

申請日期	81.4.8
案 號	81103375
類 別	C07D 403/10, A61K 31/44, 31/45

300894

公告

A4
C4Int.·Cl⁶

300894

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 新穎名稱	中 文	氧代吡啶基喹啉衍生物
	英 文	OXOPYRIDINYLQUINOXALINE DERIVATIVE
二、發明 人	姓 名	(1)高田 進 (2)長命信雄 (3)足立 誠 (4)永業正美 (5)川崎和夫
	國 籍	日本國
	住、居所	(1)日本國兵庫縣川西市綠台4-6-78 (2)日本國大阪府堺市上野芝向ヶ丘町1-14-16 (3)日本國奈良縣生駒郡平群町綠ヶ丘6-18-22 (4)日本國奈良縣生駒市鹿之台西2-10-7 (5)日本國奈良縣奈良市佐保台3-902-106
三、申請人	姓 名 (名稱)	日商・塩野義製藥股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪市中央區道修町三丁目1番8號
	代 表 人 姓 名	塩野芳彦

裝

訂

線

300894

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
日 本 1994年 4月 8日 6-70909

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(3)

發明背景

發明領域

本發明係有關一種對中樞神經元之麩胺酸受體，特別是 NMDA 受體及 AMPA 受體呈現拮抗效果之氧代吡啶基喹啉衍生物。

相關技術之敘述

胺基酸如 L-麩胺酸及 L-天冬胺酸為活化中樞神經系統 (CNS) 之神經元不可或缺之神經遞質 (neurotransmitters)。然而，神經元周圍過度累積此等激化胺基酸時，可能引起神經元之過度刺激，而造成神經性失調如巴金森氏症 (Parkinsonism)、老年痴呆症、亨丁頓氏 (Huntington's) 症，以及癲癇；並於局部缺血、缺氧、低血糖症、或頭及脊髓損傷後發生神經遲鈍以及運動減退 (見，McGeer 等，自然，263，517-519 (1976)；賽門等，科學，226，850-852 (1984)；Wieloch，科學，230，681-683 (1985)；Faden 等，科學，244，798-800 (1989)；Turski 等，自然，349，414-418 (1991))。

已知上述激化胺基酸藉由神經元上的麩胺酸受體而作用於 CNS。因此，用於競爭性抑制此等激化胺基酸結合至該受體的化合物如抗癲癇藥、局部缺血性腦病之預防藥、及抗巴金森氏症之藥劑已被視為對上述疾病有效的治療藥。麩胺酸受體所扮演之重要角色已報導於日本專利公開公報 6-25294，6-239747 及 6-228112 號 (山之內製藥有限公司)；W09318173 (SCHERING)；EP5725852A1 (BASF) 等。

(請先閱讀背面之注意)
(再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

麩胺酸受體可分為兩群；即離子通道型及代謝型。離子通道型者可再依其與拮抗劑結合之選擇性分成三群。此等受體稱為N-甲基-D-天冬胺酸(NMDA)受體，2-胺基-3-(3-羥基-5-甲基異噁唑-4-基)丙酸(AMPA)受體，及海人酸(kainate)受體。

NMDA受體可選擇性地被拮抗劑如NMDA及鵝膏蕈胺酸(ibotenic acid)活化。過度刺激NMDA受體使大量鈣離子流入神經元，此已被視為造成神經元死亡的原因之一。目前為止，已知可選擇地結合至NMDA受體之拮抗劑為D-2-胺基-5-磷代戊酸鹽(D-AP5)及3-[2-羧基六氫吡啶-4-基]丙基-1-磷酸鹽(CPP)等。

AMPA受體可被拮抗劑如AMPA、麩胺酸，及使君子胺酸選擇性地活化。已開發各種喹啉衍生物作為AMPA受體之拮抗劑。該等衍生物之實例包含6,7-二硝基喹啉-2,3-二酮(DNQX)(Ferrosan)，6-氟-7-硝基喹啉-2,3-二酮(CNQX)，2,3-二羥基-6-硝基-7-胺磺醯基苯并(f)喹啉(NBQX)(Ferrosan)，及6-咪唑基-7-硝基喹啉-2,3-(1H,4H)-二酮(YM900)(山之內製藥有限公司)。其部分衍生物已報導於Honore等，科學，241，701-703(1988)；Sheardown等，歐洲藥理學期刊，174，197-204(1989)；公開1992年5月14日之PCT公報第W092-07847號；及日本專利公開公報63-83074，63-258466，1-153680，2-48578，2-221263，及2-221264號。

NMDA受體具有一個藉甘胺酸結合之變構部位及一個上

(請先閱讀背面之注意事項再填)
不頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

述拮抗劑之辨視部位。已知該變構部位經甘胺酸結合後明顯增強NMDA受體的功能。近年來，可結合至甘胺酸結合部位並影響NMDA受體變構之拮抗劑或調節劑之開發已廣受注意。甘胺酸結合部位之拮抗劑的實例包含5,7-二氯犬尿喹啉酸(bynurenicarid)HA966(歐洲藥理學期刊, 151, 161-163(1988))。

上述DNQX及CNQX已證實在NMDA受體及AMPA受體的甘胺酸結合部位上呈現拮抗效果(Birch等, 歐洲藥理學期刊, 156, 177-180(1988); Drejer等, Neurosci. Lett., 98, 333-338(1989); Sheardown等, 科學, 247, 571-574(1990))。已知二氧代四氫喹啉對甘胺酸結合部位及AMPA受體皆呈現拮抗效果。一般而言, 此等化合物對NMDA受體或AMPA受體顯現有效的拮抗效果, 但其並不同時對此二者有效作用(Larsen等編, 激化胺基酸受體, 第11章, ELLIS HORWOOD出版(1992))。由於此等化合物不易傳遞至腦部, 故尚未使用作為中樞神經藥。

使用作為對上述疾病及病況有效之治療藥以保護神經元免於因激化胺基酸造成死亡或變性之化合物必需為NMDA受體及AMPA受體二者之有效拮抗劑(Mosinger等, Exp. Neurol. 113, 10-17(1991))。因此, 需求對NMDA受體及AMPA受體皆具有明顯拮抗作用之化合物。

發明大綱

如本發明提供下式I之氧代吡啶基喹啉衍生物或其醫藥上可接受之塩：

(請先閱讀背面之注意事項)

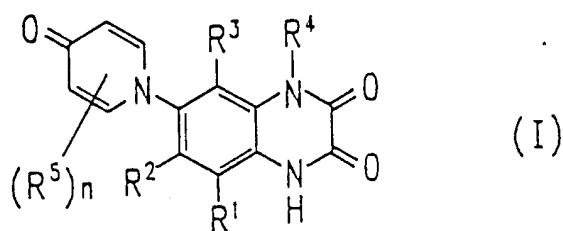
(填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)



其中 R^1 為氫，鹵素，硝基或三鹵甲基； R^2 為氫，鹵素，硝基，氟基，三鹵甲基，胺甲醯基，經低級烷基取代之胺甲醯基，胺磺醯基，或經低級烷基取代之胺磺醯基； R^3 為氫，硝基，或鹵素； R^4 為氫，低級烷基，經取代之低級烷基，低級環烷基或取代之低級環烷基； R^5 為個別選自鹵素，硝基，氟基，低級烷基，胺甲醯基及經低級烷基取代之胺甲醯基之組群之取代基；及 n 為 0 至 4 之整數。

本發明之具體實例之一為式 I 中， R^1 及 R^3 各自為氫或硝基； R^2 為鹵素，硝基，氟基，三鹵甲基，胺甲醯基，經低級烷基取代之胺甲醯基，胺磺醯基，經低級烷基取代之胺磺醯基； R^4 為氫或低級烷基； R^5 為個別選自鹵素、硝基及低級烷基之組群的取代基；及 n 為 0 至 4 之整數。

本發明另一具體實例為式 I 中 R^1 及 R^3 各自為氫； R^2 為鹵素、硝基、氟基，或三鹵甲基； R^4 為氫或低級烷基； R^5 為個別選自鹵素及硝基組成之組群的取代基； n 為 0 至 4 之整數。

本發明之又一具體實例為式 I 中 n 為 0。

本發明之再一具體實例為式 I 中 R^1 ， R^3 及 R^4 個別為氫，及 R^2 為硝基。

(請先閱讀背面之注意事項)

(共寫本頁)

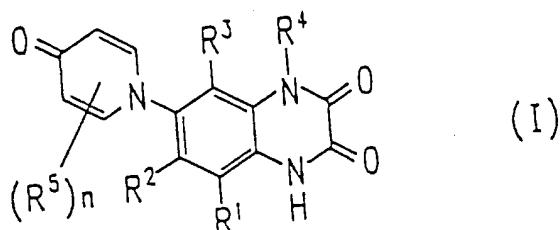
裝

訂

線

五、發明說明(7)

一種本發明之醫藥組成物包含下式 I 所示之氧代吡啶基喹啉衍生物或其醫藥上可接受之塩作為活性成份：



其中 R^1 為氫，鹵素，硝基或三鹵甲基； R^2 為氫，鹵素，硝基，氟基，三鹵甲基，胺甲醯基，經低級烷基取代之胺甲醯基，胺磺醯基，經低級烷基取代之胺磺醯基； R^3 為氫，硝基，或鹵素； R^4 為氫，低級烷基，經取代之低級烷基，低級環烷基或經取代之低級環烷基； R^5 為個別選自鹵素，硝基，氟基，低級烷基，胺甲醯基及經低級烷基取代之胺甲醯基之組群之取代基；及 n 為 0 至 4 之整數。

