[2,3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-6-三氟甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]乙
酸或其盐；

2-[6-苯甲氧基-2,3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]乙
酸或其盐。

30 本发明化合物(1)存在基于二酮喹啉骨架的互变异构体。根据基团的种类，
存在旋光异构体(旋光物、非对映异构体等)。本发明中包含这些异构体分离后的
产物或其混合物。

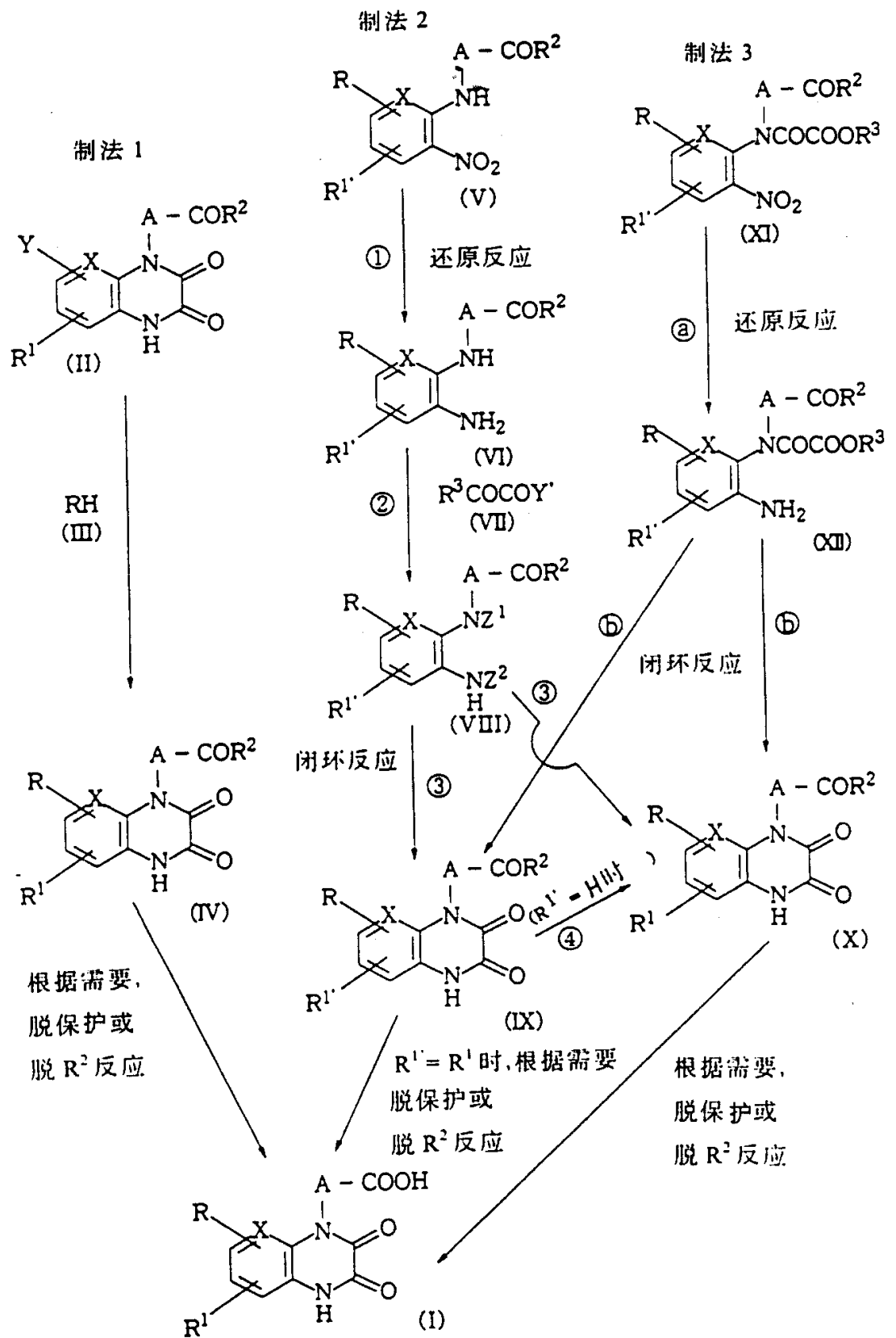
35 本发明化合物(I)与酸或碱形成盐。与酸形成的盐可列举与盐酸、氢溴酸、
氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等矿酸等无机酸形成的盐，与甲酸、乙酸、丙酸、
草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、
碳酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸、谷氨酸等有机酸的酸加成盐。

与碱形成的盐可列举与钠、钾、镁、钙、铝等的无机碱，与甲胺、乙胺、

乙醇胺等有机碱或与赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸等碱性氨基酸形成的盐及铵盐。
本发明化合物(I)还可进一步形成水合物、与乙醇等的溶剂合物及多晶型。

制备方法

本发明化合物可按如下反应式所示的方法进行制备。



(式中, X、A、R¹和 R²定义如上
 Y: 卤原子)

Y': 除氟原子外的卤原子

R^{1'}: 氢原子及上述 R¹ 所示基团

R³: 低级烷基

Z¹、Z²: 氢原子或式 R³COCO-所示基团

5 但 Z¹ 和 Z² 不同时为氢原子。)

上述反应式中, 卤原子可为氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

R² 为 OH 的化合物, 可将以羧基保护基保护的化合物用于反应中。

受保护的羧基及其等同物可列举如酯、酰胺或原酸酯等。还可列举"
10 Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., edited by W. T. Greene and D. G.
M. Wuts, Wiley Publishing Co., Chapter 5 (1990)"中所列举的衍生物。

制法 1

将卤化物(II)与反应相应量的咪唑(III)在-10℃-150℃(较好为 20℃-120℃)
的温度下, 在溶剂中或无溶剂情况下, 边搅拌边反应, 可得到本发明化合物(I)
或(IV)。

15 反应通常在二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、乙腈、丙酮与四氢呋
喃(THF)等溶剂中加热进行。为了促进反应, 也可添加氢氧化钠或氢氧化钾之类
碱或铜盐。

将化合物(IV)进行按常规方法的脱保护或脱 R² 反应, 可得到本发明化合物
(I)。

20 脱保护或脱 R² 反应除按上述 W. T. Greene 等所编的书中所述方法外, 也可
按常规方法进行。

例如采用水解方法。水解可以是在盐酸等存在下进行的酸水解, 在氢氧化
钠等碱存在下的碱皂化等。

制法 2

25 本发明化合物(I)或(IX)、(X)可用以下方法获得。

(1) 将硝基苯胺或硝基氨基吡啶(V)还原, 得到二胺化合物(VI)。

(2) 将二胺化合物(VI)与草酸醋酰卤(VII)反应, 得到酰胺化合物(VIII)及其混
合物。

30 (3) 将酰胺化合物(VIII)及其混合物进行闭环反应, 得到喹喔啉二酮化合物或
吡啶并吡嗪二酮化合物(IX)或(X)。

(4) 将喹喔啉二酮化合物或吡啶并吡嗪二酮化合物(IX)经公知的芳香族取
代反应得到取代的喹喔啉二酮化合物或吡啶并吡嗪二酮化合物(X)。

(5) 脱保护或脱 R² 反应按照制法 1 进行。

现将上述(1)-(4)代表性的方法叙述如下。

35 (1)的还原反应例如可按采用阮内镍、钯炭等的常规接触还原法, 或用铁粉
或锌粉等的金属还原法进行。

(2)的酰胺化反应,例如可将二胺化合物(VI)与反应相应量的草酸酯酰卤(VII)在氯仿、THF等溶剂中于-10℃-60℃(较好为0℃至室温)下进行。

为了促进反应,以添加三乙胺之类碱为宜。

5 (3)的闭环反应的例子是将酰胺化合物(VIII)及其混合物在上述溶剂中加热或在盐酸等酸催化剂存在下进行反应。

(4)化合物(IX)的 R^1 为氢原子时的芳香族取代反应例如将喹喔啉二酮化合物或吡啶并吡嗪二酮化合物(IX)在硫酸或乙酸酐-乙酸中或在硫酸-乙酸酐-乙酸中与硝酸或其盐反应的方法,或在四氢噻吩砜、乙腈等有机溶剂中与四氟硼酸硝鎓一起在0℃至加热下进行反应。

10 制法3

本发明化合物(I)、(IX)或(X)可用如下方法得到。

a) 将硝基酰苯胺化合物按上述制法2的(2)所述进行还原,得到氨基酰苯胺化合物(XII)。

15 b) 将氨基酰苯胺化合物(XII)按上述制法2的(3)所述进行闭环反应,得到喹喔啉二酮(IX)或(X)。为得到以下本发明化合物(I)的制法参照制法2。

R^1 为硝基的化合物可将例如 R^1 为氢原子的喹喔啉二酮化合物(IX)按制法2的(4)进行硝化反应而得到。

制法4

20 R^1 为氨基的化合物可将例如 R^1 为硝基的化合物按制法2的(2)进行还原反应而得到。又,制法2、制法3中的 R^1 ,可用受保护的氨基按常规方法的脱保护反应而得到。

25 R^1 为一或二低级烷基氨基的化合物可通过将 R^1 为氨基的化合物与卤代低级烷基化合物按制法1进行反应而得到。或通过将醛化合物(甲醛等)与胺化合物在溶剂中或在无溶剂时,较好的是在酸存在下,在制法2(1)的条件下进行反应而得到。

制法5

R^2 为氨基、一或二低级烷基氨基的化合物可将羧基化合物(I)进行常规的酰胺化反应而得到。

30 或者,通过酯化合物(IV)、(IX)或(X)与对应的胺或氨进行酯-酰胺交换反应而得到。

例如,可用例如亚硫酸氯形成酰氯,加上反应相应量的胺或氨,进行羧基化合物(I)的酰胺化反应。

酯-酰胺交换反应,例如可让酯化合物与浓氨水在-10℃至室温下进行。

制法6

35 A为亚烷基氧基的化合物(II)可将相应的羟基喹喔啉-2,3-二酮与相应的烷基化剂在碱的存在下进行反应而得到。反应通常可在DMF、DMSO、THF、

乙腈或丙酮等溶剂中进行。以使用碳酸钾、氢氧化钠等无机碱作为碱的方法为佳。

制法 7

5 R^1 为氨基甲酰基的化合物(I)可通过从相应的 R^1 为氰基的衍生物(I)在酸性条件或碱性条件下进行处理等常规方法而得到。例如,将氰基衍生物用盐酸、硫酸、甲酸等酸进行反应,或在过氧化氢和氢氧化钠水溶液等碱性条件下进行反应而得到。

这样制得的本发明化合物可以游离状态或其盐的形式进行分离、精制。

分离、精制可采用提取、浓缩、蒸馏、结晶化、过滤、重结晶、各种色谱法等通常的化学操作来进行。

10 本发明化合物对 AMPA 受体具有高亲和力,显示强的抑制红藻氨酸神经细胞毒性的作用,及对 DBA / 2 小鼠听原性惊厥的抑制作用。

因而,作为预防或治疗基于这些作用的亨廷顿舞蹈病、巴金森氏病、癫痫、Alzheimer 病、老年性痴呆等的精神药物,或脑缺血、缺氧、心跳骤停时的细胞死亡、低血糖和痉挛后的神经变性或精神及运动功能不全等症的抗缺血药物, 15 是特别有用的药剂。

试验方法

本发明化合物的 $[^3\text{H}]$ -AMPA 结合抑制作用、红藻氨酸神经细胞毒性抑制作用及听原性惊厥抑制作用可如下证实。

20 1) $[^3\text{H}]$ -AMPA 结合抑制作用的测定:

将含有约 45nM $[^3\text{H}]$ -AMPA[2-氨基-3-(3-羟基-5-甲基-4-异噁唑基)丙酸]和约 300mg 大鼠大脑膜标本和受试化合物的总量 0.5ml 的反应液在冰水中反应 45 分钟。与 AMPA 受体结合的 $[^3\text{H}]$ -AMPA 量的测定用过滤法进行。特异性结合量为总结合量中被 10 μ M 使君子氨酸取代的部分。测定对特异结合的结合抑制率, 25 进行受试化合物的评价。其结果显示出优异的作用,例如实施例 1 的化合物 K_i 值为 0.073 μ M, 实施例 9 的化合物为 0.093 μ M、实施例 19 的化合物为 0.070 μ M。

2)对红藻氨酸神经细胞毒性的抑制作用的测定:

