

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D401/04

A61K 31/47

/(C07D401/04,21

5:60,231:14)

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95109950.7

[45]授权公告日 1999 年 3 月 17 日

[11]授权公告号 CN 1042533C

[22]申请日 95.7.7 [24]颁证日 98.12.25

[21]申请号 95109950.7

[30]优先权

[32]94.7.8 [33]FR [31]9408459

[73]专利权人 萨诺费公司

地址 法国巴黎

[72]发明人 R·博格雷恩 D·古利 F·珍妮琼

A·帕拉迪恩

[56]参考文献

EP477049A 1992. 3.25 CO7D231/14

审查员 薛俊英

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

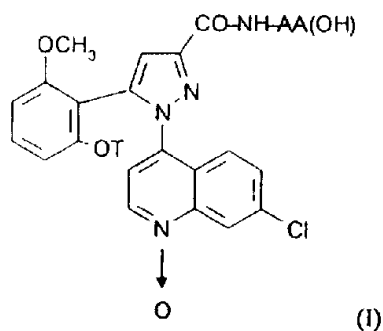
代理人 张元忠

权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 取代 1-(7-氯喹啉-4-基)吡唑-3-
甲酰胺 N-氧化物衍生物,其制备方法及
药物组合物

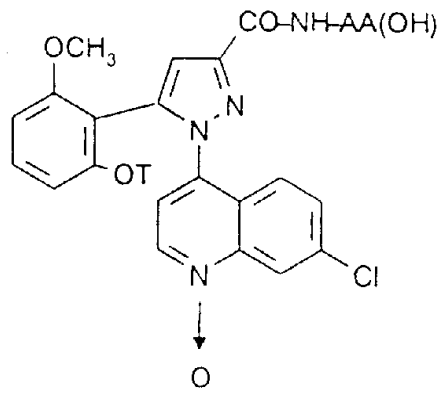
[57]摘要

本发明涉及下式(I)的化合物及其可药用盐,其中
取代基定义见说明书,该化合物或其盐用于治疗与多巴
胺能机能异常有关疾病及心血管和胃肠系统疾病。



权 利 要 求 书

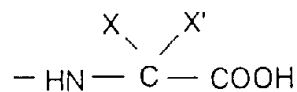
1. 式 (I) 的化合物或其药用盐:



其中

- T 为 $C_1 - C_4$ 烷基, $C_3 - C_8$ 环烷基或 $C_3 - C_8$ 环烷基甲基;

- 基团 - NH - AA (OH) 为下式的氨基酸残基



其中 X 和 X' 及与结合它们的碳原子一起形成 $C_3 - C_{15}$ 非芳香碳环。

2. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 T 为甲基或环丙基甲基, 基团 - NH - AA (OH) 为 2 - 氨基金刚烷 - 2 - 羧酸残基。

3. 制备权利要求 1 的式 (I) 化合物或其药用盐的方法, 它包括在室温下在非质子溶剂中用过酸氧化剂处理式 (II) 的衍生物



6.按照权利要求5的药物组合物,其含有与至少一种可药用赋形剂混合的0.5 - 250mg活性要素。

取代 1-(7-氯喹啉-4-基)吡唑-3-甲酰胺 N-氧化物衍生物,其制备方法 方法及药物组合物

本发明涉及对神经降压素(neurotensin)受体具有高亲合性的新的取代 1-(7-氯喹啉-4-基)吡唑-3-甲酰胺 N-氧化物及制备它们的方法和其中含有它们作为活性成份的药物组合物。

能结合到神经降压素受体上的一级潜在非肽合成药记载于 EP-0477049 中。该类药是被氨基酸不同取代的吡唑-3-甲酰胺类,它们以亚微摩尔剂量在人脑膜上从其受体替代碘代的神经降压素。这一系列引起化合物 2-{[1-(7-氯喹啉-4-基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡唑-3-基]羰基氨基}金刚烷-2-羧酸(此后称为 SR48692)的开发,它作为神经降压素拮抗剂具有强的及选择性的活性(D. Gully 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90, 65-69)。

记载于 EP-0477049 中的该系列产物的特性是在吡唑环的 1 位尤其存在取代或未取代苯基,萘基或喹啉-4-基。特别是, SR48692 在吡唑环 1 位含有 7-氯喹啉-4-基。

业已发现,通过在温和条件下氧化吡唑-3-甲酰胺衍生物的 7-氯喹啉-4-基的氮,与在氮原子上未氧化的它们前体相比,所

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840.

