[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D241/44

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96194432.3

[43] 授权公告日 2003 年 2 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1100766C

[22] 申请日 1996.5.13 [21] 申请号 96194432.3

[30] 优先权

[32] 1995. 6. 7 [33] US [31] 08/474,876

[86] 国际申请 PCT/US96/06818 1996.5.13

[87] 国际公布 WO96/40651 英 1996.12.19

[85] 进入国家阶段日期 1997.12.4

[71] 专利权人 沃尼尔·朗伯公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 B·E·科恩伯格 S·尼克曼
M·F·拉弗芮

[56] 参考文献

JP - A - 6228112 1994.08.16 C07D241/44

US - A - 3992378 1976.11.16 C07D241/44

WO - A - 9308188 1993.04.29 C07D471/06

WO - A - 9426747 1994.11.24 C07D241/44

WO - A - 9512417 1995.05.11 C07D237/28

审查员 姚 云

[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 唐伟杰

权利要求书 3 页 说明书 30 页

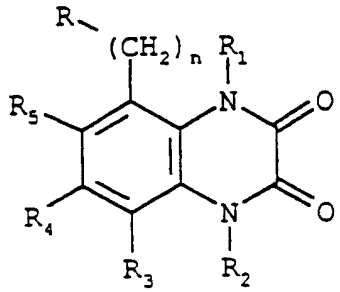
[54] 发明名称 作为谷氨酸受体拮抗剂的取代喹喔啉 2,3 - 二酮的烷基胺衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新的用作神经保护剂的取代的喹喔啉 2，3 - 二酮，新的中间体，其制备方法及含它们的药用组合物。 这些化合物是谷氨酸拮抗剂并可用于治疗血栓或出血性中风引起的中风，大脑缺血或脑硬塞，脑血管痉挛，低血糖，心动停止，持续癫痫，产期窒息，缺氧，阿尔茨海默，帕金森及享廷顿疾病。

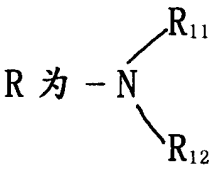
ISSN1008-4274

1、通式Ⅰ化合物或其药理学上可接受的盐类。



Ⅰ

其中



R为 $-N<^{R_{11}}_{R_{12}}$

其中R_{11}，R_{12}各自独立为氢，C_{1-6}直链或支链烷基，环己基，(1，3－二氧戊环－2－基）甲基；

R_1为氢

C_{1-6}直链或支链烷基；

R_2为氢；

R_3为

氢，

C_{1-6}直链或支链烷基；

R_4为氢，

C_{1-6}直链或支链烷基，

硝基，

卤素，

氰基；

R_5为氢，

C_{1-6}直链或支链烷基，或

C_{2-6}直链或支链链烯基，

n为1。

2、权利要求1中的化合物，其中R_{11}和R_{12}各自独立地为

氢，

甲基，

乙基，

丙基，

丁基，或

环己基，

以及

（1，3－二氧戊环－2－基）甲基。

3、权利要求1中的化合物，其中R_{11}和R_{12}各自独立地为

氢，

甲基，

乙基，

丙基，

丁基，或

环己基；

R_1为氢；

R_2为氢；

R_3和R_4各自独立地为氢或硝基；且

R_5为甲基。

4、权利要求1中化合物，其中所述化合物选自：

5—二乙基氨甲基—6—甲基—7—硝基—1，4—二氢—喹喔啉—2，3—二酮；

5—二丙基氨甲基—6—甲基—7—硝基—1，4—二氢—喹喔啉—2，3—二酮；

5—二丁基氨甲基—6—甲基—7—硝基—1，4—二氢—喹喔啉—2，3—二酮；

5—环己基氨甲基—6—甲基—7—硝基—1，4—二氢—喹喔

啉—２，３—二酮；

５—[(环已基—甲基—氨基）—甲基]—６—甲基—７—硝基—１，４—二氢—喹喔啉—２，３—二酮。

5、权利要求１中化合物，其为５—二甲基氨甲基—６—甲基—７—硝基—１，４—二氢—喹喔啉—２，３—二酮。

6、以单位剂型存在的、包含治疗有效剂量的权利要求１中化合物及制药学上可接受载体的药物组合物。

7、权利要求１的化合物在制备用于治疗患者体内对谷氨酸受体阻滞反应失调的药物中用途。

8、权利要求１的化合物在制备用于治疗中风的药物中用途。

9、权利要求１的化合物在制备用于治疗大脑缺氧／局部缺血的药物中用途。

10、权利要求１的化合物在制备用于治疗Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ氏病的药物中用途。