30 用大鼠胎鼠海马神经细胞的原代培养株研究本发明化合物对红藻氨酸神经细胞毒性的抑制作用。

(1) 培养条件

从第 18-20 天胎大鼠的脑中切取海马,用木瓜蛋白酶和 DNA 酶 I 进行酶处理,将细胞分散。将细胞悬浮在含 10 % 血清的 MEM 中,以 4×10^5 个细胞 / cm^2 的浓度接种于预先用聚-L-赖氨酸处理过的 48 孔板上,24 小时后换无血清培养基。培养基更换以 2 次 / 周的频率进行。将培养 6 天以上的细胞供以下试验 35 用。

(2)抑制红藻氨酸的神经细胞毒性

神经细胞毒性用因细胞死亡而游离在培养液中的乳酸脱氢酶活性值表示。以暴露在含 300 μ M 红藻氨酸的无血清培养基中 24 小时的乳酸脱氢酶的活性值为对照。各化合物分别与 300 μ M 红藻氨酸同时对神经细胞作用 24 小时，评价各化合物对红藻氨酸引起的神经细胞死亡的抑制作用。

结果显示优异的效果，例如实施例 1 的化合物 IC_{50} 值为 0.8 μ M、实施例 9 的化合物为 0.96 μ M、实施例 19 的化合物为 0.48 μ M。

3)对 DBA / 2 小鼠听原性惊厥的抑制作用的测定

将出生后 21-28 天的雄性小鼠 10 只放在隔音箱内，受 12kHz、120dB 声音刺激 1 分钟或直至引起小鼠强直性惊厥。将受试化合物悬浮在 0.5% 甲基纤维素溶液中或溶于生理盐水中，在声音刺激 15 分钟前腹腔注射。以是否发生惊厥来评价药效，求出最小有效量 (MED)。

其结果，实施例 1 的化合物以 3mg/kg、实施例 9 的化合物以 10mg/kg、实施例 19 的化合物以 1mg/kg 的量抑制听原性惊厥。

4)溶解度的测定

缓冲液配制

在 0.1M 磷酸二氢钾水溶液中加入 0.1M 磷酸氢二钠水溶液，调节 pH5、6、7 和 8。

溶解度测定

将本发明化合物约 5mg 精密称量在 4 个玻璃离心试管中，每次分别加入 pH5、6、7、8 的磷酸缓冲液 0.1ml，充分振摇混合，将从下式得到的值作为溶解度。

$$\text{本发明化合物的溶解度(mg/ml)} = \frac{\text{本发明化合物的称量值(mg)}}{\text{溶解本发明化合物所用的磷酸缓冲液的体积(ml)}}$$

其结果如表 1 所示。实施例 9 的化合物在 pH6 时的溶解度为 4100 μ g/ml。因此，本发明化合物在中性及其附近也显示高溶解度。从而，本发明化合物作为片剂、胶囊剂等口服药或注射剂等非口服药，均容易配制，因而是极有用的化合物。

本发明化合物在临床给药中，也是在血中溶解度高或不易在脏器中析出的。

表 1

	pH5	pH6	pH7	pH8
实施例 1	2489(μ g/ml)	2621	3641	5130

含有一种或两种以上本发明化合物或其盐为有效成分的制剂，可用通常制剂用的载体或赋形剂、其它添加剂进行配制。

5 制剂用的载体和赋形剂固体或液体均可，例如乳糖、硬脂酸镁、淀粉、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、橄榄油、芝麻油、可可油、乙二醇和其它常用的物质。

按本发明所述的经口投与的固体组合物可用片剂、粉剂、颗粒剂等。这样的固体组合物中，一种或一种以上活性物质与至少一种惰性稀释剂混合，这些惰性稀释剂为例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸铝镁等。按常规方法，组合物也可含有惰性稀释剂以外的添加剂，如硬脂酸镁之类润滑剂和纤维素乙醇酸钙之类崩解剂、乳糖之类稳定剂、谷氨酸或天冬氨酸之类加溶剂或溶解辅助剂。片剂或丸剂根据需要也可用蔗糖、明胶、羟丙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素等胃溶性或肠溶性物质的膜包衣。

15 经口投与的液体组合物含有药剂学上允许的乳剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂和酞剂等，含有通常用的惰性稀释剂，如精制水、乙醇等。除惰性稀释剂外，此组合物也可含有加溶剂或溶解辅助剂、湿润剂、悬浮剂之类辅助剂、甜味剂、矫味剂、芳香剂、防腐剂等。

非经口投与的注射剂包含无菌的水性或非水性溶液剂、悬浮剂、乳剂。水性溶液剂、悬浮剂的稀释剂包括如注射用蒸馏水和生理盐水。非水溶性的溶液剂、悬浮剂的稀释剂为诸如丙二醇、聚乙二醇、橄榄油之类植物油、乙醇之类醇类、多乙氧基醚-80(商品名)等。这样的组合物也可进一步含有等渗剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、稳定剂(如乳糖)、加溶剂或溶解辅助剂之类添加剂。它们可通过除菌过滤器等过滤、掺入杀菌剂或辐照进行灭菌。它们也可制成25 无菌的固体组合物，使用前溶于无菌水或无菌注射用溶剂加以使用。

给药方式可以是以片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、粉剂、液剂等经口给药，或以静脉注射、肌肉注射等注射剂、栓剂、经皮给药等非经口给药中的任何一种方式。考虑症状、给药对象的年龄、性别等，根据个体情况，适当决定给药量，通常成人每人每天在1-1000mg，较好在50-200mg的范围内，从每天一次至分几次经口给药，或成人每人每天1mg-500mg的范围内，从每天一次至分几次静脉30 给药，或每天在1小时-24小时的范围内连续静脉给药。当然，如上所述，给药量因各种条件而变动，因此也有比上述给药量范围少的量即足够的情况。

实施例

35 下面用实施例对本发明作更详细的说明，但本发明并不限于这些实施例。实施例中使用的主要原料化合物的制造例也一并加以说明。

实施例 1

(1)在甘氨酸乙酯盐酸盐 13.96g、 THF 30ml、 三乙胺 10.11g、 DMF 30ml 的混合物中, 加入 2,4-二氟硝基苯 15.91g, 在氩气流下加热回流 3 小时. 冷却后
5 用乙酸乙酯稀释, 滤去析出的不溶物, 将滤液减压浓缩. 将所得的残渣溶于乙酸乙酯, 用水、饱和氯化钠水溶液依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩. 所得的残渣用乙醇重结晶, 得到 N-(2-硝基-5-氟苯基)甘氨酸乙酯 17.32g(71.5%).

质谱(m/z): 242 (M^+)

核磁共振谱($CDCl_3$, TMS 内标)

δ : 1.33(3H,t,J=6.5Hz), 4.04(2H,d,J=4.9Hz),
4.31(2H,q,J=6.5Hz), 6.34(1H,dd,J=2.4, 11.0Hz),
6.44(1H,m), 8.25(1H,dd,J=6.1, 9.7Hz),
8.55(1H,s)

(2)将 N-(2-硝基-5-氟苯基)甘氨酸乙酯 6.52g、 THF 100ml、 甲醇 50ml、
10 % 钯炭 500mg 的混合物在氢气下搅拌, 使硝基还原. 将反应混合物过滤, 滤
10 液减压浓缩. 在所得的残渣中加入氯仿 200ml, 三乙胺 7.54ml 使其溶解. 在氩气流下, 于冰冷却下, 边搅拌边在此混合物中滴入氯乙醛酸乙酯 7.35g 的氯仿溶液 30ml. 滴入后, 于室温下搅拌 1 小时后, 用氯仿稀释, 用水、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化铵水溶液、饱和氯化钠水溶液依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥,
15 减压浓缩. 在所得的残渣中加入乙醇 150ml、盐酸 1ml, 加热回流 1 小时. 冷却后, 滤取生成的结晶, 减压干燥, 得到 2-(7-氟-2,3-二氧化-1,2,3,4-四氢喹啶-1-基)乙酸乙酯 5.80g (80 %).

质谱(m/z): 266 (M^+)

核磁共振谱($DMSO-d_6$, TMS 内标)

δ : 1.22(3H,t,J=7.3Hz), 4.17(2H,q,J=7.3Hz),
4.95(2H,s), 7.70(1H,m),
7.22(1H,dd,J=5.4, 8.8Hz), 7.36(1H,dd,J=2.4, 11.2Hz),
12.20(1H,s)

(3)在 0 °C 以下的浓硫酸 15ml 中, 加入 2-(7-氟-2,3-二氧化-1,2,3,4-四氢喹
啶-1-基)乙酸乙酯 1.20g, 使其溶解. 在此混合物中边搅拌边滴入发烟硝酸($d = 1.52$)0.21ml, 在同样温度下搅拌 30 分钟. 将反应混合物倾入冰水中, 滤取析出
20 的结晶, 用水洗涤, 减压干燥, 得到 2-(7-氟-6-硝基-2,3-二氧化-1,2,3,4-四氢喹啶-1-基)乙酸乙酯 1.35g (96 %).

质谱(m/z): 312 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱($DMSO-d_6$, TMS 内标)

δ : 1.24(3H,t,J=7.3Hz), 4.18(2H,q,J=7.3Hz),

5.02(2H,s),

7.74(1H,d,J=13.5Hz),

7.95(1H,d,J=7.3Hz),

12.4(1H,s),

(4)将 2-(2, 3-二氧化-7-氟-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基)乙酸乙酯 928mg、咪唑 450mg、DMF10ml 的混合物于 120 °C 搅拌 6 小时。将反应混合物冷却后, 倾入冰水中, 滤取析出的结晶, 用水洗涤, 减压干燥。

5 将所得的化合物于室温下加入 1N 氢氧化钠水溶液 5ml 中, 搅拌 15 分钟, 将酯水解。反应混合物用 1N 盐酸调节 pH 至约 3.5, 滤取析出的结晶, 用水洗涤, 减压干燥, 得到 2-[2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基]乙酸·一盐酸盐·1.2 分子水合物 473mg(40 %)。

熔点: 225 °C (分解)

元素分析 (C₁₃H₉N₅O₆ · HCl · 1.2H₂O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
计算值	40.11	3.21	17.99	9.11
实验值	40.01	3.11	17.86	9.02

质谱(m/z): 332(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 4.89(2H,s),

7.88(1H,s)

8.01(1H,s),

8.08(1H,s)

8.28(1H,s),

9.43(1H,s),

12.89(1H,s),

13.1-14.2(1H,bs)

实施例 2

10 (1)用与实施例 1(1)同样的方法, 用 β-丙氨酸甲酯盐酸盐 10.5g、THF 20ml、三乙胺 7.58g、DMF 20ml、2, 4-二氟硝基苯 12.0g, 得到 3-(5-氟-2-硝基苯基氨基)丙酸甲酯 14.58g(80 %)。

质谱(m/z): 242(M⁺)

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 2.73(2H,t,J=6.6Hz),

3.61(2H,t,J=6.6Hz),

3.74(3H,s),

6.36-6.42(1H,m),

6.52(1H,dd,J=2.9, 11.7Hz),

8.22(1H,dd,J=5.9, 9.3Hz),

8.34(1H,s)

(2)用与实施例 1(2)同样的方法, 用 3-(5-氟-2-硝基苯基氨基)丙酸甲酯 6.19g, 得到 3-(2, 3-二氧化-7-氟-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基)丙酸乙酯 5.84g (55 %)。

质谱(m/z): 280(M⁺)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.27(3H,t,J=6.8Hz),

2.79(2H,t,J=7.6Hz),

4.18(2H,q,J=6.8Hz), 4.45(2H,t,J=7.6Hz),
6.94-6.99(1H,m), 7.07(1H,dd,J=2.4, 9.7Hz),
7.30(1H,dd,J=4.5, 9.7Hz), 11.23(1H,s)

(3)用与实施例 1(3)同样的方法, 用 3-(2, 3-二氧化-7-氟-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基)丙酸乙酯 1.50g, 得到 3-(2, 3-二氧化-7-氟-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基)丙酸乙酯 1.58g(91 %).

质谱(m/z): 326(M⁺ + 1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.21(3H,t,J=7.1Hz), 2.67(2H,t,J=7.3Hz),
4.08(2H,q,J=7.1Hz), 4.32(2H,t,J=13.3Hz),
7.78(1H,d,J=13.8Hz), 7.89(1H,d,J=7.3Hz),
12.3(1H,s)

5 (4)用与实施例 1(4)同样的方法, 用 3-(7-氟-6-硝基-2, 3-二氧化-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基)丙酸乙酯 1.20g、咪唑 502mg、DMF 10ml, 得到 3-[2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基]丙酸·一盐酸盐·一水合物 704mg(48 %).