•

2



•

1



C_3-C_{15} 非芳香碳环基包括饱和或不饱和,稠合或桥合的单环或多环基,它们可以是萜烯基。这些基可任选地被 $1-C_4$ 烷基单取代或多取代。

单环基包括 C_3-C_{12} 环烷基,例如环丙基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基和环十二烷基。

在上面氨基酸残基中,如果 X 和 X' 与结合它们的碳原子一起形成 C_3-C_{15} 非芳香碳环,那么该碳环定义为上面相应基团。

金刚烷为优选的非芳香多环碳环。因此,如果 X' 为氢, X 为 1-金刚烷基或 2-金刚烷基,及如果 $-C(XX')$ 一起形成碳环,该基为 2-亚金刚烷基。

在非芳香碳环中环戊烷和环己烷是尤其优选的。

本发明优选的取代的噻啉基吡唑 N -氧化物为式(I)的那些,其中:

T 为甲基或环丙基甲基,基 $-NH-AA(OH)$ 为 2-氨基金刚烷-2-羧酸或 (S) -2-氨基-2-环己基乙酸残基及其盐。

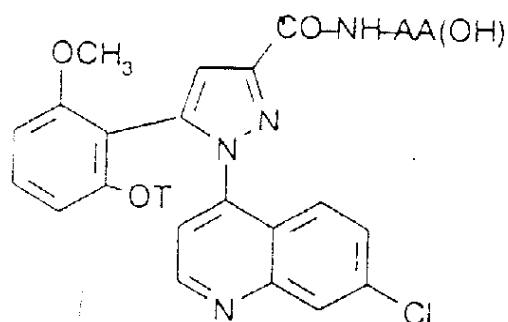
盐为与碱金属,优选钠或钾,碱土金属,优选钙,及有机碱如二乙胺,缓血酸胺,甲基葡胺(N -甲基- D -葡萄糖胺),赖氨酸,精氨酸,组氨酸或二乙醇胺形成的盐。

本发明式(I)化合物的盐也包括与使式(I)化合物适当分离或结晶的无机或有机酸如苦味酸,草酸或光学活性酸如扁桃酸或樟脑磺酸及形成可药用盐的无机或有机酸所形成的盐如盐酸,硫酸氢盐,磷酸二氢盐,甲磺酸盐,马来酸盐,富马酸盐,2-萘-2-磺酸盐或羟乙基磺酸盐。

如果化合物(I)包括不对称碳,对映体也构成本发明一部分。

如果—HN(AA)OH基为环脂肪族氨基酸残基,式(I)化合物包括其中相对于脂肪族环体氨基在内位置的那些和其中相对于脂肪族环体系氨基在外位置的那些。

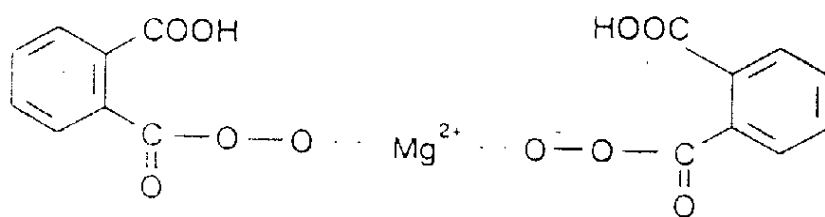
按照另一特征,本发明涉及制备式I的取代1-(7-氯喹啉-4-基)吡唑-3-甲酰胺N-氧化物及其与无机或有机酸所成盐的方法,其包括在室温下在非质子溶剂中用氧化剂处理下式的衍生物:



其中T和AA(OH)与上面定义式(I)化合物的相同,得到式(I)化合物或其盐。

所用氧化剂是本技术领域人熟练人员众所周知的,例如选自:

- 单过氧邻苯二甲酸镁六水合物(或MPPH)



- 过苯甲酸

- 间氯过苯甲酸(或mCPBA)

- 过邻苯二甲酸

- 过甲酸

• 过乙酸

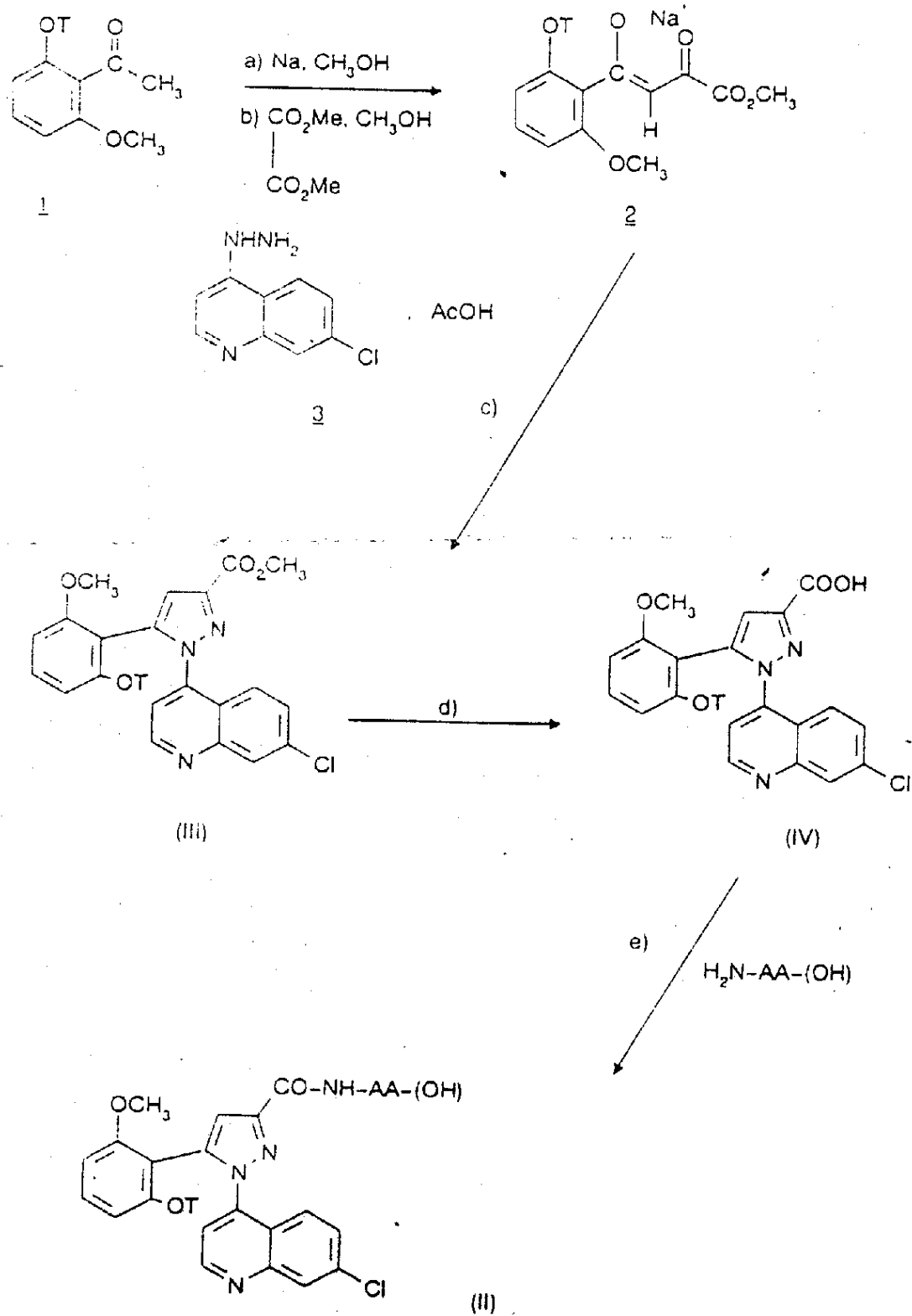
也可使用其它过酸

所用溶剂为本技术领域内熟练人员用于氧化反应的常用溶剂，例如偶极非质子溶剂如二甲基甲酰胺，或氯化溶剂如二氯甲烷或氯仿。

优选的氧化剂为间氯过苯甲酸，它在温和氧化条件下产出高产率。反应温度优选为室温，它可以避免形成降解或羟化产物。

按照 EP—0477049，按下图 1 制备式(II)的化合物：

图 1



在第一步中 a) 中, 强碱如甲醇钠与式 I 的酮反应, 其中 T' 如上定义, 然后按照 L. Claisen, Ber., 1909, 42, 59 在醇如甲醇中通过与等摩尔草酸甲酯反应进行进行步骤 b)。在醚如乙醚或异丙醚中沉淀后, 滤出烯醇化钠 2。也可以按照 W. V. Murray 等人, J. Heterocyclic chem. 1989, 26, 1389 制备烯醇化锂。

按此方法制备的烯醇化金属 2 和过量 7-氯-4-(胍-1-基)喹啉衍生物 3 或其盐然后在乙酸中回流(步骤 c)), 得到酯(III)。

该酯(III)通过与碱性试剂如氢氧化钾或氢氧化钠反应的皂化, 随后酸化, 得到酸(IV)(步骤 d))。