本發明之具體實例之一中，上述醫藥組成物係使用於競爭性地抑制由激化胺基酸造成的神經元過度刺激。

本發明之另一具體實例中，上述醫藥組成物對麩胺酸受體具有拮抗活性。

本發明之又一具體實例中，上述醫藥組成物係用於治療由激化胺基酸引發神經元過度刺激而造成之神經性疾病。

本發明之再一具體實例中，該神經性疾病係至少一種選自由巴金森氏症、老年痴呆症、亨丁頓氏舞蹈症，及癲癇組成之組群者。

本發明之另一方針為一種競爭性地抑制由激化胺基酸

(請先閱讀背面之注意事項)

(填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

造成之神經元過度刺激的方法，包含以體內投與有效治療量之上述化合物。

因此，本文所述之本發明使得下列優點變得可能：

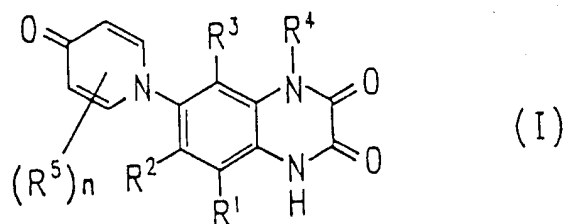
(1)提供一種對存於CNS中之NMDA受體及AMPA受體上的甘胺酸結合部位具有明顯拮抗活性之喹啉衍生物；(2)提供一種使用於競爭性地抑制由激化胺基酸造成之神經元過度刺激的醫藥組成物；(3)提供一種對麩胺酸受體具體拮抗活性之醫藥組成物；(4)提供一種用於治療由局部缺血或缺氧誘發過量的激化胺基酸，導致神經元過度刺激造成神經性失調的醫藥組成物；及(5)提供一種競爭性地抑制由激化胺基酸造成之神經元過度刺激之方法。

熟習此技藝之人士研讀與了解下列詳細描述將可明瞭本發明之此等優點及其他優點。

較佳具體實例之描述

本發明之發明人等發現，下式之氧化吡啶基喹啉衍生物對存於CNS之NMDA受體及AMPA受體之甘胺酸結合部位普遍呈現拮抗效果。因此，氧代吡啶基喹啉衍生物對因激化胺基酸引發神經元過度刺激而造成的上述疾病與病況有效。

本發明之氧化吡啶基喹啉衍生物如下式I所示：



五、發明說明(9)

其中 R^1 為氫，鹵素，硝基或三鹵甲基； R^2 為氫，鹵素，硝基，氟基，三鹵甲基，胺甲醯基，經低級烷基取代之胺甲醯基，胺磺醯基，經低級烷基取代之胺磺醯基； R^3 為氫，硝基，或鹵素； R^4 為氫，低級烷基，經取代之低級烷基，低級環烷基或經取代之低級環烷基； R^5 為個別選自鹵素，硝基，氟基，低級烷基，胺甲醯基及經低級烷基取代之胺甲醯基之組群之取代基；及 n 為 0 至 4 之整數（即 $n=0, 1, 2, 3$ 或 4）。

本發明式 I 中可經取代之氧代吡啶基係經引入至喹啉之第 6 或 7 位置上，就結構而言，此乃特別新穎，且具醫藥重要性。

鹵素之實例包含氟、氯、溴及碘。三鹵甲基之實例包含三氟甲基。本發明書中，低級烷基為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基。該低級烷基之實例包含甲基、乙基、丁基及異丙基。低級環烷基為具有 3 至 6 個碳原子之低級環烷基。低級環烷基之實例包含環丙基及環丁基。

R^4 所示之經取代的低級烷基或環烷基包含鹵素、胺基、及羧基。

較佳為 R^1 及 R^3 個別是氫或硝基；更佳為 R^1 及 R^3 各為氫。較好是 R^2 為鹵素、硝基、氟基、三鹵甲基、胺甲醯基、經低級烷基取代之胺甲醯基、胺磺醯基、經低級烷基取代之胺磺醯基；更好是鹵素、硝基、氟基、或三鹵甲基；且最好是硝基。較佳為 R^4 係氫或低級烷基；且更佳是氫。較好是 R^1 ， R^3 及 R^4 各為氫。

（請先閱讀背面之注意事項）

填寫本頁

裝

訂

線

五、發明說明(10)

較好是 R^5 個別為選自鹵素、硝基及低級烷基組成之組群的取代基；更好是個別選自由鹵素及硝基組成之組群的取代基。

上述之 n 可以是 0 至 4 之整數。當 n 為 0 時，氧代吡啶基上不存有任何 R^5 。或者，上述 n 可以是 1, 2, 3 或 4 之整數。此時本發明氧代吡啶基喹啉衍生物之氧代吡啶基上的 $(R^5)_n$ 可以是各種不同取代基之組合，且可以位於選自第 2 位置、第 3 位置、第 5 位置及第 6 位置之組群的任何位置。 $(R^5)_n$ 之實例包含下列組合：當 n 為 4 且 R^5 各為鹵素； n 為 2, R^5 各自為鹵素且 R^5 係位於第 3 及第 5 位置； n 為 1, R^5 為鹵素且位於第 3 位置； n 為 1, R^5 為低級烷基且位於第 2 位置；及 n 為 1, R^5 為硝基且位於第 3 位置。較好是 n 為 0。

較佳之本發明氧代吡啶喹啉衍生物中， R^1 及 R^3 個別為氫或硝基； R^2 為鹵素，硝基，氟基，三鹵甲基，胺甲鹽基，經低級烷基取代之胺甲鹽基，胺磺鹽基，經低級烷基取代之胺磺鹽基； R^4 為氫或低級烷基； R^5 為個別選自鹵素、硝基及低級烷基之組群的取代基；及 n 為 0 至 4 之整數。

更好的本發明之氧代吡啶喹啉衍生物中， R^1 及 R^3 各自為氫； R^2 為鹵素、硝基、氟基、或三鹵甲基； R^4 為氫或低級烷基； R^5 為個別選自鹵素及硝基組成之組群的取代基；及 n 為 0 至 4 之整數。更好之本發明氧代吡啶基喹啉衍生物為 R^1 , R^3 及 R^4 個別自氫； R^2 為硝基；及 n 為 0。

表 1 所示為本發明化合物之實例。

(請先閱讀背面之注意事項)
填寫本頁)

裝

訂

線

說明 (II) 表 1

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	R ⁵
H	硝基	H	H	0	-
H	鹵素	H	H	0	-
H	氟基	H	H	0	-
H	胺甲鹽基	H	H	0	-
H	胺磺鹽基	H	H	0	-
H	三鹵甲基	H	H	0	-
H	硝基	H	低級烷基	0	-
H	鹵素	H	低級烷基	0	-
H	氟基	H	低級烷基	0	-
H	胺甲鹽基	H	低級烷基	0	-
H	胺磺鹽基	H	低級烷基	0	-
H	三鹵甲基	H	低級烷基	0	-
H	硝基	H	H	1	甲基於第2位置
H	硝基	H	H	1	氟於第3位置
H	硝基	H	H	1	硝基於第3位置
H	硝基	H	H	4	所有R ⁵ 皆為氟
H	硝基	H	H	2	氟，於第3及第5位置
H	硝基	H	低級烷基	1	硝基於3位置
H	經低級烷基取代之胺磺鹽基	H	H	0	-
硝基	鹵素	H	H	0	-
H	鹵素	硝基	H	0	-
H	硝基	H	H	1	3- 氟
H	三鹵甲基	H	H	1	氟
H	硝基	硝基	H	0	-

(請先閱讀背面之注意事項)

(寫本頁)

裝

訂

線

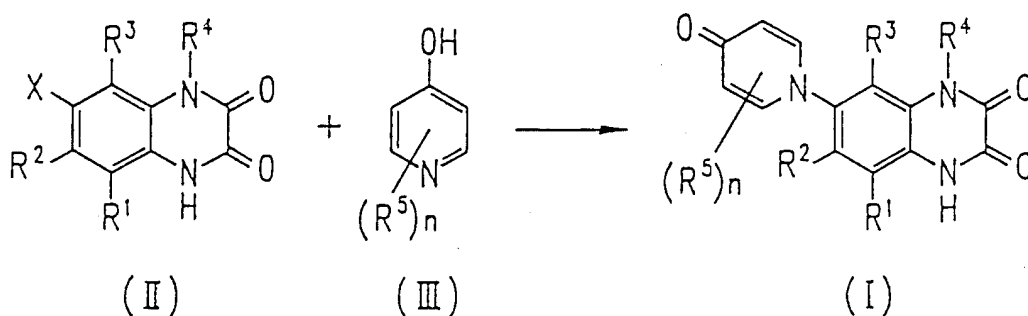
五、發明說明(12)

本發明亦包含化合物 I 之醫藥上可接受之塩。該等塩之實例包含：化合物 I 與無機酸如塩酸、氫溴酸、硫酸及磷酸之塩類；化合物 I 與有機酸如乙酸、酒石酸、反丁烯二酸及磺酸之塩類；化合物 I 與無機鹼如氫氧化鈉及氫氧化鉀形成之塩；或化合物 I 與有機鹼如叁(羥甲基)胺基甲烷及膽鹼形成之塩類。