熔点: 281-282 °C(分解)

元素分析 (C₁₄H₁₁N₅O₆ · HCl · H₂O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
计算值	42.07	3.53	17.52	8.87
实验值	41.98	3.78	17.63	8.65

质谱(m/z): 346(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 2.65(2H,t,J=7.8Hz), 4.29(2H,t,J=7.8Hz),
7.91(1H,s), 8.05(1H,s),
8.07(1H,s), 8.25(1H,s),
9.57(1H,s), 12.72(1H,s)
12.1-13.2(1H,bs)

实施例 3

10 (1)用与实施例 1(1)同样的方法, 用 γ-氨基丁酸乙酯盐酸盐 9.55g、THF 20ml、三乙胺 6.73g、DMF 10ml、2, 4-二氟硝基苯 9.45g, 得到 4-(5-氟-2-硝基苯基氨基)丁酸乙酯 9.72g(61 %).

质谱(m/z): 270(M⁺)

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.28(3H,t,J=7.0Hz), 2.02-2.08(2H,m),

2.47(2H,q,J=7.1Hz), 3.35(2H,t,J=7.0Hz),
 4.17(2H,6.0Hz), 6.35-6.41(1H,m),
 6.52(1H,dd,J=2.4, 11.6Hz), 8.21(1H,dd,J=5.1, 9.2Hz),

(2)用与实施例 1(2)同样的方法, 用 4-(5-氟-2-硝基苯基氨基)丁酸乙酯 6.43g, 得到 4-(2, 3-二氧化-7-氟-1, 2, 3,4-四氢喹喔啉-1-基)丁酸乙酯 5.93g(85 %).

质谱(m/z): 294(M⁺)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.28(3H,t,J=7.4Hz), 2.04-2.10(2H,m),
 2.52(2H,t,J=6.7Hz), 4.18-4.26(2H,m),
 6.93-6.98(1H,m), 7.26-7.35(2H,m),
 11.59(1H,s)

(3)用与实施例 1(3)同样的方法, 用 4-(2, 3-二氧化-7-氟-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基)丁酸乙酯 2.64g, 得到 4-(2, 3-二氧化-7-氟-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基)丁酸乙酯 2.81g(92 %).

质谱(m/z): 340(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.29(3H,t,J=7.3Hz), 1.98-2.05(2H,m),
 2.52(2H,t,J=6.7Hz), 4.15-4.24(4H,m),
 7.56(1H,d,J=12.9Hz), 8.03(1H,d,J=6.7Hz),

(4)用与实施例 1(4)同样的方法, 用 4-(7-氟-6-硝基-2, 3-二氧化-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基)丁酸乙酯 1.50g、咪唑 632mg、DMF 10ml, 得到 4-[2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]丁酸·一盐酸盐·0.1 分子水合物 1.42g(80 %).

熔点: >300 °C

元素分析 (C₁₅H₁₃N₅O₆ · HCl · 0.1H₂O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
计算值	45.32	3.60	17.62	8.92
实验值	45.20	3.68	17.57	8.96

质谱(m/z): 360(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.86(dt,J=6.8, 7.4Hz), 2.38(2H,t,J=6.8Hz),
 4.12(2H,t,J=7.4Hz), 7.92(1H,s)
 8.02(1H,s), 8.07(1H,s),
 8.25(1H,s), 9.56(1H,s)
 12.70(1H,s) 11.8-12.6(1H,bs),

实施例 4

用与实施例 1 同样的方法得到实施例 4 的化合物。

(1)用甘氨酸乙酯盐酸盐 9.25g、2,5-二氟硝基苯 10.55g(66.3mmol)、THF 35ml、三乙胺 9.29ml、DMF 5ml,得到 N-(4-氟-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 7.59g(47%)。

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.32(3H,t,J=7.4Hz), 4.08(2H,d,J=5.5Hz),
4.29(2H,q,J=7.4Hz), 6.68(1H,dd,J=4.3, 9.1Hz),
7.24-7.29(1H,m), 7.92(1H,dd,J=3.0, 9.1Hz),
8.27(1H,bs),

(2)将 N-(4-氟-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 7.41g(30.6 mmol)、THF 120ml、10% 钯炭 0.5g 的混合物在常温常压氢气下搅拌。反应后,滤去催化剂,在滤液中加入 THF 150ml、三乙胺 19.5ml,用冰冷却,滴入氯乙醛酸乙酯 19g、THF 20ml 的混合物,搅拌。升温至室温,搅拌一夜。滤去生成的结晶,滤液减压浓缩,在残渣中加入乙醇 150ml、浓盐酸 1.5ml,加热回流 4 小时。冷却后,滤取析出的结晶,用乙醇洗涤,减压干燥,得到 6.77g (83%)的 2-(2,3-二氧代-6-氟-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基)乙酸乙酯。

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.22(3H,t,J=7.3Hz), 4.17(2H,q,J=7.3Hz),
4.97(2H,s) 7.00(1H,dd,J=3.0, 9.2Hz),
7.02-7.06(1H,m), 7.35(1H,dd,J=4.9, 9.2Hz),
12.25(1H,s)

(3)用 2-(2,3-二氧代-6-氟-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基)乙酸乙酯 2.45g (9.21 mmol)、浓硫酸 15ml、发烟硝酸 0.5ml,得到 2.74g(96%)的 2-(2,3-二氧代-6-氟-7-硝基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基)乙酸乙酯。

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.23(3H,t,J=6.7Hz), 4.19(2H,q,J=6.7Hz),
5.05(1H,s), 7.19(1H,d,J=11.6Hz),
8.10(1H,d,J=6.7Hz), 12.68(1H,s)

(4)用 2-(2,3-二氧代-6-氟-7-硝基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基)乙酸乙酯 2.02g、咪唑 1.33g、DMF 15ml,得到 2.24g (96%)的 2-[2,3-二氧代-6-(1H-咪唑-1-基)-7-硝基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯。

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.25(3H,t,J=7.3Hz), 4.21(2H,q,J=7.3Hz),
5.09(1H,s) 7.11(1H,s)
7.26(1H,s), 7.45(1H,s),

7.93(1H,s),

8.21(1H,s)

12.3-13.0(1H,bs)

(5)用 2-[2, 3-二氧化-6-(1H-咪唑-1-基)-7-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 2.09 g (5.80 mmol)、1N 氢氧化钠水溶液 10ml, 得到 1.88 g (84%)的 2-[2, 3-二氧化-6-(1H-咪唑-1-基)-7-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸·一盐酸盐·一水合物。

熔点: 217~218 °C

元素分析 (C₁₃H₉N₅O₆ · HCl · H₂O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
计算值	40.48	3.14	18.16	9.19
实验值	40.17	3.04	18.08	9.20

5

实施例 5

(1)将 2-[2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 1.30 g、THF 80ml、甲醇 20ml、10% 钯炭 600mg 的混合物在氢气下搅拌 36 小时。将反应混合物过滤、滤液减压浓缩, 得到 2-[6-氨基-2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 1.02g (86%)。

10

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.14-1.22(3H,m),	4.09-4.18(2H,m),
4.88(2H,s),	5.05(2H,s),
6.71(1H,s),	7.11(1H,s),
7.16(1H,s),	7.30(1H,s)
7.74(1H,s),	12.11(1H,s)

(2)将 2-[6-氨基-2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 150mg 在室温下加至 1N 氢氧化钠水溶液 1.5ml 中, 搅拌 2 小时。将反应混合物用 1N 盐酸调节至约 pH 6, 滤取析出的结晶, 用水洗涤, 减压干燥, 得到 2-[6-氨基-2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸·1.7 分子水合物 112mg (74%)。

15

熔点: >300 °C

质谱(m/z): 302(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 4.78(2H,s),	5.04(2H,br),
6.71(1H,s),	7.11(2H,s),
7.29(1H,s),	7.73(1H,s),
12.09(1H,s)	

实施例 6

将 2-[2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 100mg 于 -5 °C 下加入氨水 6ml 中, 于 0 °C 搅拌 3 小时后, 减压浓缩, 用水洗涤, 减压干燥, 得到 2-[2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酰胺 · 0.5 分子氨 · 1.3 分子水合物 90mg (89%).

熔点: 245 °C (分解)

质谱(m/z): 331(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 4.77(2H,s), 6.3-6.9(1H,br),
7.07(1H,s), 7.22-7.33(2H,m),
7.36(1H,s), 7.64(1H,s),
7.80-7.87(2H,m)

实施例 7

将 2-[6-氨基-2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 465mg、甲醛水溶液(formalin)160mg、水 30ml、1N 盐酸 3ml、10 % 钯炭 100mg 的混合物在氢气下搅拌 8 小时后, 过滤, 将滤液减压浓缩, 将所得的残渣在室温下加至 1N 氢氧化钠水溶液 4ml 中, 搅拌 1 小时, 将反应混合物用 1N 盐酸调节至约 pH 6, 滤取析出的结晶, 用水洗涤, 减压干燥后, 用 HP 20 柱精制, 得到 2-[2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-6-甲基氨基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸 · 一盐酸盐 · 1.45 分子水合物 33mg (6 %).

熔点: >300 °C

质谱(m/z): 316(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 2.65(3H,s), 4.74(2H,s),
5.58(1H,br), 6.57(1H,s),
7.51(1H,s), 7.78(1H,s),
7.84(1H,s) 9.24(1H,s)
12.18(1H,s) 13.0-13.1(1H,br)

15

实施例 8

用与实施例 7 同样的方法, 将 2-[6-氨基-2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 0.93g、甲醛水溶液 0.92g、水 50ml、1N 盐酸 5ml、10 % 钯炭 600mg, 得到 2-[6-二甲基氨基-2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸 · 0.7 分子水合物 395mg (44 %).

20

熔点: >300 °C

质谱(m/z): 329(M⁺)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 2.40(6H,s),	4.87(2H,s),
6.97(1H,s)	7.10(1H,s),
7.31(1H,s),	7.42(1H,s),
7.88(1H,s),	12.14(1H,s),

实施例 9

5 在甘氨酸叔丁酯盐酸盐 4.84g (29 mmol)、 THF 20ml、三乙胺 4.1ml、 DMF 3ml 的混合物中, 于搅拌下滴加 2,4-二氟-5-三氟甲基硝基苯 6.57g、 THF 5ml 的混合物. 搅拌 3 小时后, 加入乙酸乙酯 50ml, 过滤. 滤液减压浓缩, 加乙酸乙酯、加水提取. 有机层用水、 1% 碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩. 残渣用硅胶柱层析(洗脱溶剂: 己烷: 乙酸乙酯 = 10 : 1.5)精制, 得到 9.54g (98%)的 N-(5-氟-2-硝基-4-三氟甲基苯基)甘氨酸叔丁酯.

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.54(9H,s),	3.98(2H,d,J=4.9Hz),
6.46(1H,d,J=12.7Hz),	8.54(1H,d,J=7.8Hz),
8.76(1H,bs)	

10 (2)将 N-(5-氟-2-硝基-4-三氟甲基苯基)甘氨酸叔丁酯 9.36g (27.7 mmol)、咪唑 7.54g、 DMF 30ml 的混合物在 60 °C 油浴上搅拌 2 小时. 冷却后减压浓缩, 残渣倾入水中, 滤取析出的化合物, 用水、乙醚依次洗涤, 减压干燥, 得到 8.95g (84%)的 N-[5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基-4-三氟甲基苯基]甘氨酸叔丁酯.

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.52(9H,s),	4.02(2H,d,J=4.9Hz),
6.67(1H,s)	7.14(1H,s),
7.21(1H,s),	7.64(1H,s),
8.66(1H,s),	8.76(1H,bs)

15 (3)将 N-[5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基-4-三氟甲基苯基]甘氨酸叔丁酯 3.08 (7.98 mmol)、 THF 100ml、 甲醇 50ml、 10% 钯炭 350mg 的混合物在常压室温下、在氢气下搅拌. 反应后, 滤去钯炭, 将滤液减压浓缩, 在所得的残渣中加入氯仿 150ml、三乙胺 2.46ml, 在冰冷却和搅拌下, 滴加氯乙醛酸乙酯 2.29g (16.7 mmol)和氯仿 20ml 的混合物. 滴加后升温至室温, 搅拌一夜后, 加入 200ml 氯仿, 用水、饱和氯化钠水溶液依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩. 在所得的残渣
20 中加入乙醇 100ml、 1N 盐酸 2ml, 加热回流 10 小时. 冷却后减压浓缩, 在残渣中加入三氟乙酸 15ml, 室温下搅拌 6 小时. 将反应混合物减压浓缩, 用 1N 氢氧

化钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液将酸碱度调节为 pH7 . 所得的溶液用 HP-20(三菱化成, 洗脱溶剂: 水-甲醇)精制. 所得的粗精制物用 1N 盐酸重结晶, 得到 1.31g (40%) 的 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-三氟甲基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基]乙酸·一盐酸盐·一水合物.