11、权利要求１的化合物在制备用于治疗Ｐａｒｋｉｎｓｏｎｉｓｍ氏病的药物中用途。

12、权利要求１的化合物在制备治疗Huntington氏疾病的药物中用途。

１３、权利要求１的化合物在制备用于治疗对抗惊厥剂反应失调的药物中用途。

作为谷氨酸受体拮抗剂的取代喹喔啉2,3—二酮的烷基胺衍生物

本发明涉及新的谷氨酸受体拮抗剂，其为5、6、7、8—取代喹喔啉2,3—二酮类型的新化合物。该稠环系统在a—或b—位上被氨基酸衍生物所取代。这类化合物可以作为活性氨基酸受体拮抗剂在谷氨酸受体上发挥作用，所述的谷氨酸受体包括N—甲基—D—天冬氨酸(NMDA)受体及非—NMDA受体(例如α—氨基—3—羟基—5—甲基—4—异 恶唑丙酸(AMPA)受体及红藻氨酸受体)之中的一个或两者。本发明还涉及这些喹喔啉—2,3—二酮的用途，它们可以作为神经保护剂用于治疗由以下一些现象引起的大脑缺氧或大脑梗塞等病症，这些现象包括有血栓或出血性中风，大脑血管痉挛，低血糖，心动停止，癫痫持续状态，产期的窒息，如淹弱导致的缺氧症以及肺部手术及脑损伤，它们也可以用来治疗慢性神经病变性失调，如Alzbeimer氏病，Parkinsonism氏病以及Huntington氏病，并可以作为抗惊厥剂。本发明化合物也可用于治疗精神分裂症、颠痫、焦虑、痛疼及药物成瘾。神经递质的过度刺激可引起神经的变性和坏死。可以认为该变性部分是由于活性氨基酸(EAA)谷氨酸和天冬氨酸在N—甲基—D—天冬氨酸(NMDA)受体，α—氨基—3—羟基—5—甲基—4—异噁唑丙酸(AMPA)受体和红藻氨酸受体上的刺激毒性作用所介导的。AMPA/红藻氨酸受体常被一起视为非—NMDA受体。刺激毒性作用被认为与脑血管失调，如由以下一系列情况导致的大脑缺氧或大脑梗塞中的神经细胞损失有关，上述一系列情况包括血栓或出血性中风，大脑血管痉挛，低血糖、心动停止，癫痫持续状态，产期窒息，由淹溺等引起的缺氧症，肺部手术以及脑缺伤，还有Alzbeimer氏病，Parkinsen氏病和Huntington氏病。

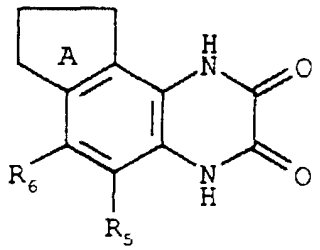
作为谷氨酸(EAA)受体拮抗剂，已有几类喹喔啉二酮衍生物被公开过。例如，被视为可用于治疗失调的活性氨基酸受体拮抗剂是那些可以阻断AMPA受体的化合物(Bigge C.F.和 Malone T.C.，