作为式(IV)的取代 7-氯喹啉-4-基吡唑-3-羧酸的官能衍生物, 可以使用酰氯, 酸酐, 混合酸酐, C_1-C_4 烷基酯, 活化酯, 例如对一硝基苯酯, 或适当用例如 N,N-二环己基碳化二亚胺或六氟磷酸苯并三唑-N-氧基三(二甲苯氨基)磷(BOP)活化的游离酸。

式 $NH_2-AA-(OH)$ 的氨基酸可以这样使用或用肽合成中常用的保护基先保护后使用。

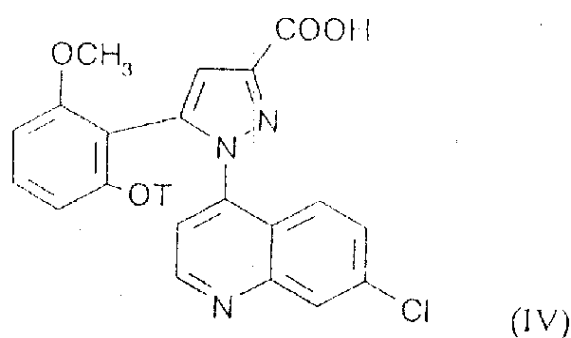
这样, 在该方法的步骤 e) 中, 在碱如吡啶, 氢氧化钠或三乙胺存在下在室温下在惰性气氛中在溶剂如丙腈, THF, DMF 或二氯甲烷中, 通过亚硫酸氯与式(IV)的酸反应得到的 1-(7-氯喹啉-4-基)吡唑-3-羧酸的氯化物与氨基酸反应几小时到几天之间一段时间。

步骤 e) 的一个替代方法在于通过氯代甲酸异丁酯或氯代甲酸

乙酯与式(IV)的酸进行反应制备7-氯-喹啉-4-基吡唑-3-羧酸的酰氯或混合酸酐,并且在于它与氨基酸的N,O-双三甲基甲硅烷基衍生物反应,后者是通过M. T. Nagasawa等人, *J. Med. chem.*, 1975, 18, 8, 826-830的出版物中描述的改良方法,以及通过在溶剂如丙腈或二氯甲烷中,在惰性气氛下,于室温或溶剂回流温度下双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺,1,3-双(三甲基甲硅烷基)脲或双(三氟甲基)乙酰胺与式 $NH_2-AA-(OH)$ 的氨基酸反应得到的。