熔点: 226-227 °C

质谱(m/z): 354(M⁺)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 4.86(1H,s),	7.89(1H,s),
7.91(1H,d,J=1.5Hz),	8.04(1H,s),
8.13(1H,s),	9.54(1H,s),
12.89(1H,s),	12.5-14.0(1H,bs)

5 用与实施例 9 同样的方法, 得到实施例 10-12 的化合物.

实施例 10

(1)用甘氨酸叔丁酯盐酸盐 2.50g、 THF 20ml、 DMF 5ml、三乙胺 2.08ml、 2, 4-二氟-5-硝基乙酰苯 3.0g, 得到 4.01g (86%) 的 N-(4-乙酰基-5-氟-2-硝基苯基)甘氨酸叔丁酯.

10

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.53(9H,s),	2.58(3H,d,J=4.3Hz),
3.98(2H,d,J=4.9Hz),	6.34(1H,d,J=12.9Hz),
8.90(1H,d,J=8.2Hz),	10.7(1H,bs)

(2)用 N-(4-乙酰基-5-氟-2-硝基苯基)甘氨酸叔丁酯 3.77g (12.1 mmol)、咪唑 3.28g、 DMF15ml, 得到 3.80g (87%) 的 N-[4-乙酰基-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸叔丁酯.

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.53(9H,s),	2.14(3H,s),
4.02(2H,d,J=5.1Hz),	6.57(1H,s),
7.09(1H,s),	7.25(1H,s),
7.63(1H,s),	8.74(1H,s)
8.76(1H.bs)	

15

(3)用 N-[4-乙酰基-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸叔丁酯 3.63g、 THF 120ml、 10 % 钯炭 360mg 进行还原, 用三乙胺 7.1ml、氯乙醛酸乙酯 6.89g, 得到 1.32g (37%) 的 2-[6-乙酰基-2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基]乙酸·一水合物.

熔点: 225-226 °C (分解)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 2.40(3H,s), 4.90(2H,s),
7.73(1H,s), 7.81(1H,s),
7.84(1H,s), 7.99(1H,s),
9.16(1H,s), 12.70(1H,s),
12.9-14.3(1H,bs)

实施例 11

用 2-(2,4-二氟-5-硝基苯氧基)乙酸乙酯 5.60g (21.4mmol)、甘氨酸叔丁酯盐
5 酸盐 3.59g、THF 40ml、DMF 10ml、三乙胺 3ml, 得到 2.27g (28%) 的 2-(4-叔丁氧基羰基甲基氨基-2-氟-5-硝基苯氧基)乙酸乙酯。

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ : 1.31(3H,t,J=6.8Hz), 1.52(9H,s),
3.94(2H,d,J=5.4Hz), 4.28(2H,q,J=6.8Hz),
4.64(2H,s), 6.45(1H,d,J=12.7Hz),
7.83(1H,d,J=8.8Hz), 8.42(1H,s)

用 2-(4-叔丁氧基羰基甲基氨基-2-氟-5-硝基苯氧基)乙酸乙酯 2.13g
(5.73mmol)、咪唑 1.56g、DMF 15ml, 得到 1.88g (78%) 的 2-[4-叔丁氧基羰基
甲基氨基-2-(1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基]乙酸乙酯。

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ : 1.31(3H,t,J=8.7Hz), 1.52(9H,s),
3.98(2H,d,J=5.4Hz), 4.27(1H,q,J=8.7Hz),
4.66(2H,s), 6.65(1H,s),
7.20(1H,s), 7.39(1H,s),
7.83(1H,s), 8.01(1H,s),
8.37(1H,bs)

10 用 2-[4-叔丁氧基羰基甲基氨基-2-(1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基]乙酸乙酯
1.75g (4.71 mmol)、THF 100ml、10% 钯炭 0.3g 进行还原, 用三乙胺 3.3ml、
氯乙醛酸乙酯 3.22g, 得到 1.03g (53%) 的 2-[6-羧基甲氧基-2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]乙酸。

熔点: >300 °C (分解)

质谱(m/z): 360(M⁺)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 4.81(2H,s), 4.88(2H,s),
7.09(1H,s), 7.81(1H,s),
7.89(1H,s), 8.02(1H,s),
9.45(1H,s), 12.40(1H,s),

12.5-14.2(1H,bs)

实施例 12

(1)用甘氨酸叔丁酯盐酸盐 3.63g、 THF 25ml、三乙胺 3.03ml、 DMF 5ml、
2, 4-二氟-5-硝基苯甲酸乙酯 5.0g (21.6 mmol), 得到 N-(4-乙氧基羰基-5-氟-2-硝
5 基苯基)甘氨酸叔丁酯 6.41g (87%) .

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.39(3H,t,J=8.3Hz), 1.53(9H,s),
3.98(2H,d,J=4.9Hz), 4.37(2H,q,J=8.3Hz),
6.36(1H,d,J=12.7Hz), 8.74(1H,bs)
8.88(1H,d,J=8.7Hz)

(2)用 N-(4-乙氧基羰基-5-氟-2-硝基苯基)甘氨酸叔丁酯 6.35g (18.5mmol) 、
咪唑 5.05g、 DMF 20ml, 得到 N-[4-乙氧基羰基-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]
甘氨酸叔丁酯 7.01g (97%).

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.18(3H,t,J=7.3Hz), 1.52(9H,s),
4.01(2H,d,J=5.4Hz), 4.19(2H,q,J=7.3Hz),
6.58(1H,s), 7.07(1H,s)
7.19(1H,s), 7.60(1H,s),
8.75(1H,bs) 8.96(1H,s)

(3)将 N-[4-乙氧基羰基-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸叔丁酯 6.84g
10 (17.5 mmol)、 THF 150ml、 10 % 钨炭 0.5g 的混合物在室温下、 在常压氢气下
搅拌. 反应后, 滤去催化剂, 在滤液中加入三乙胺 12.3ml, 用冰冷却, 边搅拌边
滴入氯乙醛酸乙酯 11.96g、 THF 20ml 的混合物. 升温至室温, 搅拌 2 小时后,
滤去析出的结晶, 将滤液减压浓缩. 在残渣中加入乙醇 100ml, 加热回流 3 小
15 时. 冷却后滤取结晶, 用乙醇、 乙醚依次洗涤, 减压干燥. 在所得的化合物中加
入三氟乙酸 30ml, 室温下搅拌过夜. 将反应混合物减压浓缩, 所得的残渣用 10N
氢氧化钠水溶液、 1N 氢氧化钠水溶液调节 pH 为 9-10, 搅拌过夜. 在反应混合
物中加浓盐酸、 1N 盐酸调节 pH2-3, 滤取析出的结晶. 所得的化合物用 1N 盐
酸重结晶, 得到 3.65g (63%) 的 2-[6-羧基-2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3,
4-四氢喹啉-1-基]乙酸 · 0.15 分子盐酸盐 · 1.5 分子水合物.

熔点: >300 °C

质谱(m/z): 330(M⁺)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 4.92(2H,s), 7.18(1H,s),
7.43(1H,s), 7.56(1H,s),

7.83(1H,s),
12.48(1H,s),

8.08(1H,s),

实施例 13

5 (1) 在 2,4-二氟-5-硝基苜睛 6.86g、三乙胺 22.67g、DMF 40ml、TTF 40ml 的混合物中,于冰冷却下加入甘氨酸乙酯盐酸盐 5.20g,在同样温度下搅拌 4 小时。加水,将反应混合物用氯仿提取,提取液用水、饱和食盐水依次洗涤后,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。所得的残渣用硅胶柱层析(洗脱液:己烷:乙酸乙酯 = 80:20)精制,得到 N-(4-氟基-5-氟-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 4.85g (49%)。

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.22-1.48(3H,m), 4.08(2H,d,J=5.3Hz),
4.19-4.50(2H,m), 6.46(1H,d,J=11.3Hz),
8.57(1H,d,J=6.7Hz), 8.80-9.05(1H.br),

10 (2) 将 N-(4-氟基-5-氟-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 2.50g、咪唑 0.67g、吡啶 7.40g、DMSO 40ml 的混合物于 80℃ 搅拌 4 小时。加水,反应混合物用氯仿提取,提取液用水、饱和食盐水依次洗涤后,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。所得的残渣用硅胶柱层析(洗脱液:氯仿:甲醇 = 95:5)精制,得到 N-[4-氟基-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 2.82g (92%)。

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.15-1.26(3H,m), 4.10-4.21(2H,m),
4.45(2H,d,J=5.5Hz), 7.15-7.22(2H,m),
7.68-7.73(1H,m), 8.17(1H,s),
8.75(1H,s), 8.85-8.94(1H,m)

15 (3) 将 N-[4-氟基-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 2.00g、THF 40 ml、甲醇 8ml、10% 钯炭 200mg 的混合物在氢气下搅拌使硝基还原。将反应混合物过滤,滤液减压浓缩。所得的残渣中加入氯仿 50ml、三乙胺 4.43ml,于冰冷却下滴加氯乙醛酸乙酯 1.69ml。室温下搅拌 20 小时后,用氯仿稀释,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。在所得的残渣中加入乙醇 60ml、浓盐酸 0.5ml,加热回流 3 小时,冷却后,滤取生成的结晶,减压干燥,得到 2-[6-氟基-2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]乙酸乙酯 1.07g (50%)。

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.15-1.25(3H,m), 4.10-4.20(2H,m),
4.99(2H,s), 7.84(1H,s),
7.90(1H,s), 8.04(1H,s),

8.16(1H,s),

9.47(1H,s),

12.83(1H,s)

(4)将 2-[6-氰基-2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基]乙酸乙酯 672mg 于室温下加至 1N 氢氧化钠水溶液 6ml 中, 搅拌 1 小时, 将酯水解. 反应混合物用 1N 盐酸调节至 pH 约 1, 滤取析出的结晶, 用水洗涤, 减压干燥, 得到 2-[6-氰基-2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基]乙酸

5 酸· 1.7 分子水合物 417mg (62 %).

熔点: 283-285 °C (分解)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 4.95(2H,s),

7.17(1H,s),

7.62(2H,s),

7.74(1H,s),

8.06(1H,s),

12.54(1H,s),

13.2 - 13.4(1H,br)

以下按与实施例 13 同样的方法, 得到实施例 14-20 的化合物.

实施例 14

10 (1)用 2, 4-二氟-5-硝基甲苯 3.00g、三乙胺 8.77g、DMF 40ml、THF40ml、甘氨酸乙酯盐酸盐 2.42g, 得到 N-(5-氟-4-甲基-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 2.70g (61%).

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.29-1.36(3H,m),

2.20(3H,s),

4.03(2H,d,J=5.5Hz),

4.24-4.34(2H,m),

6.32(1H,d,J=11.6Hz),

8.10(1H,d,J=7.9Hz),

8.39(1H,br)

(2)用 N-(5-氟-4-甲基-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 1.00g、咪唑 266mg、吡啶 10ml, 得到 N-[5-(1H-咪唑-1-基)-4-甲基-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 470mg (39%).

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.26-1.36(3H,m),

2.15(3H,s),

4.05(2H,d,J=5.5Hz),

4.23-4.33(2H,m),

6.55(1H,s),

7.09(1H,s),

7.24(1H,s)

7.63(1H,s),

8.20(1H,s),

8.32(1H,br)

15 (3)用 N-[5-(1H-咪唑-1-基)-4-甲基-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 467mg, 得到 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-甲基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基]乙酸乙酯 221mg (44%).

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 1.21(3H,t,J=7.3Hz), 2.17(3H,s),
4.10-4.19(2H,m), 7.25(1H,s),
7.70(1H,s), 7.89(1H,s),
7.98(1H,s), 12.45(1H,s)

(4)用 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-甲基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 218mg, 得到 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-甲基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸·一盐酸盐·0.4 分子水合物 180mg (79 %).