Curr. Opin. Ther. Pat., 1993:951;Rogawski M. A., Tips, 1993;14:325)。在几种球型大脑缺血模型(Li H. 和 Buchan A. M., J. Cerebr. Blood Flow Metab., 1993;13:933;Nellgard B. 和 Wieloch T., J. Cerebr Blood How Metab., 1992;12:2)和病灶大脑缺血模型(Bullock. R., Grabam D. I., SwanSonS., McCulloch, J., J. Corebr. Blood Flow Metab., 1994;14:466;Xue D., Huang Z.—G., Barnes K., Lesiuk H. J., Smith K. E., Buchan A. M., J. Cerebr. Blood Flow Metab., 1994;14:251)中均证实 AMPA 受体拮抗剂有防止神经损伤的作用。在麻醉模型(Xu X.—J., Hao J.—X, SeigerA., Wiesenfeld—Hallin Z., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993;267:140)及癫痫模型(Namba T., MorimotoK., Satok., Yamada N., Kuroda S., Brain Res., 1994;638:36;Brown S. E., McCulloch J., Brain Res., 1994;641:10;Yamaguchi S. I., Donevan S. D., Rogawski M. A., Epilepsy Res., 1993;15:179;Smith S. E., Durmuller N., Meldrum B. S., Eur. J. Pharmacol., 1991;201:179)中也发现 AMPA 拮抗剂显示出有效性。另外还有资料证实 AMPA 受体拮抗剂对于慢性神经变性失调,如 Parkinson 氏病亦有作用(Klockgether T., Turski L., HonoréT., Zhang Z., Gash D. M., Kurlan R., Grenamyre J. T. 神经年志,1993;34(4):585—593)。

在治疗失调中,阻碍 NMDA 受体的活性氨基酸受体拮抗剂被视为是有用物质。NMDA 受体与刺激毒性作用现象有密切关系,其可能是几种神经性失调中关键的外来决定因素。已知的与 NMDA 受体阻滞有关的失调包括急性大脑缺血(例如中风或脑损伤),肌肉痉挛,惊厥性失调,神经病患者疼痛以及焦虑等可能是引起慢性神经变性失调的主要原因,这些慢性神经变性失调包括有 Parkinson 氏病(Klockgether T., Turski L., Ann. Neurol., 1993;34:585—593),与人类免疫缺陷病毒(HIV)有关的神经损伤,肌萎缩横向硬化(ALS),Alzheimer 氏病(Francis P. T., Sims N. R., Procter A. W., Bowen D. M., J. Neurochem., 1993;60(5):1589—1604)以及 Huntington 氏病等(参见 Lipton S., TINS, 1993;16(12):527—532;Lipton S. A., Rosenberg P. A., New Eng. J. Med., 1994;330(9):613—622;以及

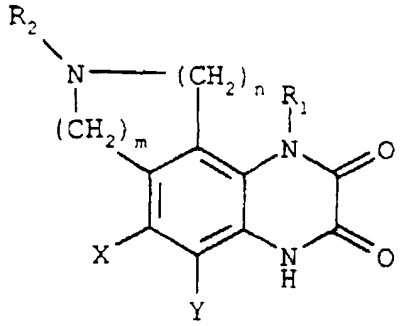
Bigge C. F., Biochem. Pharmacol., 1993;451547—1561 以及其中所列的参考文献)。NMDA 受体拮抗剂也可用来防止对麻醉剂麻醉所产生的耐受现象或用来帮助控制来自成瘾药物的脱瘾症状(Eur. Pat. Appl. 488.959A)。

悬而未决的美国系列号 08/124,770 中公开了具下式的谷氨酸受体拮抗剂——喹喔啉二酮衍生物,



其中 A 为带有氮的 5—7 元环,其可以被氢,烷基,或 CH_2CH_2OH 所取代。该发明没有公开或推荐具有本发明中氨基作为取代基的化合物及制备上述化合物必要的方法。

悬而未决的申请美国系列号 08/404,400 谈到了谷氨酸受体拮抗剂,其为下列喹喔啉二酮类化合物或其药用盐,



其中 R_1 为氢,烷基或烷芳基;

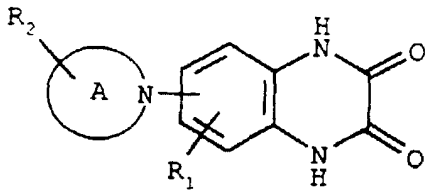
X 和 Y 各自独立地为氢、卤素、硝基、氰基、三氟甲基，COOH，$CONR_4R_5$，SO_2R_4，$SONR_4R_5$，烷基，链烯基，$(CH_2)_2CONR_4R_5$，$(CH_2)_2COOR_4$，或 $NHCOR_4$，其中 R_4 和 R_5 各自独立地为氢，具 1—6 个碳原子的烷基，环烷基或烷芳基，Z 为 0—4 的整数；