化合物 I 可以立體異構物互變異構物存在，其係依化合物 I 所含的取代基之相同性而定。此外，本發明之化合物 I 或其塩可為水合物如一水合物及二水合物。此等水合物亦於本發明範圍之內。

本發明化合物可藉例如下列方程式之合成方法 1 或 2 來製造。

(1) 合成方法 1



其中 X 為鹵素；且 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 及 $(\text{R}^5)_n$ 之定義同於式 I 者。

如本方法，鹵喹啉化合物 II 與 4-羥基吡啶化合物 III 反應。本反應通常於有機溶劑如二甲基亞砷、二甲基甲醯胺、乙腈、丙酮及四氫呋喃中，較好於約 80 至 180℃ 的溫度下完成。為達促進反應之目的，可添加各種鹼。較好鹼之實例包含氫氧化鈉、氫氧化鉀及碳酸鉀。

(請先閱讀背面之注意事項)

填寫本頁)

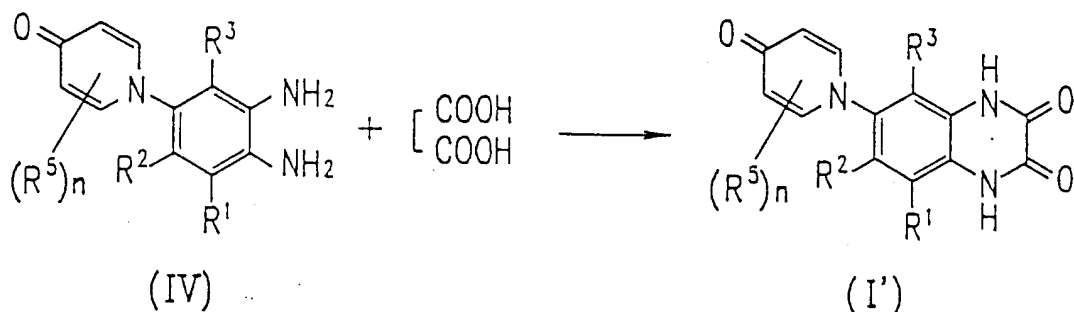
裝

訂

線

五、發明說明(13)

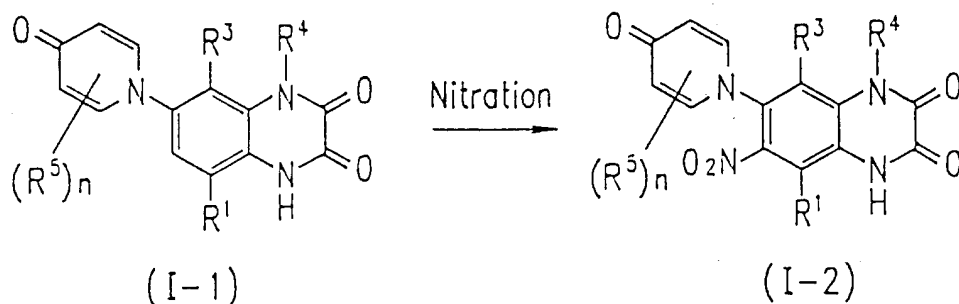
(2) 合成方法 2



式中 R^1, R^2, R^3 及 $(R^5)_n$ 之定義與式 I 者同。

根據此方法，氧代吡啶基-鄰-伸苯基二胺衍生物 IV 與等莫耳數或過量莫耳數之草酸於室溫或更高的溫度下反應。在此反應中草酸之反應衍生物可使用來代替草酸。衍生物之較佳實例包含塩、酯、水合物、酐及鹽基氨。此反應通常於水性或醇溶劑中產生。可添加各種酸以達促進此反應之目的。較好酸之實例為塩酸。藉此反應獲得的化合物 I' 相當於本發明式 I，其中 R^4 為氫。

本發明化合物亦可藉引入一個取代基至藉上述方法獲得之化合物，或是以一適當的取代基取代此化合物而獲得。例如， R^2 為硝基之本發明化合物 I-2 可藉下述方程式硝化本發明化合物 I-1 (其中 R^2 為氫) 而獲得。

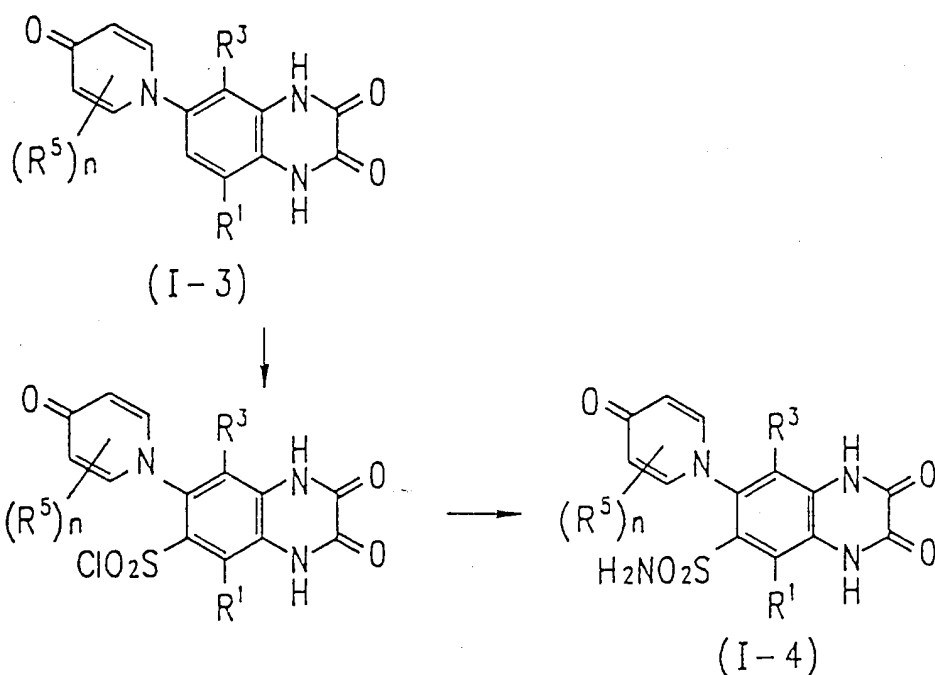


其中 R^1, R^3, R^4 及 $(R^5)_n$ 之定義與式 I 者同。

五、發明說明(14)

硝化作用可以硝酸或其塩於硫酸或乙酸酐-乙酸的酸性條件下處理 R^2 為氫之本發明化合物 I-1 來進行。或者，該硝化作用可藉於有機溶劑如環丁礪 (swfolane) 中將化合物 I-1 與四氟硼酸鎔一起加熱來進行。

另外，如下述方程式所示，本發明化合物可藉氯磺酸或其塩處理化合物 I-3 而引入一個氯磺醯基，並於類似上述之酸性條件下以氨或銨塩進一步處理所得化合物以至於引入一個胺磺醯基而獲得本發明化合物。



本發明化合物結合至該等受體之能力可使用以 3H 標記之甘胺酸或 AMPA 藉競爭性分析來測定。此外，大老鼠之實驗證實本發明化合物具有防護神經性失調之功能。

本化合物結合至 NMDA 受體之甘胺酸結合位置的能力可藉例如使用下述試管內競爭性分析來測定。

大老鼠之大腦皮質於緩衝溶液中均質化，並反覆離心

(請先閱讀背面之注意事項 填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(15)

及再懸浮於緩衝液中以製備膜樣本。使膜樣本與含有 $[^3\text{H}]$ 甘胺酸及相關化合物之溶液混合，並培育一段預定的時間。然後，藉稀釋並使用濾紙過濾而終止該混合物的反應。藉液體內燃計數器測定濾紙之放射性。以 1mM 無放射性之甘胺酸測定非專一性結合，以算出 IC_{50} 。

有關本發明化合物對AMPA受體的結合能力可以，如，下述之競爭性分析來測定。

大老鼠之大腦皮質於緩衝溶液中均質化，並反覆離心及再懸浮於緩衝液中以製備膜樣本。使膜樣本與含有 $[^3\text{H}]$ AMPA及相關化合物之溶液混合，並培育一段預定的時間。然後，藉稀釋並使用濾紙過濾來終止該混合物的反應。藉液體內燃計數器測定濾紙之放射性。以 1mM 無放射性之麩胺酸測定非專一性結合，以算出 IC_{50} 。

含有本發明氧代吡啶基喹啉衍生物之組成物可為由激化胺基酸結合於NMDA受體（特別是結合於甘胺酸結合位置）及結合於AMPA受體造成之神經性失調之有效的治療藥劑。該組成物係可以口服或非口服施與患者。以可注射溶液或懸浮液之劑型存在之醫藥組成物，較好是以水溶液存在以適於非口服給藥；呈錠劑或膠囊之劑型者適於口服給藥。此等組成物可含有各種濃度之本發明化合物。醫藥上可接受之有機或無機賦形劑如塩水、醇、蓖麻油、明膠、乳糖、澱粉及滑石可含於該組成物中。此外，若需要，此組成物亦可含有各種佐劑如潤滑劑、安定劑及乳化劑。