熔点: >300 °C

质谱(m/z): 301(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 2.17(3H,s), 4.83(2H,s),
7.25(1H,s), 7.72(1H,s),
7.90(1H,s), 7.99(1H,s),
9.34(1H,s), 12.46(1H,s),
13.1-13.3(1H,br)

5 实施例 15

(1)用 2, 4, 5-三氟硝基苯 2.00g、三乙胺 3.43g、DMF 25ml、THF 25ml、甘氨酸乙酯盐酸盐 1.58g, 得到 N-(4, 5-二氟-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 0.59g (20%).

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ : 1.20-1.45(3H,m), 4.03(2H,d,J=5.3Hz),
4.15-4.47(2H,m), 6.48(1H,dd,J=12.2, 6.6Hz),
8.10(1H,dd,J=10.6, 8.4Hz), 8.3-8.6(1H,br),

10 (2)用 N-(4, 5-二氟-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 0.59g、咪唑 155mg、吡啶 1.80g、DMSO 10ml, 得到 N-[4-氟-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 0.41g (59%).

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ : 1.20-1.46(3H,m), 4.03-4.48(4H,m),
6.66(1H,d,J=6.1Hz), 7.20-7.40(2H,m),
7.90(1H,br), 8.10-8.60(2H,m),

15 (3)用 N-[4-氟-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 406mg, 得到 2-[2, 3-二氧代-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 154mg (35%).

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 1.16-1.29(3H,m), 4.12-4.22(2H,m),

4.98(2H,s), 7.33(1H,d,J=10.8Hz),
7.81-7.96(2H,m), 8.06(1H,s),
9.36(1H,s), 12.58(1H,s)

(4)用 2-[2, 3-二氧化-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 152mg, 得到 2-[2, 3-二氧化-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸·一水合物 90mg(61 %).

熔点: >300 °C

质谱(m/z): 305(M⁺ + 1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 4.93(2H,s), 7.13(1H,s),
7.21(1H,d,J=10.4Hz), 7.55(1H,s),
7.65(1H,d,J=6.7Hz), 8.01(1H,s),
12.36(1H,s), 13.0-13.2(1H,br)

5 实施例 16

(1)用 5-氯-2, 4-二氟硝基苯 6.32g, 三乙胺 9.91g, DMF 60ml, THF60ml, 甘氨酸乙酯盐酸盐 4.56g, 得到 N-(4-氯-5-氟-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 0.66g (7%).

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.16-1.47(3H,m), 4.04(2H,d,J=5.3Hz),
4.16-4.45(2H,m), 6.47(1H,d,J=11.1Hz),
8.25-8.67(2H,m)

10 (2)用 N-(4-氯-5-氟-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 0.66g, 咪唑 162mg, 吡啶 4ml, 得到 N-[4-氯-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 0.44g (57%).

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.16-1.44(3H,m), 4.07(2H,d,J=5.2Hz),
4.16-4.48(2H,m), 6.65(1H,s),
7.15-7.37(2H,m), 7.76(1H,s),
8.35-8.63(2H,m)

(3)用 N-[4-氯-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 442mg, 得到 2-[6-氯-2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 235mg (50%).

15 核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.17-1.24(3H,m), 4.12-4.20(2H,m),
4.93(2H,s), 7.48(1H,s),
7.81(1H,s), 7.91-7.98(2H,m),

9.23(1H,s),

12.54(1H,s)

(4)用 2-[6-氯-2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基]乙酸乙酯 225mg, 得到 2-[6-氯-2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基]乙酸·0.7 分子水合物 163mg (79 %).

熔点: 295-298 °C

质谱(m/z): 321(M⁺ + 1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 4.90(2H,s),

7.15(1H,s),

7.37-7.47(2H,m),

7.67(1H,s),

7.92(1H,s),

12.40(1H,s)

5 实施例 17

(1)用甘氨酸乙酯盐酸盐 7.61g(54.5mmol)、THF 15ml、三乙胺 7.64ml、DMF 10ml、5-溴-2, 4-二氟硝基苯 11.8g(49.6mmol), 得到 N-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 10.5g (60%).

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.33(3H,t,J=7.4Hz),

4.04(2H,d,J=4.9Hz),

4.30(2H,q,J=7.4Hz),

6.46(1H,d,J=10.9Hz),

8.44(1H,d,J=7.3Hz),

8.49(1H,bs)

10

(2)用 N-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 3.36g (10.5mmol)、咪唑 2.86g、DMF 20ml, 得到 N-[4-溴-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 3.50g (90%).

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.32(3H,t,J=7.4Hz),

4.05(2H,q,J=5.2, 14.9Hz),

4.29(2H,q,J=7.4Hz),

6.64(1H,d,J=9.1Hz),

7.19(1H,s),

7.23(1H,s),

7.72(1H,s),

7.72(1H,s),

8.45(1H,bs),

8.57(1H,s)

15

(3)将 N-[4-溴-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 3.24g (8.78mmol)、THF 70ml、甲醇 50ml、阮氏镍约 0.5g 的混合物在室温下、在常压氢气下搅拌。反应后, 滤去催化剂, 将滤液减压浓缩、在残渣中加入氯仿 100ml、三乙胺 3.1ml, 在冰冷却下, 在其中边搅拌边滴入氯乙醛酸乙酯 3.02g、氯仿 20ml 的混合物。升温至室温, 搅拌一夜。将反应混合物用氯仿 150ml 稀释, 用水、5% 碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。在所得的残渣中加入乙醇 100ml、浓盐酸 1.5ml。加热回流 6 小时。冷却后, 减压浓缩, 加入 1N 氢氧化钠水溶液 15ml, 搅拌 2 小时。在反应混合物中加 1N 盐酸调节

20

pH2-3, 滤取析出的结晶. 此化合物用 1N 盐酸重结晶, 得到 2-[6-溴-2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]乙酸·一盐酸盐·0.8 分子水合物 2.02g (55%).

熔点: 283 °C (分解)

质谱(m/z): 365, 367(M⁺)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 4.84(2H,s),	7.75(1H,s),
7.93(1H,s),	8.02(1H,s),
8.03(1H,s),	9.48(1H,s),
12.75(1H,s),	12.6-14.0(1H,b)

5 实施例 18

(1)用 2,4-二氟-5-硝基苯基甲基醚 2.78g、三甲胺 4.45g、DMF 30ml、THE 30ml、甘氨酸乙酯 2.05g, 得到 N-(5-氟-4-甲氧基-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 0.52g (13%).

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.19-1.45(3H,m),	3.80-4.46(7H,m),
6.45(1H,d,J=13.1Hz),	7.81(1H,d,J=8.8Hz),
8.3-8.6(1H,br)	

10 (2)用 N-(5-氟-4-甲氧基-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 420mg、咪唑 420mg、DMF 2.5ml, 得到 N-[5-(1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 200mg (41%).

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.27-1.37(3H,m),	3.88(3H,s),
4.09(2H,d,J=5.5Hz),	4.25-4.34(2H,m),
6.64(1H,m),	7.20(1H,s),
7.27(1H,s),	7.85-7.94(2H,m),
8.32-8.40(1H,m)	

15 (3)用 N-[5-(1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 196mg, 得到 2-[2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]乙酸乙酯 46mg (22%).

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.17-1.25(3H,m),	3.85(3H,s),
4.11-4.20(2H,m),	4.94(2H,s),
7.09(1H,s),	7.75(1H,s),
7.79(1H,s),	7.92(1H,s),

9.24(1H,s),

12.37(1H,s)

(4)用 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 44mg, 得到 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸·0.1 分子盐酸盐·1.5 分子水合物 33mg (7.5 %).

熔点: >300 °C

质谱(m/z): 317(M⁺ + 1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 3.81(3H,s),

4.91(2H,s),

7.02(1H,s),

7.12(1H,s),

7.43-7.51(2H,m),

7.99(1H,s),

12.23(1H,s),

13.0-13.3(1H.br)

5 实施例 19

(1)用苄基 2, 4-二氟-5-硝基苯基醚 4.41g、三乙胺 5.05g、DMF 30ml、THF 30ml、甘氨酸乙酯盐酸盐 2.32g, 得到 N-(4-苄甲氧基-5-氟-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 454mg (8%).

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.32(3H,t,J=7.3Hz),

4.03(2H,d,J=5.5Hz),

4.25-4.33(2H,m),

5.09(2H,s),

6.44(1H,d,J=12.2Hz),

7.30-7.48(5H,m),

7.99(1H,d,J=8.5Hz),

8.40(1H,br)

10 (2)用 N-(4-苄甲氧基-5-氟-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 448mg、咪唑 350mg、DMF 2ml, 得到 N-[4-苄甲氧基-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 331mg (65%).

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.32(3H,t,J=7.3Hz),

4.08(2H,d,J=5.5Hz),

4.25-4.34(2H,m),

5.09(2H,s),

6.63(1H,s),

7.20(1H,s),

7.25-7.40(6H,m),

7.92(1H,s),

8.00(1H,s)

8.31-8.37(1H,m)

15 (3)用 N-[4-苄甲氧基-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 100mg, 得到 2-[6-苄甲氧基-2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 70mg (66%).

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.08-1.33(3H,m),

4.16(2H,q,J=7.3Hz),

4.95(2H,s),

5.19(2H,s),

7.15-7.52(6H,m), 7.75-7.92(2H,m)
7.94-8.08(1H,m), 9.36-9.48(1H,m),
12.47(1H,s)

(4)用 2-[6-苯甲氧基-2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]乙酸乙酯 134mg, 得到 2-[6-苯甲氧基-2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]乙酸·0.5 分子盐酸盐·1.4 分子水合物 86mg (62%)。

熔点: 275 °C (分解)

质谱(m/z): 393(M⁺ + 1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 4.88(2H,s), 5.17(2H,s),
7.13(1H,s), 7.30-7.48(6H,m),
7.64(1H,s), 7.74(1H,s),
8.66(1H,s), 12.32(1H,s)

5 实施例 20

(1)用 2,4-二氟-5-硝基苯基甲基砜 1.82g、三乙胺 0.78g、DMF 4ml、THF 8ml、甘氨酸乙酯盐酸盐 1.07g, 得到 N-(5-氟-4-甲基磺酰基-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 2.44g (99%)。

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ: 1.15-1.55(3H,m), 3.19(3H,s),
3.93-4.50(4H,m), 6.49(1H,d,J=12.0Hz),
8.76-9.07(2H,m)

10 (2)用 N-(5-氟-4-甲基磺酰基-2-硝基苯基)甘氨酸乙酯 1.00g、咪唑 0.85g、DMF 5ml, 得到 N-[5-(1H-咪唑-1-基)-4-甲基磺酰基-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 0.35g (67%)。

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.08-1.32(3H,m), 2.86(3H,s),
4.16(2H,q,J=7.3Hz), 4.41(2H,d,J=6.0Hz),
7.09-7.23(2H,m), 7.43-7.51(1H,m),
7.83-7.90(1H,m), 8.72(1H,s),
8.80-9.03(1H,m)

15 (3)用 N-[5-(1H-咪唑-1-基)-4-甲基磺酰基-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 345mg, 得到 2-[2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-甲基磺酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]乙酸乙酯 265mg (72%)。

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.16-1.25(3H,m), 3.18(3H,s),

4. 12-4. 20 (2H, m),

7. 83 (1H, s),

9. 37 (1H, s),

4. 95 (2H, s),

7. 94-8. 06 (3H, m),

12. 75 (1H, s)

(4) 用 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-甲基磺酰基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 150mg, 得到 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-甲基磺酰基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸·0.6 分子盐酸盐·1.2 分子水合物 106mg (68%)。

熔点: >300°C

质谱 (m/z): 365 (M⁺+1)核磁共振谱 (DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 3.06(3H,s),

7. 59 (1H, s),

7. 88-7. 98 (2H, m),

12. 68 (1H, s),

4. 88 (2H, s),

7. 82 (1H, s),

8. 84 (1H, s),

13. 1-13. 5 (1H, br)

实施例 21

将 2-[2, 3-二氧代-7-氟-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 1.63g、二甲胺 50% 水溶液 4ml、DMF 10ml 的混合物在氩气下、在 100°C 油浴上加热 5 小时、搅拌 5 小时。冷却后, 将反应混合物减压浓缩, 在残渣中加入 1N 氢氧化钠 15ml, 于 30°C 搅拌 3 小时。将反应混合物减压浓缩至一半容积, 在其中加入 3N 盐酸使酸碱度调节为 pH5-6, 滤取析出的结晶, 用 1N 盐酸洗涤, 减压干燥。将此粗结晶用 1N 盐酸重结晶, 得到 2-[7-二甲基氨基-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸·0.5 分子水合物 742mg (45%)。

熔点: >300°C

质谱 (m/z): 309 (M⁺+1)核磁共振谱 (DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 2.82(6H,s),