R_2 为烷基 $COOR_3$，烷基胺，烷基胍，芳基，烷芳基，CO 烷基，CO 烷芳基，$CONR_3$ 烷基，$CONR_3$ 芳基，$CONR_3$ 烷芳基，$CSNR_3$ 烷基，$CSNR_3$ 烷芳基或通过酰胺键相连的普通氨基酸基团，其中 R_3 为氢，烷基或烷芳基；且

m 和 n 各自独立地为 0、1 或 2，条件为 m＋n＞1。

该发明没有公开或推荐在 a—或 b—位带有胺作为取代基的本发明化合物，也没有公开或推荐制备它们的方法。

JP06228112—A 公开了谷氨酸受体拮抗剂，其为具有下式的喹喔啉—2，3(1H，4H)—二酮衍生物，

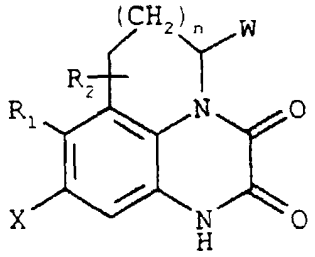


其中 R_1 为 H，NO_2 或 CF_3；

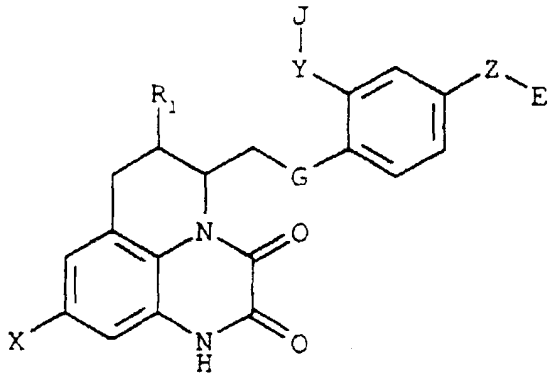
A 环为一个含氮的饱和杂环基团，其可以含有硫或氧；

R_2 为 H，OH，低级烷氧基，COOH，低级烷氧羰基，NH_2，低级烷氧羰氨基。该参数文献中没有提供或推荐那些必须通过亚烷基与喹喔啉二酮稠环系统相连的本发明化合物。