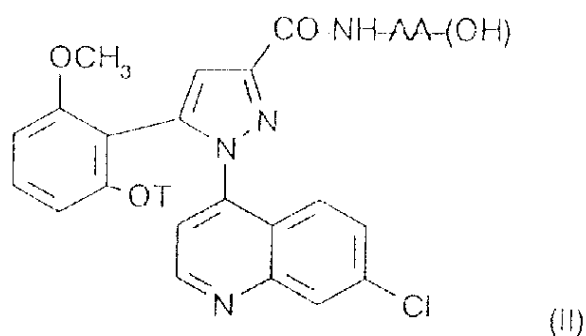
步骤e)的另一替代方法在于在碱如三乙胺存在下于室温在惰性气氛下在溶剂如二氯甲烷中吡唑-3-羧酸的混合酸酐与式 $NH_2-AA-(OH)$ 的氨基酸反应一天或几天之间一段时间。

式(IV)的7-氯喹啉-4-基吡唑-3-羧酸及酸的官能的衍生物:



其中T为 C_3-C_8 环烷基, C_3-C_8 环烷基甲基或甲氧基乙基,是新的,且作为制备化合物(I)的关键中间体,构成本发明的另一特征。

式(II)的化合物:



其中 T 为 C_3-C_8 环烷基, C_3-C_8 环烷基甲基或甲氧基乙基,也是新的,且构成本发明的另一特征。

如果式(II)产物以酸形式得到,那么通过常用方法它可转变成金属盐,尤其是碱金属盐如钠盐,或碱土金属盐如钙盐。

非市售氨基酸通过 Strecker 合成, *Ann.*, 1850, 75, 27, 或通过 H. T. Bucherer 等人的合成, *J. Pract. chem.*, 1934, 141, 5, 随后水解得到氨基酸来制备;例如, 2-氨基金刚烷-2-羧酸按照 H. T. Nagasawa 等人, *J. Med. Chem.*, 1973, 16, (7) 823, 或按照 M. Paventi 等人, *Can. J. Chem.*, 1987, 65, 2114, 制备。

按照 B. Gaspert 等人, *Croatico chemica Acta*, 1976, 48, (2), 169-178 制备 α -氨基-1-金刚烷基乙酸或 α -氨基-2-金刚烷基乙酸。

按照 H. S. Tager 等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 968 制备 2-氨基降冰片烷-2-羧酸。

按照 J. W. Tsang 等人, *J. Med. Chem.*, 1984, 27, 1663 制备 α -氨基环烷基羧酸。

按照欧洲专利申请 EP-477049 制备 R -和 S -环戊基甘氨酸。

按照 Rudman 等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 55) 制备 R -和 S -环己基甘氨酸。

通过催化氢化 R -和 S -苯基甘氨酸也可制备 R -和 S -环己基甘氨酸。

按照 J. Hill 等人, *J. Org. Chem.*, 1965 1321 通过立体有择酶

解相应的旋光 *N*-乙酰基衍生物也可制备 *R* 或 *S* 构型的 α -氨基环烷基羧酸。

式 (I) 化合物也包括其中一个或多个氢或碳原子被它们的放射活性同位素如氘或碳-14 所替代的那些。这种标记化合物在研究, 代谢或药物代谢动力学研究及作为受体配体生化测定方面是有用的。

在上面引用的 *D. Gully* 等人出版物中所描述的试验中式 (I) 化合物及其与无机或有机碱成的盐对人神经降压素受体具有非常大的亲合性。尤其是, 与 *EP-0477049* 中所述 1-萘基和 4-氯-1-萘基衍生物(它们具有等于或大于 100nm 的 IC_{50} 值) 相比, 本发明化合物具有显著低的 IC_{50} , 范围为几 nm 到 50nm。特别有价值的是其中 *T* 为甲基或环丙基甲基的式 (I) 产物, 尤其是具有 2-氨基金刚烷-2-羧酸的酰胺, 它具有 2nm 级的 IC_{50} 值。