6. 83 (1H, s),

12. 17 (1H, bs)

4. 97 (2H, s),

7. 45 (1H, s),

实施例 22

将 2-[7-氟-2, 3-二氧代-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 2.94g、咪唑 1.36g、DMF 20ml 的混合物于 120°C 加热搅拌 3 小时。冷却后, 将反应混合物倾入水中, 滤取析出的结晶, 用水洗涤, 减压干燥。得到 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯·0.65 分子水合物 3.45g (99%)。

熔点: 159-160°C 分解

质谱(m/z): 359(M⁺)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.21(3H,t,J=7.1Hz), 4.16(2H,q,J=7.1Hz),
 5.03(2H,s), 7.09(1H,s),
 7.39(1H,s), 7.75(1H,s),
 7.87(1H,s), 8.00(1H,s),
 12.60(1H,bs)

实施例 23

(1)将 2-([5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]氨基)乙酸乙酯 5.85g (20 mmol)、THF 250ml、10% 钯炭 1.5g 的混合物在室温下、在常压氩氛围气下搅拌。硝基还原后，滤去催化剂，在滤液中加入三乙胺 11.3ml，用冰冷却，边搅拌边滴入氯乙醛酸乙酯 11g、THF 30ml 的混合物。升温至室温，搅拌一夜后，滤去生成的不溶物，将滤液减压浓缩。在残渣中加入乙醇 150ml，在氩气下加热回流 5 小时。冷却后滤取生成的沉淀，用乙醇洗涤，减压干燥，得 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 3.94g (60%)。

质谱(m/z): 314(M⁺)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 1.22(3H,t,J=7.0Hz), 4.18(2H,q,J=7.0Hz),
 5.06(2H,s), 7.41(1H,d,J=8.6Hz),
 7.60(1H,d-d,J=2.5, 8.6Hz), 7.65(1H,s),
 7.77(1H,d,J=25Hz), 8.13(1H,s),
 9.24(1H,s), 12.47(1H,s)

(2)将 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 3.63g 在 0℃ 以下于搅拌下溶于发烟硝酸 15ml 中。升温至室温，搅拌 1 小时后倾入冰水中，用氢氧化钠水溶液调节 pH 至约 2.0，滤去生成的不溶物。在滤液中再加入氢氧化钠水溶液，将酸碱度调节为 pH 约 6.5，滤取生成的不溶物，水洗，减压干燥，得到 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 1.07g (26%，纯度约 95% (HPLC))。

(3)将 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸乙酯 2.12g、1N 氢氧化钠水溶液 13ml 的混合物在室温下、在氩气中搅拌。反应后，在此混合物中加入浓盐酸 0.5ml 和 1N 盐酸适量，将 pH 调至约 3.0，滤取析出的结晶，用 1N 盐酸洗涤，减压干燥。所得的粗结晶再用 1N 盐酸重结晶，得到 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸·一盐酸盐·一水合物 1.90g (84%)。

熔点: 248-250℃ (分解)

质谱(m/z): 331(M⁺)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 4.90(2H,s), 7.89(1H, s)
 8.03(1H, s), 8.09(1H, s),
 8.33(1H, s), 9.48(1H, s),
 12.96(1H, s)

实施例 24

将实施例 23 的化合物 8.5g 于冰冷却下缓缓加入 1N 氢氧化钠水溶液 66ml 中, 使其溶解。于冰冷却下缓缓加入 1N 盐酸 44ml。滤取析出的结晶, 干燥, 得到 6.8g 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基]乙酸结晶。

元素分析 (C₁₃H₉N₅O₆ · 0.2H₂O)

	C(%)	H(%)	N(%)
计算值	46.63	2.83	20.92
实验值	46.51	2.91	21.00

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ: 4.95(2H,s), 7.10(1H, s)
 7.40(1H, s), 7.73(1H, s),
 7.88(1H, s), 8.00(1H, s),
 12.58(1H, s), 13.4(1H, brs)

实施例 25

(1) 在 5.06g (32.9 mmol) 2, 4-二氟硝基苯和 5.24g 5-氨基戊酸盐盐酸盐、THF 20ml 的混合物中, 加入三乙胺 9.24ml, 加热回流 18 小时。冷却后用乙酸乙酯稀释反应混合物, 滤去不溶物。将滤液减压浓缩, 所得的残渣用乙酸乙酯-乙醚重结晶, 得到 4.73g (56%) 的 5-(3-氟-6-硝基苯基)氨基戊酸。

质谱(m/z): 256(M⁺)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 1.78-1.83(4H, m), 2.44-2.48(2H, m), 3.29(2H, q, J=7.0Hz),
 6.34-6.39(1H, m), 6.45-6.49(1H, m), 8.16-8.23(1H, m)

(2) 将 5-(3-氟-6-硝基苯基)氨基戊酸 2.19g (8.55 mmol)、2-丙醇 100ml、4N 盐酸-二噁烷 5ml 的混合物加热回流 2 小时。冷却后, 将反应混合物减压浓缩, 残渣用硅胶柱层析(展开溶剂: 己烷 : 乙酸乙酯 = 9 : 1 - 6 : 1)精制, 得到 5-(3-氟-6-硝基苯基)氨基戊酸异丙酯 2.55g(定量)。

质谱(m/z): 298(M⁺)

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ : 1.24(6H, d, J=6.4Hz), 1.76-2.82(4H, m),
2.36(2H, t, J=6.8Hz), 3.28(2H, d, J=5.4Hz),
5.03(1H, q, J=6.4Hz), 6.33-6.39(1H, m),
6.47(1H, dd, J=2.5, 11.7Hz), 8.17-8.23(1H, m)

5 (3)将 5-(3-氟-6-硝基苯基)氨基戊酸异丙酯 2.53g (8.48 mmol)、THF 100ml、10% 钯炭 380mg 的混合物在室温下、在常压氢气下搅拌 5 小时。反应后, 滤去催化剂, 在滤液中加入三乙胺 5.94ml, 在氩气下用冰冷却。在此溶液中间搅拌边滴入氯乙醛酸乙酯 5.49g、THF 15ml 的混合物。搅拌 1 小时后, 滤去不溶物, 减压浓缩。在得到的残渣中加入乙醇 150ml, 加热回流 18 小时。冷却后将反应混合物减压浓缩至 1/3 体积, 在减压浓缩所得的残渣中加入乙醚 100ml, 滤取析出的不溶物, 减压干燥, 得到 5-[2, 3-二氧代-7-氟-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]戊酸异丙酯 2.17g (79%)。

10 质谱(m/z): 322(M⁺)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 1.16(6H, d, J=6.1Hz), 1.60-1.62(4H, m),
2.32(2H, t, J=6.7Hz), 4.01-4.08(2H, m),
4.87(1H, q, J=6.1Hz), 7.01-7.05(1H, m),
7.18(1H, dd, J=5.5, 8.6Hz), 7.32(1H, dd, J=2.7, 11Hz),
12.0(1H, s)

15 (4)5-[2, 3-二氧代-7-氟-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]戊酸异丙酯 1.96g (6.07 mmol) 在搅拌下溶于以冰-甲醇浴冷却的浓硫酸 10ml 中。在此混合物中于 -5 °C 以下滴加发烟硝酸 300 μl, 搅拌 30 分钟。将反应混合物倾入冰水中, 滤取析出的不溶物, 水洗后减压干燥, 得到 5-[2, 3-二氧代-7-氟-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]戊酸异丙酯 2.06g (93%)。

质谱(m/z): 367(M⁺)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 1.16(6H, d, J=6.3Hz), 1.61-1.63(4H, m),
2.30-2.32(2H, m), 4.02-4.14(2H, m), 4.88(1H, q, J=6.3Hz),
7.66(1H, d, J=13.7Hz), 7.90(1H, d, J=7.3Hz), 12.2(1H, s)

20

(5)将 5-[2, 3-二氧代-7-氟-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹喔啉-1-基]戊酸异丙酯 1.88g (5.11 mmol)、咪唑 765mg、DMF 15ml 的混合物在氩气流下、在 70 °C 油浴上加热搅拌 10 小时。将反应混合物冷却至室温, 减压浓缩至一半体积, 将残

渣倾入冰水中，滤取析出的不溶物，水洗，减压干燥。在所得的化合物约 2.01g 中，于氩气流下加入 THF 8ml、1N 氢氧化钠 20ml，搅拌 5 小时。将所得的混合物用盐酸水溶液调节为 pH5-6。析出不溶物后，将其加热，再成为均匀的溶液，过滤。将滤液减压浓缩，所得的残渣中加水 10ml，重结晶，得到 1.15g 的 5-[2,3-
5 二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]戊酸·一盐酸盐·0.2 分子水合物(54%)。

熔点: 236-237 °C

元素分析 (C₁₆H₁₅N₅O₆ · HCl · 0.2H₂O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
计算值	46.49	4.00	16.94	8.56
实验值	6.34	3.95	16.88	8.69

实施例 26

(1)用与实施例 1(1)同样的方法，用 6-氨基己酸乙酯盐酸盐 7.38g、THF
10 100ml、三乙胺 26.3ml、DMF 35ml、2,4-二氟硝基苯 6.00g，得到 6-(5-氟-2-硝基苯基氨基)己酸乙酯 9.64g(86%)。

质谱(m/z): 298(M⁺)

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ : 1.10-1.97(9H, m), 2.34(2H, t, J=6.5Hz),

3.10-3.42(2H, m), 4.14(2H, q, J=7.1Hz),

6.22-6.62(2H, m), 8.00-8.35(2H, m)

(2)用与实施例 1(2)同样的方法，用 6-(5-氟-2-硝基苯基氨基)己酸乙酯 5.00g，
15 得到 6-(2,3-二氧代-7-氟-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)己酸乙酯 1.75g(32%)。

质谱(m/z): 323(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 0.95-1.83(9H, m), 2.10-2.45(2H, m), 3.86-4.28(4H, m),

6.90-7.46(3H, m), 11.95-12.15(1H, br)

(3)用与实施例 1(3)同样的方法，用 6-(2,3-二氧代-7-氟-1,2,3,4-四氢喹啉
20 咪-1-基)己酸乙酯 1.00g，得到 6-(2,3-二氧代-7-氟-6-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)己酸乙酯 1.04g(91%)。

质谱(m/z): 368(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 0.90-1.82(9H, m), 2.02-2.50(2H, m), 3.76-4.33(4H, m),

7.66(1H, d, J=13.7Hz), 7.90(1H, d, J=7.4Hz),

12.13-12.40(1H, br)

(4)用与实施例 1(4)同样的方法,用 6-(2,3-二氧代-7-氟-6-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)己酸乙酯 392mg、咪唑 160mg、DMF 2.5ml,得到 6-[2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]己酸·0.9 分子水合物 318mg(74%)。

熔点: 120-123 °C

元素分析 (C₁₇H₁₇N₅O₆ · 0.9H₂O)

	C(%)	H(%)	N(%)
计算值	50.60	4.70	17.35
实验值	50.63	4.38	17.32

5 质谱(m/z): 388(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 1.20-1.32(2H, m), 1.48-1.59(2H, m), 1.77-1.89(2H, m),
2.19(2H, t, J=7.3Hz), 4.34(2H, t, J=7.3Hz), 7.09(1H, s),
7.43(1H, s), 7.90(1H, s), 8.11(1H, s), 8.51(1H, s),
8.66(1H, s), 11.97(1H, s)

实施例 27

10 将 2-[6-氟基-2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]乙酸 150mg 加入 30% 过氧化氢水溶液 0.19ml 和 1N 氢氧化钠 1.2ml 的混合物中,于室温下搅拌 30 分钟.将反应混合物用 1N 盐酸调节至 pH 约 1,滤取析出的结晶,用水洗涤,减压干燥,得到 2-[6-氨基甲酰基-2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]乙酸·1.4 分子水合物 138mg(81%)。

熔点: >300 °C

元素分析 (C₁₄H₁₁N₅O₅ · 1.4H₂O)

	C(%)	H(%)	N(%)
计算值	47.44	3.92	19.76
实验值	47.36	3.82	19.88

15 质谱(m/z): 330(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 4.94(2H, s), 7.04(1H, s), 7.26-7.34(2H, m), 7.45(1H, s),
7.51(1H, s), 7.72-7.80(2H, m), 12.39(1H, s)

20 实施例 28

(1)将 4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酸乙酯 3.29g (11.8mmol)在 5 °C 以下的温度下溶于浓硫酸 16ml 中.在此混合物中,于 -5 °C 以下边搅拌边加入发烟硝酸 520 μ