WO93/08188 提供了一个具下式的三环喹喔啉二酮化合物，其可作为谷氨酸受体有效的或具选择性的拮抗剂。



欧洲专利申请0627434描述了下列具式Ⅰ的三环喹喔啉二酮，其可在NMDA受体的甘氨酸结合部位进行选择性的拮抗，



其中X代表氢、烷基，卤素、氰基、三氟甲基或硝基；

R_1代表氢、烷基，环烷基或环烷基烷基；

G代表—$CONR_2$—或—NR_2CO—，其中R_2代表氢或烷基；

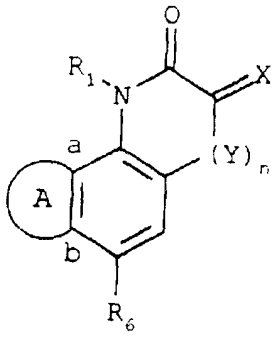
J代表酸性基团或在体内可转化成酸性基团的基团；

E代表碱性基团或在体内可转化成碱性基团的基团；

Y代表一个单键，亚烷基，亚链烯基，取代的亚烷基，或Y_1—Q—Y_2，其中Y_1代表单键或亚烷基，Y_2代表亚烷基，且Q代表选自氧或硫的杂原子；并且

Z 代表亚烷基。

WO94/26747 公开了具下式 I 的化合物，其可以治疗脑血管失调，



其中 R_1 为氢，烷基或苄基；

X 为 O 或 NOR_2，其中 R_2 为氢，烷基或苄基；

Y 为 N—R_4，其中 R_4 为氢，OH 或烷基；

n 为 0 或 1；

R_6 为苯基，萘基，噻吩基，吡啶基，它们均可被含有卤素的基团进行一或多次取代；

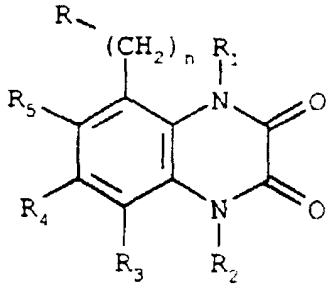
CF_3，NO_2 氨基，烷基，烷氧基和苯基；且

A 为在标记的 a 和 b 位与苯并环稠合的 5—7 元环。

本发明化合物不同于先有技术中的，其提供了一种具有更大溶解度，因而也更容易透过血—脑屏障的非共平面化合物，这些对于制药学来说是有重要贡献的。

本发明的目的是提供一类新的在 a—或 b—位带有胺的喹喔啉二酮化合物，其可作为拮抗剂。

本发明涉及由下式 I 表示的化合物或其制



I

药学上可接受的盐类，其中的 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{11}, R_{12} 以及 n 的定义见下文。

本发明还涉及含有式 I 所定义的且其含量可有效治疗因谷氨酸受体(如 α—氨基—3—羟基—5—甲基—4—异 噁唑丙酸(AMPA)受体及红藻氨酸受体)阻滞引起的脑血管失调的化合物以及制药学上可接受载体的药物组合物。与这类治疗有关的典型的失调包括由大脑损伤，中风，低血糖，心动停止或外科手术、焦虑、精神分裂症以及慢性神经变性失调如 Hantington 氏病，ALS, Parkinson 压病和 Halzhemer 氏病等引起的大脑缺血。本发明化合物还可用作止痛剂或用于治疗癫痫。

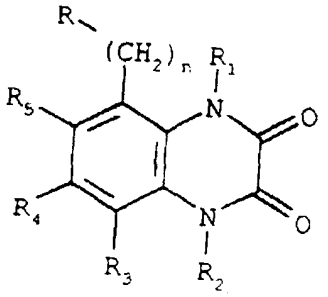
本发明进一步涉及治疗对谷氨酸受 NMDA 拮抗产生反应的脑血管失调的方法，其方法是给予单位剂型的上述式 I 化合物。