因此该化合物甚至比 *SR48692* 活性更高, 从 *EP-0477049* 中所述化合物已经有相当高活性的观点来看, 这是意想不到的。

而且, 该 *N*-氧化物化合物类, 尤其是下面实施例 2 中所述的一个, 即 2-{[1-(1-氧桥-7-氯喹啉-4-基)-5-(2,6-二甲氧基-苯基)吡唑-3-基]羰基氨基}金刚烷-2-羧酸, 进行与 *SR48692* 对比溶解度研究。

研究的介质为水, 乙醇和水/聚乙二醇 400 混合物(70/30), *V/V*。

于 250°C 搅拌饱和溶液 3 或 5 小时后测定溶解度。

溶解在水中的产物不吸附在某过滤物上的条件达到后, 过滤溶液, 然后用液相色谱(柱: μ mBondapakC18, 洗脱剂: 丙腈/三氟乙

酸,在 254nm 下检测,流速 1ml/分钟)测定。

得到下面结果:

表 I: 实施例 2 的化合物和 SR48692 的对比溶解度研究

| | SR48692 | 实施例 2 的化合物 |
|-------|-----------------------|----------------------|
| 水 | 0.4 $\mu\text{g/ml}$ | 1.7 $\mu\text{g/ml}$ |
| 乙醇 | 1.3 mg/ml | 10.3 mg/ml |
| 水/PEG | 低于 1 $\mu\text{g/ml}$ | 30 $\mu\text{g/ml}$ |

该研究表明实施例 2 化合物出人意料的高溶解性,尤其是在适于制备注射剂的溶剂水和水/聚乙二醇混合物中。借助于补充实施例,指示了化合物在乙醇中的溶解度。

本发明的化合物毒性低;尤其是,它们的急性毒性与它们作为药物的应用相容。为此用途,给哺乳动物服用有效量的式(I)化合物或其可药用盐例如作为精神抑制药以治疗与多巴胺能的机能异常有关的病情[*D. R. Handrich* 等人, *Brain Research*, 1982, 231, 216—221, 和 *C. B. Nemeroff*, *Biological Psychiatry*, 1980, 15, (2), 283—302],或治疗心血管或胃肠系统疾病。

这样,按照本发明的另一特征,本发明涉及其中式(I)化合物或其可药用盐适当时作为活性要素的药物组合物。

在用于口服,舌下,皮下,肌内,静脉内,透皮或直肠给药的本发明药物组合物中,活性要素以给药剂型或作为与常用药物载体混合物给入动物和人。适当的给药剂型包括口服给药形式如片剂,明胶囊,粉末剂,颗粒剂和口服溶液或悬浮液,舌下和颊给药形式,

皮下,肌内或静脉内给药形式,和直肠给药形式。

为获得理想效果,每天活性要素剂量可在 0.5 到 1000mg,优选 2 到 500mg 之间。

每个剂型可含 0.5—250mg,优选 1—125mg 活性要素和可药用赋形剂。该剂型可每天给药 1—4 次。

如果以片剂形式制备固体组合物,则活性要素与可药用赋形剂如明胶,淀粉,乳糖,硬脂酸镁,滑石粉,阿拉伯胶等混合。片剂可涂覆蔗糖或其它适当物质,否则它们可被处理成具有持续或延迟活性及连续释解预定量活性要素。