1, 再在同样的温度下搅拌 30 分钟。将此混合物倾入冰水中, 滤取析出的不溶物。将此化合物溶于氯仿, 用水、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得的残渣用硅胶柱层析(展开溶剂: 己烷 : 乙酸乙酯 = 8 : 1)精制, 得到 4-(2, 4-二氟-5-硝基苯氧基)苯甲酸乙酯 2.42g (63%)。

5 核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ : 1.40(3H,t,J=7.3Hz), 4.38(2H,q,J=7.3Hz), 7.02(2H,d,J=9.2Hz),

7.21(1H,t(dd),J=9.8Hz), 7.91(1H,t(dd),J=7.6Hz), 8.08(2H,d,J=9.2Hz)

质谱 (m/z): 323(M⁺)

10 (2)将 4-(2, 4-二氟-5-硝基苯氧基)苯甲酸乙酯 2.38g (7.36mmol)、甘氨酸乙酯盐酸盐 1.03g、THF 30ml、DMF 10ml、三乙胺 2.06ml 的混合物加热回流 10 小时。反应混合物冷却后, 用乙酸乙酯稀释, 滤去不溶物, 滤液减压浓缩。所得的残渣溶于乙酸乙酯, 用水、饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得的残渣用硅胶柱层析(展开溶剂: 己烷 : 二氯甲烷 : 乙酸乙酯 = 8 : 2 : 1)精制, 得到 N-[4-(4-乙氧基羰基苯氧基)-5-氟-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 1.81g
15 (61%)。

质谱(m/z): 406(M⁺)

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ : 1.34(3H, t, J=7.3Hz), 1.38(3H, t, J=7.0Hz),

4.09(2H, d, 2.9Hz), 4.32(2H, q, J=7.3Hz),

4.36(2H, q, J=7.0Hz), 6.52(2H, d, J=12.2Hz),

6.95(2H, d, J=9.1Hz), 8.03(2H, d, J=9.1Hz),

8.11(1H, d, J=11.6Hz), 8.51(1H, bs)

20 (3)将 N-[4-(4-乙氧基羰基苯氧基)-5-氟-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯 1.78g (4.39mmol)、咪唑 896mg、DMF 20ml 的混合物在 70 °C 油浴上加热搅拌 12 小时。冷却后, 将反应混合物减压浓缩。所得的残渣溶于乙酸乙酯, 用水、饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得的残渣用硅胶柱层析(展开溶剂: 氯仿 + 0-1 % 甲醇)精制, 得到 1.49g (75%)的 N-[4-(4-乙氧基羰基苯氧基)-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯。

25 质谱(m/z): 454(M⁺)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 1.34(3H, t, J=7.3Hz), 1.37(3H, t, J=7.2Hz),
4.14(2H, d, J=4.9Hz), 4.31(2H, q, J=7.3Hz),
4.33(2H, q, J=7.2Hz), 6.74(1H, s), 6.88(2H, d, J=9.2Hz),
7.10(1H, s), 7.22(1H, s), 7.83(1H, s),
7.95(2H, d, J=9.2Hz), 8.11(1H, s), 8.46-9.48(1h, m)

5 (4)将N-[4-(4-乙氧基羰基苯氧基)-5-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基]甘氨酸乙酯
1.46g (3.19mmol)、THF 100ml、10% 钯炭 410mg 的混合物在室温下、在常压
氢气下搅拌 6 小时。反应后，滤去催化剂，在滤液中加入三乙胺 2.02ml，在氩气
流下用冰冷却。在此混合物中边搅拌边滴入氯乙醛酸乙酯 1.37ml、THF 15ml
10 的混合物。将反应混合物再搅拌 2 小时后，滤去不溶物，减压浓缩。在得到的残
渣中加入乙醇 100ml，加热回流 18 小时。冷却后将反应混合物减压浓缩，所得
的残渣用硅胶柱层析(展开溶剂：氯仿 + 5-10% 甲醇)精制，得到 2-[2,3-二氧
代-(4-乙氧基羰基苯氧基)-7-(1H-咪唑-1-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]乙酸乙酯
1.19g(78%)。

质谱(m/z): 478(M⁺)

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ : 1.22(3H, t, J=7.0Hz), 1.30(3H, t, J=7.0Hz),
4.18(2H, q, J=7.0Hz), 4.28(2H, q, J=7.0Hz),
5.04(2H, s), 6.98(1H, s), 7.04-7.08(3H, m), 7.41(1H, s),
7.71(1H, s), 7.88(1H, s), 7.90-7.93(3H, m),
12.24(1H, s)

15 实施例 29

(1)将 7-氟-1-羟基-6-硝基-2,3(1H, 4H)-喹啉二酮 500mg 溶于 DMF20ml,
加入氢氧化钠 83mg, 搅拌 10 分钟。加入溴乙酸乙酯 218ml, 使其反应 2 天。将反
应液注入饱和氯化铵水溶液, 用氯仿提取 3 次。将有机层浓缩后用 2-丙醇重结
晶, 得到 2-[(2,3-二氧代-7-氟-6-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉基)氧]乙酸乙酯
20 481mg。

质谱(m/z): 328(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 1.23(3H, t, J=7.2Hz), 4.19(2H, q, J=7.2Hz), 4.96(2H, s),
7.73(1H, d, J=12.4Hz), 7.91(1H, d, J=6.8Hz)

(2)用 2-[(2,3-二氧代-7-氟-6-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉基)氧]乙酸乙酯, 与
25 实施例 4(4)同样地进行操作, 得到 2-[(2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1,2,

3, 4-四氢喹啉基)氧]乙酸乙酯.

质谱(m/z): 376(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 1.16(3H, t, J=5.2Hz), 4.16(2H, q, J=5.2Hz), 4.97(2H, s),
7.05(1H, s), 7.11(1H, s), 7.45(1H, s), 7.78(1H, s),
7.95(1H, s)

5 (3)用 2-[(2, 3-二氧化-7-氟-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉基)氧]乙酸乙酯, 与
实施例 4(5)同样地进行操作, 得到 2-[(2, 3-二氧化-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1, 2,
3, 4-四氢喹啉基)氧]乙酸·二水合物.

熔点: >300 °C

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 4.41(2H, s), 7.08(1H, s), 7.40(1H, s), 7.88(1H, s),
7.92(1H, s), 8.30(1H, s)

10

实施例 30

(1)用 2, 6-二氯-3-硝基吡啶、甘氨酸乙酯盐酸盐, 与实施例 1(1)同样地进行
操作, 得到 N-(6-氯-3-硝基吡啶-2-基)甘氨酸乙酯.

质谱(m/z): 260(M⁺+1)

15 核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内标)

δ : 1.32(3H, d, J=7.2Hz), 4.28(2H, q, J=7.2Hz),
4.36(2H, d, J=5.2Hz), 6.70(1H, d, J=8.0Hz),
8.38(1H, d, J=8.0Hz)

(2)用 N-(6-氯-3-硝基吡啶-2-基)甘氨酸乙酯, 与实施例 23(3)同样地进行操
作, 得到 N-(6-(1H-咪唑-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)甘氨酸乙酯.

质谱(m/z): 292(M⁺+1)

20 核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 1.18(3H, d, J=7.2Hz), 4.14(2H, q, J=7.2Hz),
4.32(2H, d, J=5.2Hz), 7.17(1H, s), 7.23(1H, d, J=9.2Hz),
7.94(1H, s), 8.58(1H, s), 8.64(1H, d, J=9.2Hz)

(3)用 N-(6-(1H-咪唑-1-基)-3-硝基吡啶-2-基)甘氨酸乙酯, 与实施例 1(2)同
样地进行操作, 得到 2-(2, 3-二氧化-6-(1H-咪唑-1-基)-1, 2, 3, 4-四氢吡啶并[2, 3-
b]吡嗪-4-基)乙酸乙酯.

25 质谱(m/z): 316(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

(1H-咪唑-1基)-7-硝基-1, 2, 3, 4-四氢吡啶并[2, 3-b]吡嗪-4-基)乙酸铵·一水合物 364mg。

熔点: 241~245°C

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 4.58(2H, s), 7.05(1H, s), 7.45(1H, s), 7.99(1H, s),
8.12(1H, s)

实施例 31

用 2, 4-二氟硝基苯、丙氨酸乙酯盐酸盐, 与实施例 1 同样地进行操作, 得到 2-(2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1基)-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉基)丙酸·一盐酸盐·一水合物。

熔点: 129~133°C

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 2.50(2H, d, J=5.6Hz), 4.24(1H, q, J=5.6Hz), 6.89(1H, s),
7.79(1H, s), 7.88(1H, s), 7.99(1H, s), 8.36(1H, s)

实施例 32

用 2, 4-二氟硝基苯、苯丙氨酸乙酯盐酸盐, 与实施例 1 同样地进行操作, 得到 2-(2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1基)-6-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉基)-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯。

质谱(m/z): 495(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内标)

δ : 0.90-1.30(3H, br), 3.15-3.12(2H, br), 4.10-4.40(1H, br),
4.58(1H, br), 6.52(1H, d, J=10.8Hz), 7.36(1H, d, J=6.0Hz),
7.48(2H, d, J=8.0Hz), 7.71(1H, s), 7.83(1H, s),
7.96(1H, s), 8.13(2H, d, J=6.8Hz)

实施例 33

将实施例 23(2)的最终副产物用 1N 盐酸重结晶, 得到 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-5-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基]乙酸·半盐酸盐·半水合物。

熔点: 268°C (分解) (1N HCl)

元素分析 (C₁₃H₉N₅O₆ · 0.5HCl · 0.5H₂O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
计算值	43.56	2.95	19.54	4.94
实验值	43.81	2.88	19.57	5.17

实施例 33

将实施例 24(2)的最终副产物用 1N 盐酸重结晶, 得到 2-[2, 3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-5-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基]乙酸·半盐酸盐·半水合物。

熔点: 268 °C (分解) (1N HCl)

元素分析 ($C_{13}H_9N_5O_6 \cdot 0.5HCl \cdot 0.5H_2O$)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
计算值	43.56	2.95	19.54	4.94
实验值	43.81	2.88	19.57	5.17

质谱(m/z): 332($M^+ + 1$)

5 核磁共振谱(DMSO- d_6 , TMS 内标)

δ : 5.06(2H.s),	7.58(1H.s),
8.06(1H.s),	8.20(1H.s),
8.35(1H.s),	9.19(1H.s)

以下将实施例中所得的化合物的化学结构式列于下表。

表 2

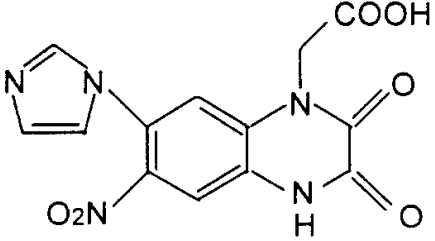
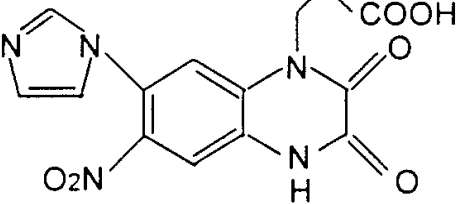
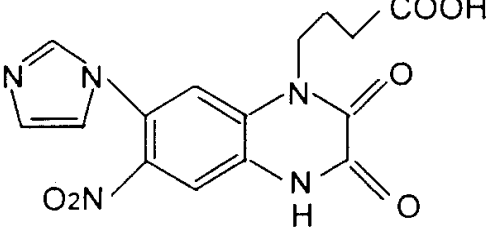
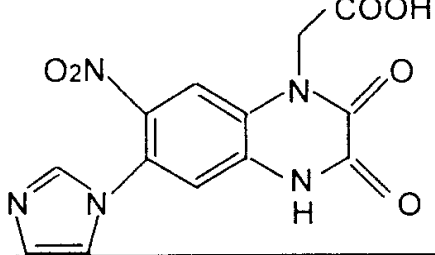
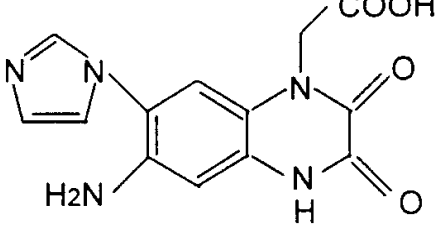
实施例	化学结构式
1 和 23 和 24	
2	
3	
4	
5	