作為治療藥劑之本發明組成物的劑量可依受藥者之年

（請先閱讀背面之注意事項）
填寫本頁

裝

訂

線

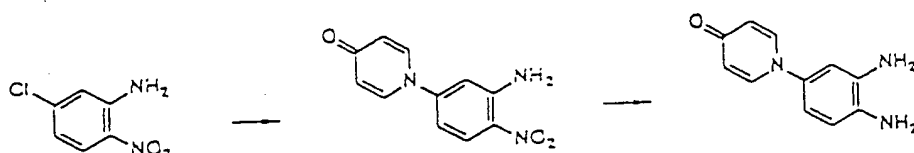
五、發明說明(16)

齡、體重、病情、治療效果、給藥方式、治療時間等而異。此組成物可經口服或非經腸(尤其是靜脈注射)投藥於人類。就成人而言，通常是以一劑至分成數劑或連續地以式I之氧吡啶基喹啉衍生物之該組成物以每天約1至1000mg，較好是以10至500mg之劑量口服給藥；或以每天約1至500mg之劑量非經腸給藥。

實例

下文將以說明實例的方式詳細地描述本發明。應注意本發明並不受限於下述實例。

實例中，NMR為核磁共振光譜學及IR代表紅外線光譜學。

參考實例12-硝基-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)苯胺

首先，添加8.628g 5-氯-2-硝基苯胺，7.161g 4-羥基吡啶，及4.892g氫氧化鉀粉末至60ml無水二甲基亞砜。如此獲得之混合物於130℃氮氣環境中攪拌3小時。接著添加200ml冰水至該反應混合物並以4N鹽酸中和。攪拌所得溶液30分鐘，得到沉澱物。過濾沉澱物並以水清洗。沉澱物進行矽膠管柱層析術，並收集以溶於二氯甲烷之20%甲醇溶出之部分。併合收集部分並蒸發。殘餘物於甲醇中再結晶，得到11.868g 2-硝基-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-

(請先閱讀背面之注意事項)

填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(17)

苯胺之微黃的橘紅色晶體。

熔點：298-303℃。

元素分析(分析為 $C_{11}H_9N_3O_3 \cdot 1/5H_2O$)

計算值：C, 56.27; H, 4.03; N, 17.90(%)

實測值：C, 56.21; H, 4.01; N, 17.99(%)

H^1 -NMR(d_6 -DMSO) δ : 6.26(2H, d, $J=7.8$ Hz), 6.81(1H, dd, $J=9.4, 2.8$ Hz), 7.08(1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.61(2H, br.s), 7.99(2H, d, $J=7.8$ Hz), 8.12(1H, d, $J=9.4$ Hz)。

4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯二胺

首先，添加 5.515g 2-硝基-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯胺至含有 7.975g 鐵粉、20ml 水及 78ml 乙醇之懸浮液中，接著加入 2ml 2N 鹽酸。所得混合物加熱回流 6 小時。然後，添加 1.092g 鐵粉及 2ml 2N 鹽酸至該混合物中。所得混合物再回流 1 小時。反應後，使用塞里特(celite)熱過濾此反應混合物，並以溫熱之乙醇完全清洗塞里特上的殘餘物。將母液與洗液互相併合並濃縮至乾燥。如此獲得的殘餘物進行矽膠管柱層析術，並收集以溶於氯仿之 5% 甲醇溶離出之部分。併合收集的部分，並蒸發。殘餘物以異丙醇-甲醇(1:1)再結晶得到 4.137g 4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯二胺之橘紅色晶體。

熔點：257-259.5℃。

元素分析(分析為 $C_{11}H_{11}N_3O$)

計算值：C, 65.66; H, 5.51; N, 20.88(%)

實測值：C, 65.61; H, 5.58; N, 20.63(%)

(請先閱讀背面之注意事項)

填寫本頁)

裝

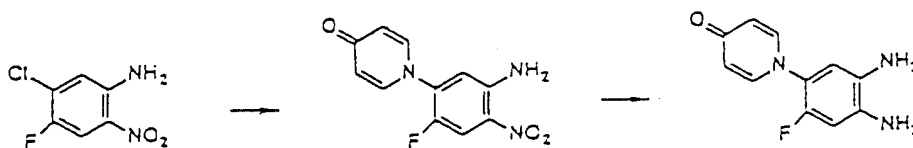
訂

線

五、發明說明 (18)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 4.76 (2H, br.s), 4.85 (2H, br.s), 6.15 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.46 (1H, dd, $J=8.2, 2.4\text{Hz}$), 6.57 (2H, m), 7.75 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$)。

參考實例 2



2-硝基-4-氟-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯胺

首先，使 3.811g 2-硝基-4-氟-5-氯-苯胺，2.473g 4-羥基吡啶，及 1.827g 氫氧化鉀粉末於 130°C ，氮氣中以參考實例 1 之相同方法反應 3 小時，得到 1.125g 2-硝基-4-氟-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯胺。

熔點 $>305^\circ\text{C}$ (分解)。

元素分析 (分析為 $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{F}$)

計算值：C, 53.02; H, 3.24; N, 16.86; F, 7.62 (%)

實測值：C, 52.63; H, 3.46; N, 16.64; F, 7.44 (%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 6.27 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J_{\text{FH}}=7.0\text{Hz}$), 7.57 (2H, br.s), 7.87 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J_{\text{FH}}=11.2\text{Hz}$)。

4-氟-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯二胺

首先，1.065g 2-硝基-4-氟-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯胺藉加熱溶解於 45ml 二甲基甲醛，並於大氣壓力下以 195mg 之 10% 鈀碳催化劑還原。反應後，反應混合物經

(請先閱讀背面之注意事項)
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(19)

塞里特過濾以去除催化劑，獲得的母液濃縮至乾燥。如此獲得之殘餘物使用30g矽膠進行管柱層析術，並收集以二氯甲烷-甲醇(20:1)溶液溶出之部分。併合該收集部分並蒸發。殘餘物以乙醇再結晶，得到802mg 4-氟-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯二胺。

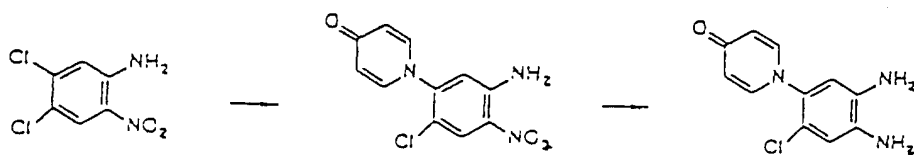
熔點：227-229.5℃。

元素分析(分析為C₁₁H₁₀N₃OF)

計算值：C, 60.27; H, 4.60; N, 19.17; F, 8.67(%)

實測值：C, 60.38; H, 4.76; N, 19.01; F, 8.62(%)

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ: 6.24(2H, d, J=7.8Hz), 6.50(1H, d, J_{FH}=12.6Hz), 6.58(1H, d, J_{FH}=7.8Hz), 7.70(2H, d, J=7.8Hz)。

參考實例 34-氯-3-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-6-硝基苯胺

首先，含有14.3g 3,4-二氯-6-硝基苯胺，9.01g 4-羥基吡啶，5.87g之86%氫氧化鉀，及70ml二甲亞砜之混合物於130℃之油浴中加熱3.5小時，並冷卻。添加冰水至該混合物，並過濾沉澱晶體。然後，將16.9g所得粗製晶體加入含100g矽膠之管柱並以溶於氯仿之10%甲醇溶離。併合溶出物，並蒸發。過濾殘餘物，得到9.78g 4-氯-3-(

(請先閱讀背面之注意事項)

填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(20)

4-氧代-4H-吡啶-1-基)-6-硝基苯胺(熔點: 288至291℃(分解))之粗製晶體。接著, 300mg粗製晶體於甲醇中再結晶, 得到268mg 4-氯-3-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)6-硝基苯胺之晶體。

熔點: 290-293℃(分解)

元素分析(分析為 $C_{11}H_8N_3O_3Cl$)

計算值: C, 49.73; H, 3.04; N, 15.82; Cl, 13.35(%)

實測值: C, 49.52; H, 3.20; N, 15.66; Cl, 13.08(%)

1H -NMR(d_6 -DMSO) δ : 6.22(2H, dd, $J=6Hz$, $J=2Hz$), 7.19(1H, s), 7.73(2H, br, s), 7.78(2H, dd, $J=6Hz$, $J=2Hz$), 8.23(1H, s)。

4-氯-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯二胺

首先, 含有3.0g 4-氯-3-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-6-硝基苯胺, 3.78g鐵粉, 10ml水, 90ml乙醇, 及1.15ml之2N鹽酸之混合物於油浴中藉加熱回流3小時。然後添加135ml乙醇至該混合物中, 並以Hyflo Super-Cel(商品名)過濾不溶物質並除去溶劑。如此獲得之粗製晶體加入含有30g矽膠的管柱, 並以溶於氯仿之20甲醇溶離。併合溶出物並蒸發。殘餘物於甲醇/異丙醇再結晶, 得到2.04g 4-氯-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯二胺之晶體。

熔點: 260-261℃(分解)

元素分析(分析為 $C_{11}H_{10}N_3OCl$)

計算值: C, 56.06; H, 4.28; N, 17.83; Cl, 15.05(%)

實測值: C, 56.05; H, 4.30; N, 17.75; Cl, 15.17(%)