本发明的另一个目标是提供一个治疗人类对谷氨酸或天冬氨酸受体拮抗所产生反应的失调的方法，具体来说是给予制药学上有效剂量的本发明中的 2,3—喹喔啉二酮类化合物。

本发明的另一个目标是提供一种新的制备 2,3—喹喔啉二酮类化合物的方法。

本发明进一步的目标是发现新的可用于合成本发明 2,3—喹喔啉二酮类化合物的中间体。

本发明的化合物为式 I 的取代的喹喔啉—2,3—二酮或其制药学上可接受的盐类，



I

其中 R 为仲或叔胺

R_1 为氢

烷基，

芳烷基，

羧烷基，

偶磷烷基，或

膦酰烷基；

R_2 为氢，羟基或氨基；

R_3 和 R_4 各自独立地为

氢，

烷基，

链烯基，

环烷基，

卤素，

卤代烷基，

硝基，

氰基，

SO_2CF_3，

$C(O)R_6$，

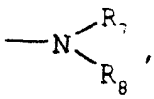
$CH_2SO_2R_6$，

$(CH_2)_mCO_2R_9$，其中 R_9 为氢，烷基，芳烷基或环烷基，

$(CH_2)_mCONR_7R_8$，

$(CH2)_mSO_2NR_7R_8$，或

$NHCOR_6$，其中 m 为 0—4 整数，R_6 为羟基，烷氧基，



，

烷基，卤代烷基，芳基，芳烷基，且 R_7 和 R_8 各自独立地为氢，烷基，环烷基，芳烷基或芳基；

R_5 为氢，

烷基，

链烯基，

链炔基，

环烷基，

卤素，

卤代烷基，

芳基，

芳烷基，

杂芳基，

硝基，

氰基，

$-SO_2CF_3$，

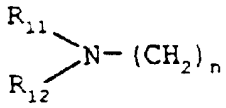
$C(O)R_6$，

$(CH_2)_mCO_2R_9$

$(CH_2)_mCONR_7R_8$，

$SONR_7R_8$，或

$NHCOR_6$，其中 m，R_7 和 R_8 的定义同前；R_5 可以在环的 a－位，且



在环的 b—位；R_{11} 和 R_{12} 各自独立地为

氢，

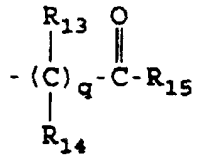
烷基，

链烯基，

链炔基，

环烷基，

杂环烷基，



其中 q 为 0—3 的整数，R_{13} 和 R_{14} 各自独立地为氢，烷基，芳烷基，环烷基和杂烷基，且 R_{15} 为氢，烷基，芳基，芳烷基，杂芳烷基，杂芳基以及 $NR_{16}R_{17}$，其中 R_{16} 和 R_{17} 各自独立地为氢，烷基和芳基。

羟烷基，

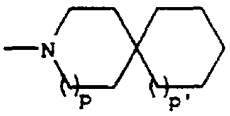
氨烷基，

烷基氨基烷基，

硫代烷基，

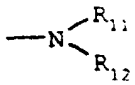


，

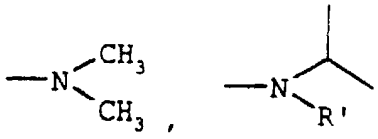


其中 P 和 P自为独立地为 0—1 的整数，其中第二个环上的 1 或 2 个碳原子可被 1 或 2 个选自 N，O 或 S 的杂原子取代。

在



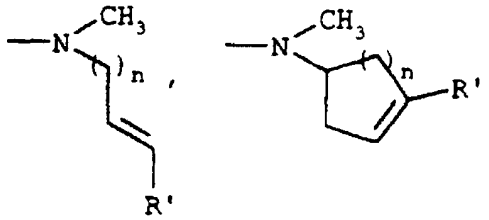
中，R_{11} 和 R_{12} 不相连且不是氨基酸。该基团是带有取代烷基基团的仲或叔胺。这些基团包括有氢、烷基，例如该基团可为