表 3

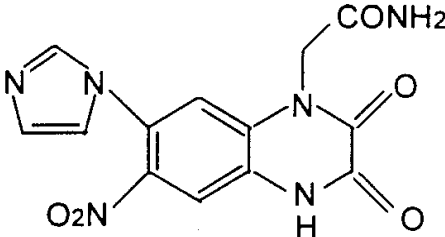
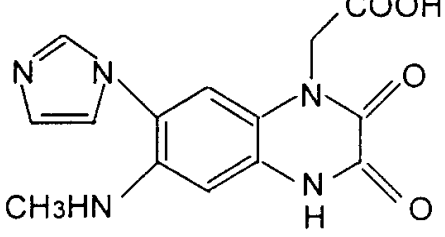
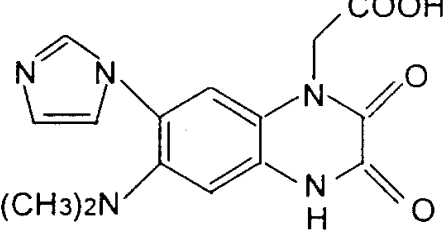
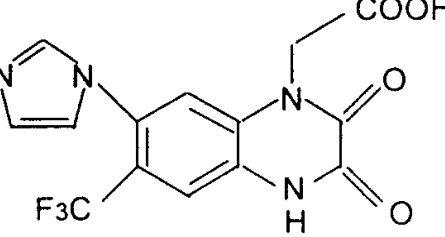
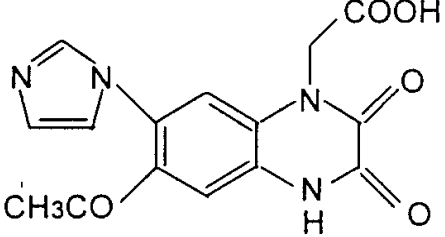
实施例	化学结构式
6	
7	
8	
9	
10	

表 4

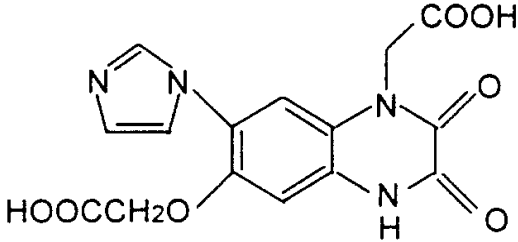
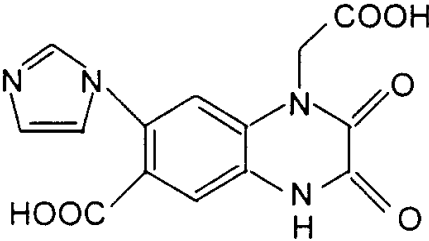
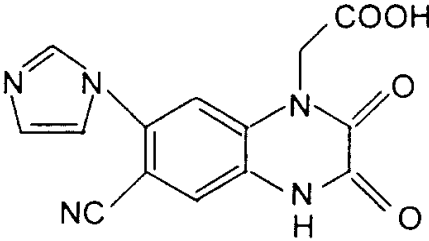
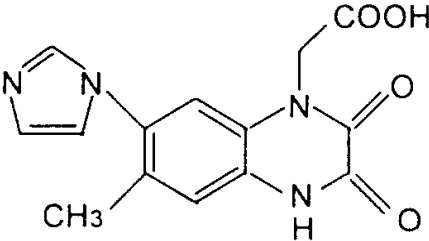
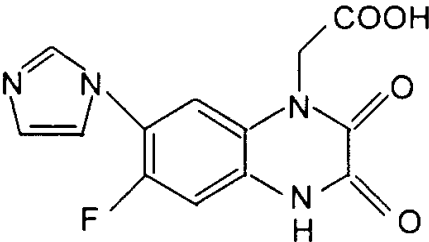
实施例	化学结构式
11	
12	
13	
14	
15	

表 5

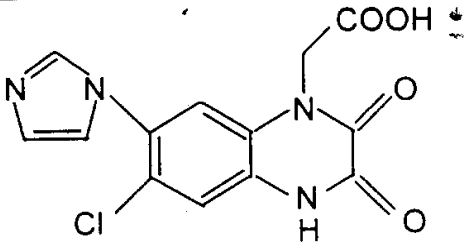
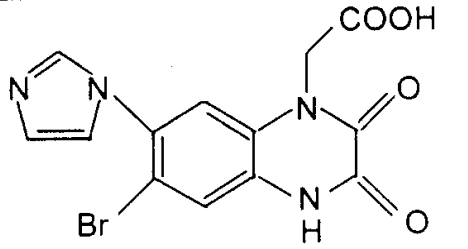
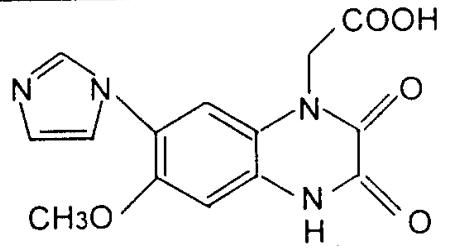
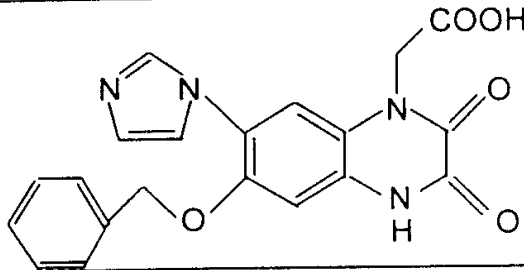
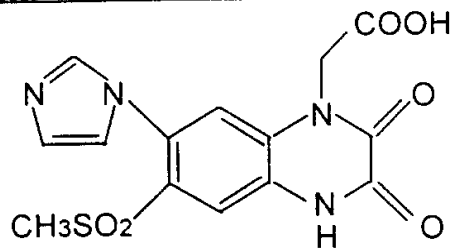
实施例	化学结构式
16	
17	
18	
19	
20	

表 6

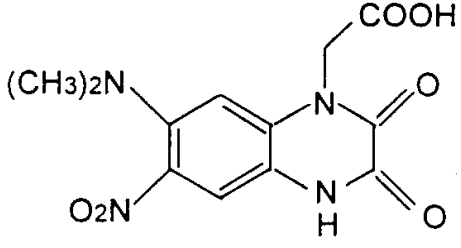
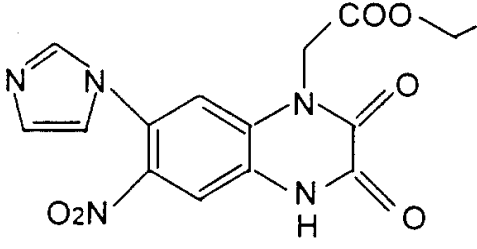
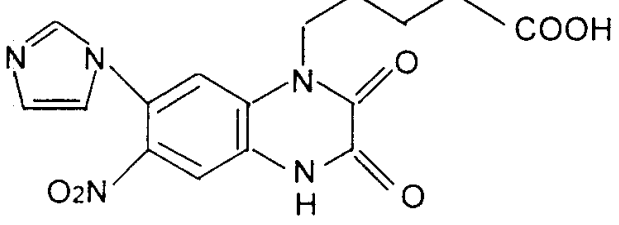
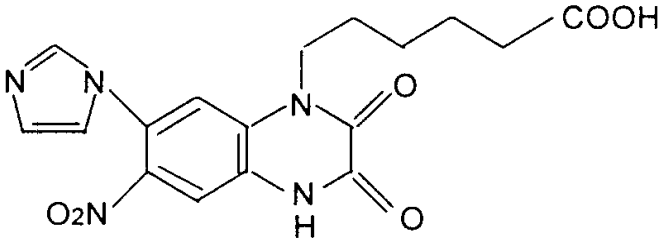
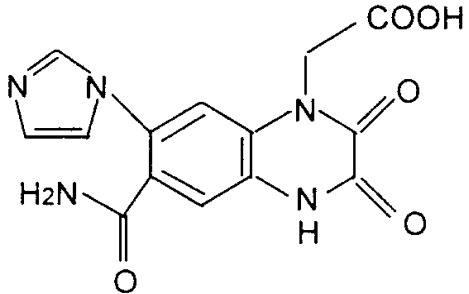
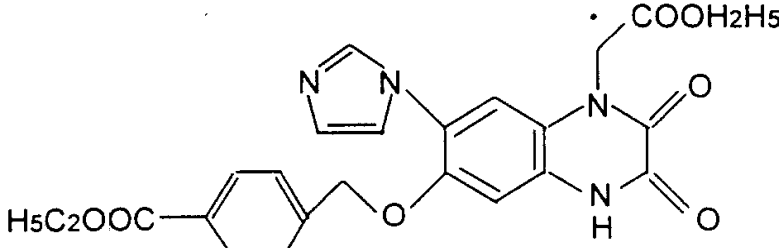
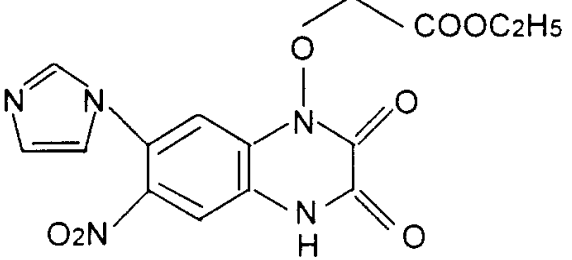
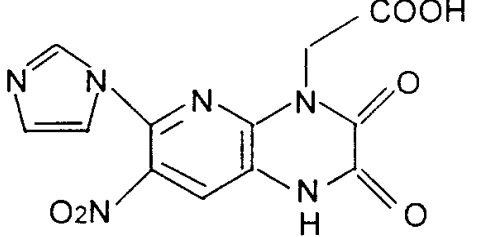
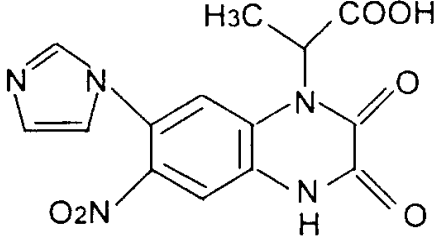
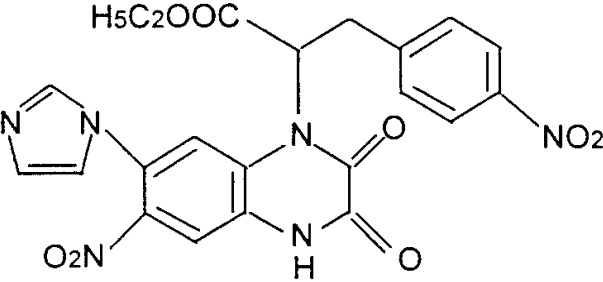
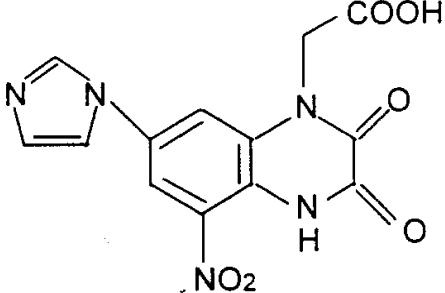
实施例	化学结构式
21	
22	
25	
26	
27	

表 7

实施例	化学结构式
28	
29	
30	
31	
32	
33	

以下所示化合物可用与上述制备方法及实施例中记载的方法大致相同的方法，或采用本领域技术人员所知的若干改变方法，容易地进行制备。

(1)2-[2,3-二氧代-7-(4-羧基苯氧基)-6-(1H-咪唑-1-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸

5 (2)2-[2,3-二氧代-7-(4-羧基苯甲氧基)-6-(1H-咪唑-1-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基]乙酸

(3)5-[2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基]-2,2-二甲基戊酸

10 (4)5-[2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基]戊酸乙酯

(5)5-[2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基]戊酰胺

(6)5-[2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基]-2,4-二甲基戊酸

15 (7)5-[2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基]-4-苯基戊酸

(8)4-[2,3-二氧代-7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基]丁酰胺

20 处方例

下面列举作为本发明的医药品的处方例。

冻干制剂

1 小瓶中

25

表 8

实施例 1 的化合物	50mg (0.5%)
柠檬酸	210mg (2.1%)
D-甘露糖醇	100mg (1.0%)

30

10ml

取水 800ml，依次加入实施例 1 的化合物 5g、柠檬酸 21g 及 D-甘露糖醇 10g，并使其溶解，加水使成 1000ml。

35 将此溶液经无菌过滤后，充填在棕色小瓶中，每瓶 10ml，冷冻干燥，用时配成溶解型的注射液。