(請先閱讀背面之注意事項)

填寫本頁)

裝

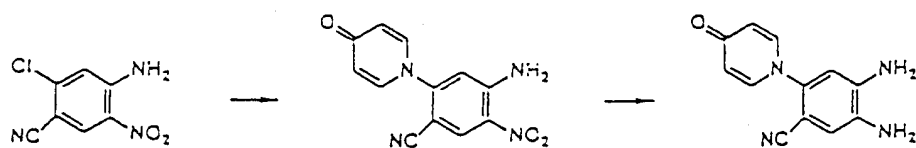
訂

線

五、發明說明 (21)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 4.97 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.12 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.58 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)。

參考實例 4



4-氯-3-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-6-硝基苯胺

首先，使含有 1.0g 3-氯-4-氯-6-硝基苯胺，507mg 4-羥基吡啶，330mg 86% 氫氧化鉀，及 5ml 二甲亞砜之混合物於 110°C 油浴中加熱 3 小時。此後續步驟以參考實例 3 之相同方法進行，得到 836mg 4-氯-3-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-6-硝基苯胺之晶體。

熔點： $354-357^\circ\text{C}$ (分解)

元素分析 (分析為 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$)

計算值：C, 56.25; H, 3.15; N, 21.87 (%)

實測值：C, 56.25; H, 3.27; N, 21.83 (%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 6.28 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.24 (2H, br. s), 8.68 (1H, s)。

4-氯-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯二胺

首先，含有 490mg 4-氯-3-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-6-硝基苯胺，642mg 鐵粉，4ml 水，16ml 乙醇及 0.2ml 之 2N 鹽酸的混合物於油浴中加熱 1 小時。此後之步驟以參考實

(請先閱讀背面之注意事項)

填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

例 3 之相同方法進行，得到粗製晶體。然後，405mg 粗製晶體以甲醇/異丙醇再結晶，得到 274mg 4-氟-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯二胺。

熔點：321-333℃ (分解)

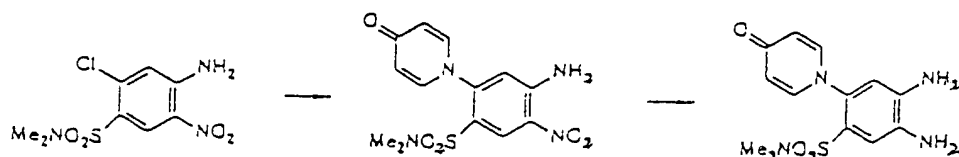
元素分析 (分析為 $C_{12}H_{10}N_4O$)

計算值：C, 63.70; H, 4.46; N, 24.77 (%)

實測值：C, 63.57; H, 4.59; N, 24.41 (%)

1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.21 (2H, s), 5.90 (2H, s), 6.17 (2H, d, $J=8$ Hz), 6.59 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.73 (2H, d, $J=8$ Hz)。

參考實例 5



4-二甲基胺磺醯基-3-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-6-硝基苯胺

首先，使含有 3.0g 3-氯-4-二甲基胺磺醯基-6-硝基苯胺、1.39g 4-羥基吡啶、0.91g 之 86% 氫氧化鉀，及 20 ml 二甲亞砜之混合物於 130℃ 之油浴中加熱 1.5 小時。以參考實例 3 相同之方法進行後續步驟，得到 1.675g 4-二甲基胺磺醯基-3-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-6-硝基苯胺。

熔點：344-347℃ (分解)

元素分析 (分析為 $C_{13}H_{14}N_4O_5S$)

(請先閱讀背面之注意事項)
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(23)

計算值：C, 46.15；H, 4.17；N, 16.56；S, 9.48(%)

實測值：C, 46.11；H, 4.22；N, 16.36；S, 9.37(%)

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$: 2.56(6H, s), 6.16(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.09(1H, s), 7.71(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25(2H, br. s), 8.51(1H, s)。

4-二甲基胺磺醯基-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯基二胺

首先，含有 1.50g 4-二甲基胺磺醯基-3-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-6-硝基苯胺，1.49g 鐵粉，9ml 水，36ml 乙醇，及 0.45ml 2N 鹽酸之混合物於油浴中藉加熱回流 45 分鐘。以實例 3 之相同法方法進行後續步驟，得到粗製晶體。該粗製晶體以甲醇/異丙醇再結晶，得到 1.30g 4-二甲基胺磺醯基-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯二胺之晶體。

熔點：334-336℃(分解)

元素分析(分析為 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$)

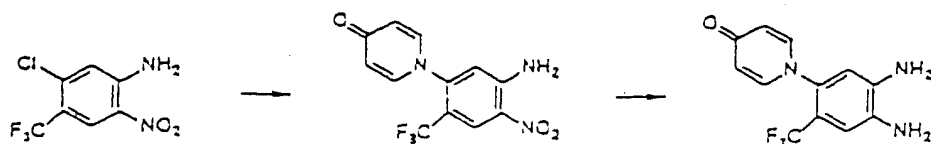
計算值：C, 50.63；H, 5.23；N, 18.17；S, 10.40(%)

實測值：C, 50.43；H, 5.28；N, 18.16；S, 10.58(%)

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$: 2.51(6H, s), 5.21(2H, s), 5.90(2H, s), 6.17(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.59(1H, s), 6.82(1H, s), 7.73(2H, d, $J=8\text{Hz}$)。

參考實例 6

五、發明說明 (24)



4-胺基-5-硝基-2-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-三氟甲基苯 (beneotrifluoride)

首先，含有 2.40g 4-胺基-2-氯-5-硝基三氟甲基苯、2.0g 4-羥基吡啶、684mg 86% 氫氧化鉀、15ml 二甲亞碸之混合物於 70℃ 油浴中加熱 2 小時。冷卻混合物，並將冰水加至混合物中。過濾沉澱之粗製晶體並以甲醇/乙酸乙酯再結晶，得到 2.69g 4-胺基-5-硝基-2-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)三氟甲基苯之晶體。

熔點：274-275℃

元素分析 (分析為 $C_{12}H_8N_3O_3F_3$)

計算值：C, 48.17; H, 2.70; N, 14.04; F, 19.05(%)

實測值：C, 48.12; H, 2.78; N, 13.98; F, 19.11(%)

1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 6.19 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.74 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.17 (2H, br. s), 8.38 (1H, s)。

4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-5-三氟甲基-1,2-伸苯二胺

首先，使含有 2.56g 4-胺基-5-硝基-2-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)三氟甲基苯，2.87g 鐵粉，14.4ml 水，57.6ml 乙醇，及 0.86ml 2N 鹽酸之混合物於油浴中加熱回流 45 分鐘。以參考實例 3 之相同方法進行後續步驟，得到 1.73g 4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-5-三氟甲基-1,2-伸苯二胺之

(請先閱讀背面之注意事項)

(填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(25)

結晶。

熔點：264-266℃(分解)

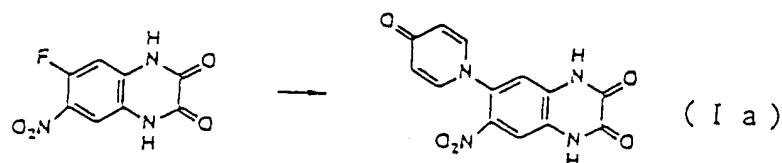
元素分析(分析為 $C_{12}H_{10}N_3OF_3$)

計算值：C, 53.53; H, 3.74; N, 15.61; F, 21.17(%)

實測值：C, 53.55; H, 3.87; N, 15.52; F, 21.30(%)

^1H-NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.23(2H, br. s), 5.53(2H, br. s),
7.57(2H, d, $J=8Hz$), 6.09(2H, d, $J=8Hz$), 6.54(1H, s),
6.86(1H, s)。

實例 1



6-硝基-7-(4-氯代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮

首先將 9.007g 7-氟-6-硝基-1,4-二氫喹啉-2,3-酮，7.611g 4-羥基吡啶，及 5.219g 之氫氧化鉀粉末添加至 120ml 之無水二甲亞碸中。混合物於 130℃，氮氣中攪拌 2 小時。接著，添加 50ml 冰水及 30ml 4N 鹽酸至該反應混合物以使其成為弱酸性(pH3至4)。過濾所得黃色沉澱物，並用水清洗。該沉澱物藉加熱溶解於含有 560ml 水及 56ml 濃氨水之混合物中。添加一克活性硫至該所得混合物中，攪拌並過濾。以濃鹽酸中和濾液並以冰冷卻。然後過濾沉澱物晶體並依序以水、甲醇及乙醇清洗。乾燥所得之晶體，

(請先閱讀背面之注意事項)

填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(26)

得到 7.56g 6-硝基-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮(後文簡稱為 Ia)。

熔點： $>300^{\circ}\text{C}$

元素分析(分析為 $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5$)

計算值：C, 52.0; H, 2.69; N, 18.66(%)

實測值：C, 51.83; H, 2.89; N, 18.69(%)

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$: 6.22(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.21(1H, s), 7.78(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.00(1H, s)

IR(純): 3080, 2920, 2580, 1730, 1695, 1635, 1595 cm^{-1}

化合物 Ia 之硫酸鹽：

熔點： $>300^{\circ}\text{C}$

元素分析(分析為 $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)

計算值：C, 42.51; H, 3.02; N, 15.25; S, 4.36(%)