通过将活性要素与稀释剂混合,然后将所得混合物倒入软或硬明胶囊中来制备明胶囊制剂。

糖浆或酏剂形式的制剂可含活性要素和增甜剂(它优选为无能量的),对羟苯甲酸甲酯和对羟苯甲酸丙酯作为防腐剂,调味剂和适当的调色剂。

水分散的粉末成颗粒可含有与分散剂,润湿剂或悬浮剂如聚乙烯吡咯烷酮等,以及与增香剂或味觉校正剂混合的活性要素。

活性要素也可以与环糊精如 α , β , 或 γ 糊精,2-羟基丙基- β -环糊精或甲基- β -环糊精的配合物形式存在。

使用用在直肠温度下熔融的粘合剂如可可油或聚乙二醇制备的栓剂实现直肠给药。

任选地用一种或多种载体,活性要素也可配成微胶囊。

下面给出但无限制意思的实施例举例说明本发明。合成用以获得本发明化合物的不同中间体的方法描述在下面制备例中。

在 *Kofler* 加热实验桌上的测量熔点。

本发明化合物给出理论的分析百分比。

核磁共振光谱和质谱也与下面实施例中描述的化合物结构一致。

制备例 I

在 1.2 当量 (6.3ml) 氢氧化铯作为在水中 50% 溶液存在下 5g 2-羟在-6-甲氧基苯乙酮分散在 100ml 异丙醇中。混合物搅拌 10 分钟, 然后减压浓缩, 用异丙醇溶解, 减在浓缩。残余物用 30ml 二甲基甲酰胺溶解, 然后加入 1.2 当量 (3.5ml) 环丙基甲基溴的溶液, 于 80℃ 加热反应混合物 4 小时。减在浓缩, 残余物用乙酸乙酯溶解, 连续用饱和 NaCl 溶液和水洗, 倾析有机相, 干燥, 减压浓缩, 得到 5.1g 希望的 2-环丙基甲氧基-6-甲氧基苯乙酮。

制备例 II

0.53g 钠溶解在 15ml 甲醇中, 然后加入 5.1g 上面制备的溶液和 25ml 甲醇中的 1 当量 (3.4g) 草酸二甲酯。反应混合物回流 6 小时, 然后冷却。加入异丙醚直到产生沉淀, 滤出沉淀, 得到 5.3g 所需的 4-(2-环丙基甲氧基-6-甲氧基苯基)-2,4-二氧丁酸甲酯的钠盐。

制备例 III

1g 上面制备的钠盐和 1.1 当量 (0.65g) 7-氯-4-(胍-1-基)-喹啉悬浮在 10ml 乙酸中。于 100℃ 加热反应混合物 5 小时, 然后混合物倒入 150ml 冰水中, 滤出沉淀, 得到 0.74g 所需的 5-(2-环丙基甲氧基-6-甲氧基-苯基)-1-(7-氯喹啉-4-基)吡唑-3-羧酸甲酯。

制备例 IV

在 2.5 当量 (0.815g) 氢氧化钾存在下 2.7g 上面制备的酯溶解在 25ml 甲醇和 25ml 水的混合物中。反应混合物回流两小时, 然后倒入冰水中。用乙醚萃取, 用盐酸溶液 (PH=2) 酸化醚相, 滤出沉淀, 用水冲洗, 得到 2.5g 所需的 5-(2-环丙基甲氧基-6-甲氧基苯基)-1-(7-氯喹啉-4-基)吡唑-3-羧酸。

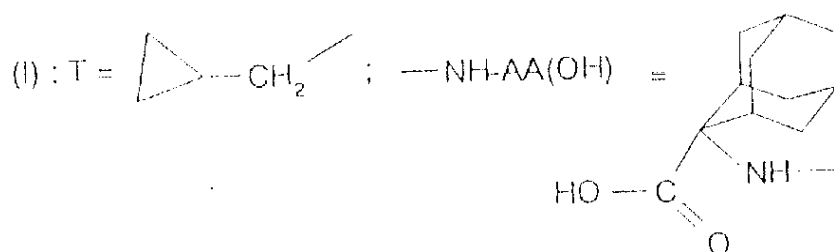
制备例 V

室温下 2.1 当量 (42.7g) 双三甲基甲硅烷基乙酰胺加入 680ml 乙腈中的 39g 2-氨基金刚烷-2-羧酸中, 然后反应混合物回流 2 小时。溶液变清澈且含有 N,O-双三甲基甲硅烷基-2-氨基金刚烷-2-羧酸。