實測值：C, 42.27; H, 3.10; N, 15.65; S, 4.36(%)

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$: 6.81(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.33(1H, s), 8.05(1H, s), 8.30(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$)。

化合物 Ia 之膽鹼鹽以下列方式獲得。

首先，將 2.70g (9.0mmol) 6-硝基-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮添加至 30ml 丙酮並攪拌。接著將 2.25ml (10.0mmol, 1.1當量) 之 50% 氫氧膽鹼水溶液加入該混合物中並攪拌。靜置混合物 1.5 小時，並過濾如此形成之沉澱物再以丙酮清洗。所得之摻紅色的橘紅色沉澱物藉加熱溶解於 200ml 乙醇。以活性碳處理該溶液並過濾。濃縮濾液至原始體積之四分之三並使之冷卻。過

(請先閱讀背面之注意事項)(寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(27)

濾沉澱晶體，得到 3.58g 膽鹼鹽之晶體，產率為 88.9%。

熔點：230-233℃

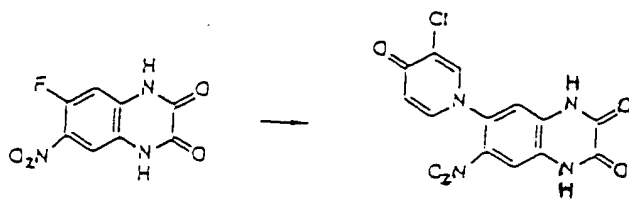
元素分析(分析為 $C_{13}H_7N_4O_5 \cdot C_5H_{14}NO \cdot 2.5H_2O$)

計算值：C, 48.21; H, 5.84; N, 15.62; H_2O , 10.04(%)

實測值：C, 48.40; H, 5.80; N, 15.86; H_2O , 10.20(%)

H^1 -NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.11(9H, s), 3.41(2H, t, $J=4.6$ Hz), 3.85(2H, m), 6.14(2H, d, $J=7.4$ Hz), 6.87(1H, s), 7.71(2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.82(1H, s)。

實例 2



6-硝基-7-(3-氯-4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮

首先，將 267mg 7-氟-6-硝基-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮，171mg 3-氯-4-羥基吡啶，及 92mg 氫氧化鉀粉末添加至 3ml 無水二甲亞砜。混合物於氮氣中 130℃ 下反應 80 分鐘。接著添加冰水及 4N 鹽酸至該混合物中，以調整其 pH 值至約 2。過濾所得黃色沉澱，並以水清洗。沉澱物於二甲基甲醛及水之混合物中再結晶，得到 376mg 黃白色之 6-硝基-7-(3-氯-4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮。

熔點：>300℃

(請先閱讀背面之注意事項)(寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

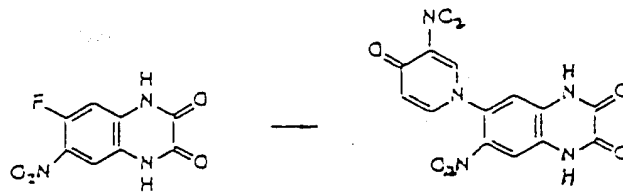
元素分析 (分析為 $C_{13}H_7N_4O_5Cl \cdot C_3H_7NO \cdot H_2O$)

計算值: C, 45.13; H, 3.79; N, 16.45; Cl, 8.33(%)

實測值: C, 45.14; H, 3.46; N, 16.33; Cl, 8.57(%)

1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 6.38 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=7.8, 2.4$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 12.43 (2H, br. s)。

實例 3



6-硝基-7-(3-硝基-4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮

首先，將 677mg 7-氟-6-硝基-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮，840mg 4-羥基-3-硝基吡啶，403mg 氫氧化鉀粉末加入 6ml 無水二甲亞砜。使混合物於氮氣中 $130^{\circ}C$ 下反應 2 小時。接續的步驟以實例 2 之相同方法進行。所得沉澱物於二甲基甲醛及水中再結晶，得到 672mg 6-硝基-7-(3-硝基-4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮之紅色晶體。

熔點: $>300^{\circ}C$

元素分析 (分析為 $C_{13}H_7N_5O_7$)

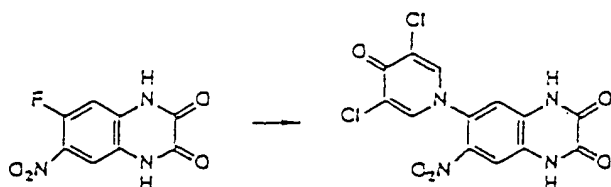
計算值: C, 45.23; H, 2.04; N, 20.09(%)

實測值: C, 45.25; H, 2.82; N, 20.20(%)

五、發明說明(29)

$^1\text{H-NMR}$ (δ -DMSO) δ : 6.62 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, s), 7.96 (1H, dd, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 8.06 (1H, s), 9.11 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

實例 4



6-硝基-7-(3,5-二氯-4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮

首先，將 1.129g 7-氟-6-硝基-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮，1.648g 3,5-二氯-4-羥基吡啶，及 672mg 氫氧化鉀粉末加入 10ml 無水二甲亞砜中。使此混合物於 130°C ，氮氣中反應 3 小時。以實例 2 之相同方法進行後續步驟。所得沉澱物藉加熱溶於二甲基甲醛，該溶液再以活性碳去色並過濾。添加等量的水至其中，並靜置溶液至隔夜，得到 1.473g 6-硝基-7-(3,5-二氯-4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮之晶體。

熔點： $>300^\circ\text{C}$

元素分析 (分析為 $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$)

計算值：C, 41.29; H, 1.87; N, 14.82; Cl, 18.75(%)

實測值：C, 41.47; H, 1.84; N, 15.08; Cl, 19.01(%)

$^1\text{H-NMR}$ (δ -DMSO) δ : 7.39 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.55 (2H, s)。

(請先閱讀背面之注意事項)

(本寫本頁)

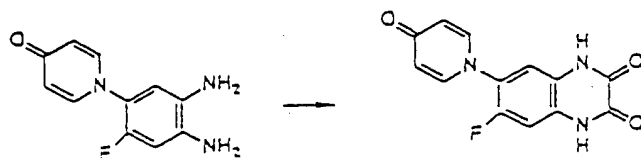
裝

訂

線

五、發明說明(30)

實例 5



6-氟-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮

首先，將 4.266g 4-氟-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯二胺，及 1.927g 草酸加入 48ml 之 4N 鹽酸中。混合物加熱回流 2.5 小時。反應後，過濾沉澱之晶體，以水清洗，並乾燥得到 3.920g 6-氟-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮。

熔點：>300℃

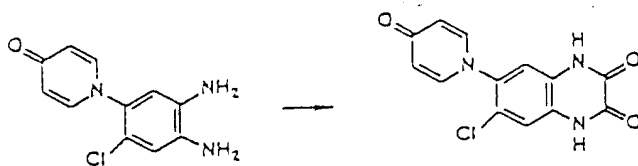
元素分析(分析為 $C_{13}H_8N_3O_3F \cdot 0.2H_2O$)

計算值：C, 56.40; H, 3.06; N, 15.18, F, 6.86(%)

實測值：C, 56.21; H, 3.19; N, 15.24; F, 6.93(%)

H^1 -NMR(d_6 -DMSO) δ : 6.23(2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.13(1H, d, $J_{FH}=16$ Hz), 7.17(1H, d, $J_{FH}=12.6$ Hz), 7.80(1H, d, $J=6.4$ Hz), 12.09(1H, br.s), 12.15(1H, br.s)。

實例 6



6-氯-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮

(請先閱讀背面之注意事項)

填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(31)

酮

首先，含有 1.93g 4-氯-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯二胺，2.21g 草酸，及 40ml 2N 鹽酸之混合物於油浴中加熱回流 2 小時。冷卻該混合物並過濾沉澱晶體，得到 2.1g 6-氯-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮之粗製晶體。(熔點： $>400^{\circ}\text{C}$)。接著該 500mg 之粗製產物以二甲基甲醛及水再結晶，得到 299mg 6-氯-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮。

熔點： $420-445^{\circ}\text{C}$ (分解)

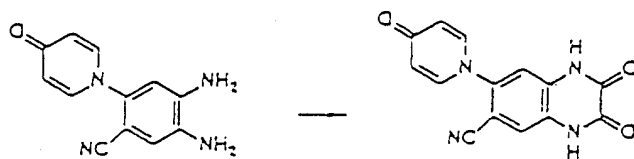
元素分析 (分析為 $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$)

計算值：C, 53.07; H, 2.91; N, 14.28, Cl, 12.05 (%)

實測值：C, 53.09; H, 2.83; N, 14.24; Cl, 12.36 (%)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}-\text{HNO}_3) \delta$: 7.46 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.57 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)。

實例 7



6-氯基-7-(4-氯代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮

首先，使含有 246mg 4-氯-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯二胺，294mg 草酸，5ml 2N 鹽酸之混合物於油浴中加熱回流 2 小時。冷卻混合物並過濾沉澱晶體。接著進

(請先閱讀背面之注意事項)
(供寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

一步以 2N 鹽酸使由此獲得之 284mg 粗製晶體再結晶，得到 201mg 6-氟-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮。

熔點：410-415℃ (分解)

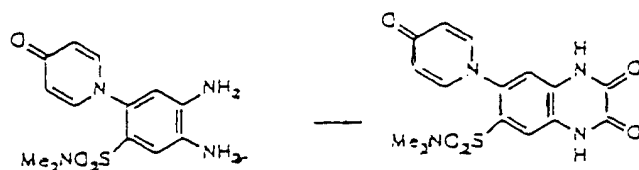
元素分析 (分析為 $C_{14}H_8N_4O_3 \cdot 3/4H_2O$)

計算值：C, 57.23; H, 3.26; N, 19.07 (%)

實測值：C, 57.54; H, 3.33; N, 19.10 (%)

$^1\text{-NMR} (D_2O-HNO_3) \delta$: 7.50 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.68 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.72 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)。

實例 8



6-二甲基胺磺鹽基-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-喹啉-2,3-二酮

首先，含有 500mg 4-甲基胺磺鹽基-5-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯二胺，438mg 草酸，及 10ml 之 2N 鹽酸之混合物於油浴中加熱回流 3 小時。冷卻混合物並以氨水使之鹼化。過濾沉澱晶體。接著，使如此獲得之 534mg 粗製晶體進一步於二甲基甲醛及水中再結晶，得到 201mg 6-二甲基胺磺鹽基-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮。

熔點：400-405℃ (分解)

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

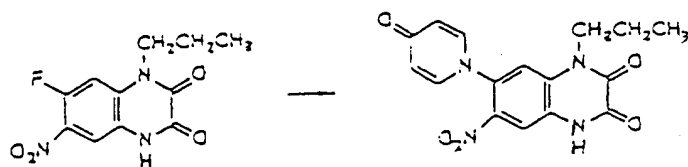
元素分析 (分析為 $C_{15}H_{14}N_4O_5S \cdot 1/4H_2O$)

計算值 : C, 49.11; H, 3.98; N, 15.27; S, 8.74 (%)

實測值 : C, 49.22; H, 4.10; N, 15.37; S, 8.72 (%)

$^1\text{-NMR}(\text{D}_2\text{O}-\text{HNO}_3) \delta$: 2.17 (6H, s), 6.91 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.37 (1H, s), 8.10 (2H, d, $J=7\text{Hz}$)。

實例 9



6-硝基-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1-(正丙基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮

首先，將 1.244g 7-氟-6-硝基-1-(正丙基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮，952mg 4-羥基吡啶，及 711mg 氫氧化鉀粉末加入 10ml 無水二甲亞砜中。於氮氣中， 130°C 下攪拌混合物 3.5 小時。然後添加 50ml 水至該混合物中，並以 4N 塩酸酸化該混合物 (pH2 至 3)，得到黃色沉澱。過濾沉澱物並於二甲基甲醛中再結晶，得到 1.08g 6-硝基-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1-(正丙基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮。

熔點 : $>300^\circ\text{C}$

元素分析 (分析為 $C_{16}H_{14}N_4O_5 \cdot 0.2H_2O$)

計算值 : C, 55.56; H, 4.20; N, 16.20 (%)

實測值 : C, 55.63; H, 4.29; N, 16.37 (%)

$^1\text{-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$: 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.65 (2H, m),

(請先閱讀背面之注意事項)
(寫本頁)

裝

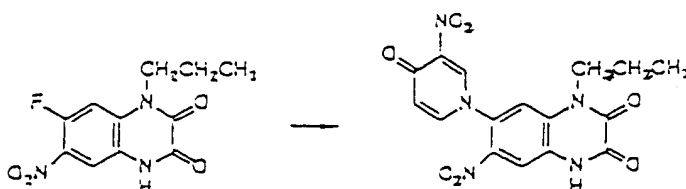
訂

線

五、發明說明 (34)

4.10 (2H, m), 6.21 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.77 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, s)。

實例 10



6-硝基-7-(3-硝基-4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1-(正丙基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮

首先，使 803 mg 7-氟-6-硝基-1-(正丙基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮，700 mg 3-硝基-4-羥基吡啶，及 365 mg 氫氧化鉀於 130℃ 之無水二甲亞砜中以實例 9 之相同方法反應 4.5 小時。得到 1.059 g 6-硝基-7-(3-硝基-4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1-(正丙基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮。

熔點：>300℃

元素分析 (分析為 $C_{16}H_{13}N_5O_7 \cdot 0.3H_2O$)

計算值：C, 48.94; H, 3.49; N, 17.83(%)

實測值：C, 49.02; H, 3.68; N, 17.92(%)

H^1 -NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.66 (2H, m), 4.06 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.98 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 9.12 (1H, d, J=1.8 Hz), 12.46 (1H, br. s)。

實例 11

(請先閱讀背面之注意事項)

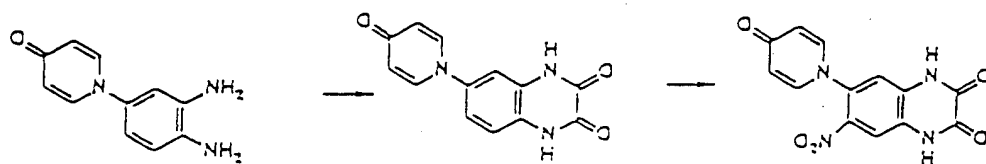
(寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

6-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮

首先，4.849g 4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,2-伸苯二胺及2.402g草酸添加至60ml之4N鹽酸中。該混合物於氮氣中藉加熱回流2.5小時。混合物冷卻後過濾沉澱晶體並以二甲基甲醛再結晶，得到4.786g 6-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮。

熔點：>300℃

元素分析(分析為C₁₃H₉N₃O₃)

計算值：C,61.18；H,3.55；N,16.46(%)

實測值：C,60.94；H,3.62；N,16.37(%)。

6-硝基-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮

首先，於冰冷下將510mg 6-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮添加至5ml濃硫酸中，並使其溶於其中。然後，添加253mg硝酸鉀至該所得溶液。混合物於60℃加熱攪拌3小時。接著，添加20ml冰水至該混合物中，並以4N氫氧化鈉溶液調整此溶液之pH至5。過濾沉澱之黃色晶體。以水清洗如此獲得之晶體並乾燥得到426mg 6-硝基-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮。

熔點：>300℃

(請先閱讀背面之注意事項)
(寫本頁)

裝

訂

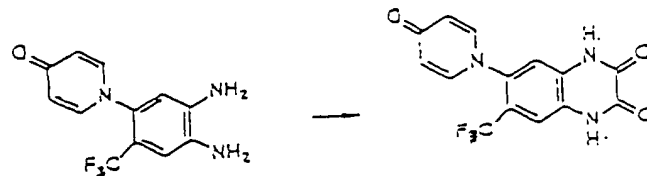
線

五、發明說明 (36)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 6.20 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.99 (1H, s)。

經 $^1\text{H-NMR}$ 及 HPLC 確認化合物 6-硝基-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮與實例 1 獲得之化合物 Ia 為相同物質。

實例 12



6-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-7-三氟甲基-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮

首先，使含有 300mg 4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-5-三氟甲基-1,2-伸苯二胺，301mg 草酸，及 6ml 2N 塩酸之混合物於油浴中加熱回流 7 小時冷卻混合物，並過濾沉澱晶體。接著，使 333mg 如此獲得之粗製晶體於二甲基甲醛及水之混合物中再結晶，得到 216mg 6-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-7-三氟甲基-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮。

熔點：410-420℃

元素分析 (分析為 $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$)

計算值：C, 51.31; H, 2.61; N, 12.82; F, 17.39 (%)

實測值：C, 51.36; H, 2.87; N, 13.04; F, 17.11 (%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 6.18 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.70 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.33 (2H, br)。

(請先閱讀背面之注意事項)(寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

實例 13



6-硝基-7-(3-氟-4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮

首先，將 127mg 7-氟-6-硝基-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮，96mg 3-氟-4-羥基吡啶，及 55mg 氫氧化鉀粉末添加至 12ml 無水二甲亞碲中。混合物於氮氣中，130℃ 下攪拌 3 小時。接著，添加 50ml 冰水至該反應混合物中，並以 2N 鹽酸中和該混合物。過濾所得沉澱物，並以水清洗。以 3ml 1N 氫氧化鈉溶解該沉澱物。以活性碳處理該溶液並過濾。濾液以濃鹽酸中和。過濾沉澱晶體並使之乾燥，得到 147mg 6-硝基-7-(3-氟-4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮。

熔點：>300℃

元素分析 (分析為 $C_{13}H_7N_4O_5F \cdot 0.3H_2O$)

計算值：C, 48.25; H, 2.37; N, 17.31; F, 5.87(%)

實測值：C, 48.09; H, 2.61; N, 17.49; F, 6.27(%)

H^1 -NMR (d_6 -DMSO) δ : 6.46 (1H, dd, $J=9.0, 7.4$ Hz), 7.28 (1H, s), 7.85 (1H, dd, $J=7.6, 2.0$ Hz), 8.08 (1H, s), 8.37 (1H, dd, $J=7.8, 2.0$ Hz)。

實驗例 1

(請先閱讀背面之注意事項)
(寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(38)

分析 6-硝基-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮(Ia)對 NMDA 受體之甘胺酸結合位置的競爭性結合。