制备例 VI

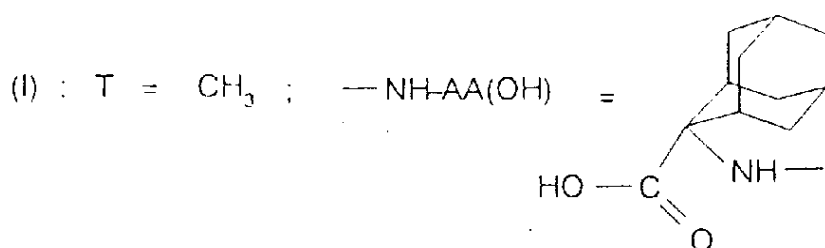
在 2.25ml 亚硫酸氯存在下 1.35g 按制备例 IV 得到的吡唑羧酸溶于 30ml 甲苯中。反应混合物回流 5 小时, 然后减压浓缩。所得酰氯加到按制备例 V 得到并含 0.59mg 当量金刚烷羧酸的溶液中。然后该反应混合物回流 3 小时, 之后浓缩溶剂。用 12ml 甲醇和 2ml 水的混合物溶解残余物, 然后于室温搅拌 1 小时, 在此期间目的产物沉淀。通过加入 10ml 水完成水解后的沉淀。混合物搅拌半小时, 然后滤出沉淀, 连续用水, 用戊烷, 然后用乙醚洗, 干燥后得到 1.8g 2{[1-(7-氯喹啉-4-基)-5-(2-环丙基甲氧基-6-甲氧基苯基)吡唑-3-基]羰基}金刚烷-2-羧酸, 熔点=200°C。

实施例 1



在 0.294mg 间氯过苯甲酸存在下 0.626g 在制备例 VI 中得到的酸溶于 100ml 氯仿中, 于室温搅拌混合物 24 小时。反应混合物在减压下浓缩, 然后用 10ml 二氯甲烷溶解。滤出所得沉淀, 然后用二氯甲烷洗, 得到 0.24g 2-{[1-(1-氧桥-7-氯喹啉-4-基)-5-(2-环丙基甲氧基-6-甲氧基苯基)吡唑-3-基]羰基氨基}金刚烷-2-羧酸, 熔点=190°C。

实施例 2



通过执行上面制备例 1—VI 中所述步骤用溴甲烷代替环丙基甲基溴制备 2-{[1-(7-氯喹啉-4-基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡唑-3-基]羰基氨基}金刚烷-2-羧酸(SR48692)。0.5g 该酸溶于 80ml 二甲基甲酰胺中, 然后加入 4.15g 单过氧邻苯二甲酸镁六水合物。搅拌反应混合物并于室温放置 24 小时。然后加入 250ml 三氟乙酸的 1% 水溶液, 连续用 150ml, 然后 100ml 然后 50ml 二氯甲烷萃取。合并萃取级分并用 250ml 蒸馏水洗两次, 于 40°C 减压浓缩洗后所得的萃取液, 然后在硅胶相上通过制备 HPLC 纯化残余物。用 4.5ml 由 97/3(V/V)二氯甲烷/异丙醇混合物组成的洗脱液溶解残余物, 在 40 巴下在 Kromasil 100Å-10μ 相上洗脱它来执行该纯化过程。每 0.2 分钟收集级分, 每个级分有 2.5ml 体积。浓缩纯产物级分得到 0.080g 白色结晶, 用二氯甲烷洗后最终得到 0.050g 2-{[1-(1-氧桥-7-氯喹啉-4-基)-5-

(2,6-二甲氧基苯基)-吡唑-3-基]羰基氨基}金刚烷-乙-羧酸, 熔点=205°C。