首先，Slc-Wistar 大老鼠(體重為 250 至 300g)之大腦皮質於 20 倍體積之 5mM Tris 乙酸緩衝液[含 1mM EGTA, 0.1 mM PMSF, 及 0.01% 枯草桿菌素(Bacitracin), pH7.4]中均質化。大腦皮質於 50,000xg 離心 30 分鐘，並使之再懸浮於緩衝液。重覆此過程四次。將最終懸浮液貯存於 -80℃。於室溫下解凍此冷凍之懸液，並於 0.08% Triton X-100 溶液中，2℃ 下培育 10 分鐘。然後，清洗所得懸浮液兩次，並懸浮於 50mM Tris-乙酸鹽緩衝液(pH7.4)，得到膜樣本。膜樣本與 100nM [³H]甘胺及系列濃度之實例 1 獲得之化合物 Ia 的溶液混合。混合物於 0℃ 培育 10 分鐘。稀釋各反應物並使用 Whatman GF/C 濾紙過濾以終止反應，並藉液體內燂計數器測定殘留於濾紙上的放射性。以 1mM 非放射性甘胺酸進行非專一性結合之分析以決定 IC₅₀ 值。化合物 Ia 之 IC₅₀ 值係使用 YM900(WO 92/07847 所述之實例 15 之化合物)作為對照組，以上述相同方法來決定。結果示於表 2。

(請先閱讀背面之注意事項)

(寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(39)

表 2

化 合 物	IC ₅₀ (μ M) ^{a)}
Ia	6.6
YM900	67

a) 使用之 [³H]甘胺酸

化合物 Ia 呈現約 YM900 之 10 倍強度拮抗效果。

實驗例 2

分析 6-硝基-7-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-1,4-二氫喹啉-2,3-二酮 (Ia) 對 AMPA 受體之競爭性結合

首先，Slc-Wistar 大老鼠 (體重為 250 至 300g) 之大腦皮質於 10 倍體積之 30mM Tris 乙酸緩衝液 (含 2.5mM CaCl₂, pH7.1) 中均質化。此大腦皮質於 30,000xg 離心 15 分鐘並再懸浮於緩衝液。重覆此過程三次。將最終懸浮液貯存於 -80℃。於室溫解凍此冷凍懸浮液並懸浮於 30mM Tris-乙酸鹽緩衝液 (含 2.5mM CaCl₂ 及 100mM KSCN, pH7.1)，得到膜樣本。膜樣本與 30nM [³H]AMPA 及系列濃度之化合物 Ia 的溶液混合。混合物培育於 0℃ 30 分鐘。稀釋各混合物並使用 Whatman GF/C 濾紙過濾以終止反應，藉液體內燃計數器測定殘留於濾紙上的 ³H 放射性。以 1mM 非放射性的麩胺酸進行非專一性結合之分析以決定 IC₅₀ 值。使用 YM900 作為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

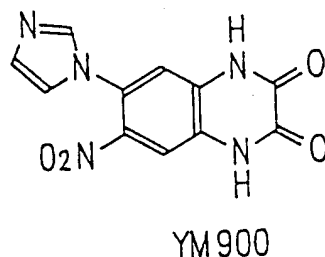
五、發明說明 (40)

對照組，以上述之相同方法決定化合物 Ia 之 IC_{50} 值。結果示於表 3。

表 3

化 合 物	$IC_{50} (\mu M)^{a)}$
Ia	0.10
YM900	0.28

a) 使用之 $[^3H]$ AMPA

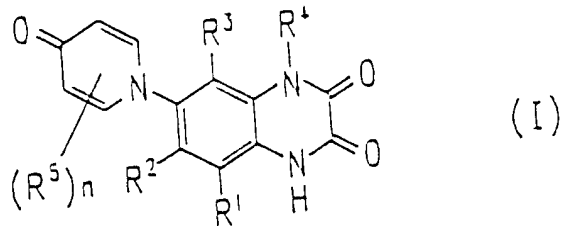


如本發明，氧代吡啶基喹啉衍生物為一種新穎化合物，呈現著與中樞神經元之 NMDA 受體及 AMPA 受體有關之明顯拮抗效果。本發明化合物因其可抑制激化胺基酸與 NMDA 受體及 AMPA 受體之結合，故其可有效作為由激化胺基酸造成之神經性失調的治療藥物。

熟習此技藝者將可察覺各種其他可容易達成之修改而不超出本發明範圍及精神。據此，在此所附之申請專利範圍不應受限於前文之描述，而且此申請專利範圍應可解釋得更廣泛。

四、中文發明摘要(發明之名稱: 氧代吡啶基喹喹啉衍生物)

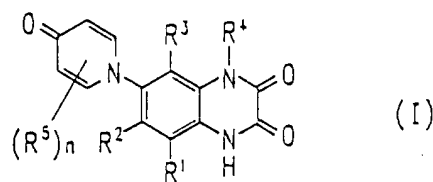
一種下式(I)所示之氧代吡啶基喹喹啉衍生物或其醫藥上可接受之塩:



其中 R¹ 為氫，鹵素，硝基或三鹵甲基；R² 為氫，鹵素，硝基，氰基，三鹵甲基，胺甲醯基，經低級烷基取代之胺甲醯基，胺磺醯基，經低級烷基取代之胺磺醯基；R³ 為氫，硝基，或鹵素；R⁴ 為氫，低級烷基，經取代之低級烷基，低級環烷基或經取代之低級環烷基；R⁵ 為個別選自鹵素，硝基，氰基，低級烷基，胺甲醯基及經低級烷基取代之胺甲醯基之組群之取代基；及 n 為 0 至 4 之整數。此衍生物可作為 NMDA 受體及 AMPA 受體之拮抗劑，因而可有效地作為因結合至該受體之激化胺基酸引起之神經性失調之治療劑。

英文發明摘要(發明之名稱: OXOPYRIDINYLOUINOXALINE DERIVATIVE)

An oxypyridinylquinoxaline derivative represented by the following Formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof:



wherein R¹ is hydrogen, halogen, nitro, or trihalomethyl; R² is hydrogen, halogen, nitro, cyano, trihalomethyl, carbamoyl, carbamoyl substituted with lower alkyl, sulfamoyl, or sulfamoyl substituted with lower alkyl; R³ is hydrogen, nitro, or halogen; R⁴ is hydrogen, lower alkyl, substituted lower alkyl, lower cycloalkyl, or substituted lower cycloalkyl; R⁵'s are substituents independently selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, lower alkyl, carbamoyl, and carbamoyl substituted with lower alkyl; and n is an integer of 0 to 4. The derivative works as an antagonistic agent against both the NMDA receptors and the AMPA receptors, so that it is effective as a therapeutic agent for neurological disorders caused by excitatory amino acids binding to the receptors.

360894 修正
86.1.25 補充

公告本

H3

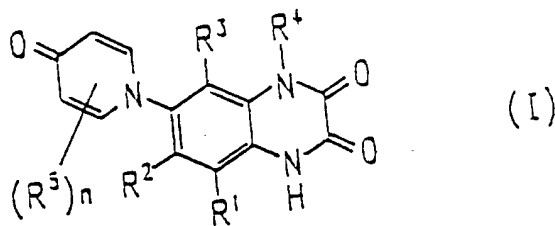
附件
一

第 84103375 號 專利 申請 案

申請 專利 範圍 修正 本

(86 年 1 月 25 日)

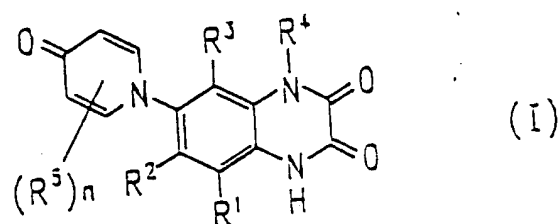
1. 一種下式 (I) 所示之氧代吡啶基喹啉衍生物或其醫藥上可接受之塩：



其中 R^1 為氫； R^2 為氫，鹵素，硝基，氰基，三鹵甲基，或經 C_1-C_6 烷基取代之胺磺醯基； R^3 為氫； R^4 為氫或 C_1-C_6 烷基； R^5 為個別選自鹵素及硝基所成組群之取代基；及 n 為 0 至 2 之整數。

2. 如申請專利範圍第 1 項之氧代吡啶基喹啉衍生物，其中 n 為 0。
3. 如申請專利範圍第 2 項之氧代吡啶基喹啉衍生物或其醫藥上可接受之塩，其中 R^1 ， R^3 ，及 R^4 各為氫；及 R^2 為硝基。
4. 一種用於治療因激化胺基酸過渡刺激神經元造成之神經性疾病之醫藥組成物，包括以下式 (I) 所示之氧代吡啶基喹啉衍生物或其醫藥上可接受之塩作為其活性成份：

經濟部中央標準局員工福利委員會印製



其中 R^1 為氫； R^2 為氫，鹵素，硝基，氰基，三鹵甲基，或經 C_1-C_6 烷基取代之胺磺醯基； R^3 為氫； R^4 為氫或 C_1-C_6 烷基； R^5 為個別選自鹵素及硝基所成組群之取代基；及 n 為 0 至 2 之整數。

5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，係使用於競爭性抑制由激化胺基酸造成之神經元過度刺激者。
6. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，係對麩胺酸受體具有拮抗活性者。
7. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中該神經性疾病係至少一種選自由巴金森氏症、老年痴呆症、亨丁頓氏舞蹈症及癲癇組成之組群者。