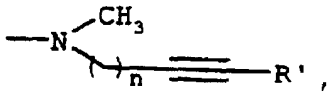
，

，

链烯基烷基，烷基链烯基烷基，

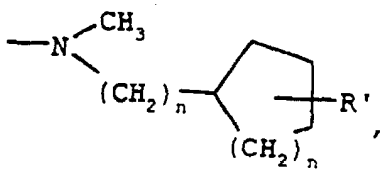


链炔基烷基，烷基链炔基烷基，



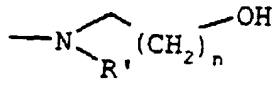
环烷基，

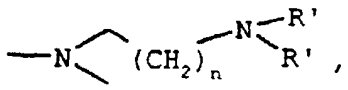
非芳香杂环烷基，

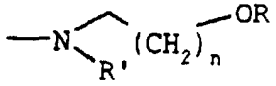


羟烷基，

烷基羟烷基，

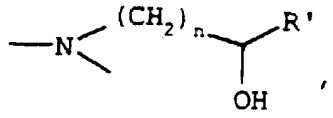


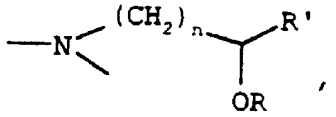


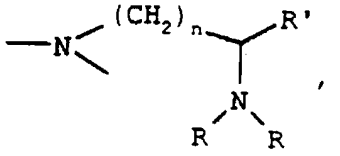


氨烷基

烷基氨基烷基，

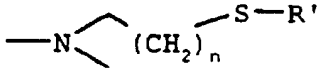


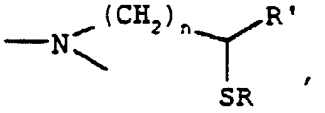




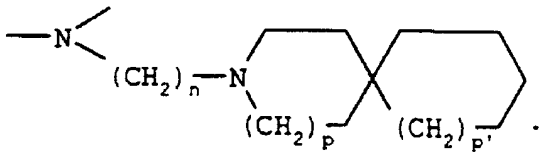
硫代烷基，

烷基硫代烷基，

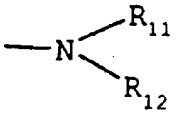




，和



优选的式Ⅰ化合物是 R 为



，其中的 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地为

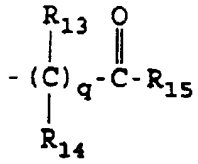
氢，

烷基，

环烷基，

非芳香杂环烷基，

R_{13} 和 R_{14} 各自独立地为氢，烷基，芳烷基，环烷基，杂芳烷基，



或

其中 q 为 0—3 的整数，且 R_{15} 为

氢，

烷基，

芳烷基，

杂芳基，

$NR_{16}R_{17}$，其中 R_{17} 各自独立地为

氢，

烷基，和

芳基。

更优选的式Ⅰ化合物为

其中

R_{11} 和 R_{12} 各自独立地为

氢，

甲基，

乙基，

丙基，

丁基，

环烷基，

杂环烷基，

烷氨烷基，

氨烷基，

羟烷基以及

烷氧烷基。

更优选的式Ⅰ化合物为

其中

R_{11} 和 R_{12} 各自独立地为

氢，

甲基，

乙基，

丙基，

丁基，或

环己基；

R_1 为氢；

R_2 为氢；

R_3 和 R_4 各自独立地为氢或硝基；且

R_5 为甲基。

最优选的化合物选自：

5—二乙基氨基甲基—6—甲基—7—硝基—1,4—二氢喹喔啉—2,3—二酮；

5—二丙基氨基甲基—6—甲基—7—硝基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮；

5—二丁基氨基甲基—6—甲基—7—硝基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮；

5—环己基氨基甲基—6—甲基—7—硝基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮；

5—[环己基—甲基—氨基)—甲基]—6—甲基—7—硝基—1,

4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮;以及

5—二甲基氨基甲基—6—甲基—7—硝基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮。

式Ⅰ化合物可以形成制药学上可接受的酸加成盐。

本发明式Ⅰ化合物的制药学上可接受的酸加成盐包括衍生自非毒性的无机酸盐,这些酸有盐酸,硝酸,磷酸,硫酸,氢溴酸,氢碘酸,亚磷酸等,以及衍生自非毒性的有机酸盐,这些酸包括脂肪单一或双羧酸,苯取代链烷酸,羟基链烷酸,链烷二酸,芳香酸,脂肪和芳香磺酸等。这类盐类包括有硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐,亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、单氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、顺丁烯二酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等等。同样受人注目的盐类是由氨基酸衍生而来的,如精氨酸盐及其类似物,以及葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见 Berge S. M. 等人"Pharmacentical Salts," Journal of pharmaceuticol Seience, 1977;66:1—19)。

所述碱性化合物的酸加成盐的制备可采用常规的方式,使游离碱形式与足量的所需酸接触生成盐类。采用常规的方式,通过使盐类与碱接触并分离出游离碱也可再产生游离碱。游离碱在某些物理性质方面(如在极性溶剂中的溶解度)不同于其相应的盐式化合物,但两者就本发明的使用目的而言具有等价的作用。

本发明中的一些化合物可以非溶剂化物或溶剂化物(包括水合形式)形式存在。通常,溶剂化物形式(包括水合形式)等价于非溶剂化物形式,它们均包括在本发明范围之内。

本发明中的一些化合物可以顺式和反式异构体混合物,或R—和S—异构体混合物形式存在,也可以单一的顺式和反式异构体或R—和S—异构体的形式存在。异构体的混合物以及单独的异构体均包括在本发明的范围之风。

在式Ⅰ化合物中，术语“烷基”代表具有1—6个碳原子的直链或支链碳氢基团，其包括有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基等等。

术语“羟烷基”代表与羟基基团相连的上述烷基。

术语“偶磷烷基”代表与偶磷基团相连的上述烷基。

术语“膦酰烷基”代表与膦酰基团相连的上述烷基。

术语“链烯基”代表具有3—6个碳原子的直链或支链不饱和碳氢基团，例如其包括2—丙烯基，1—丁烯基、2—丁烯基、1—戊烯基、2—戊烯基、3—甲基—3—丁烯基、1—己烯基、2—己烯基、3—己烯基等等。

术语“链炔基”代表具有2—6个碳原子的直链或支链链炔基团，(例如但不限于)乙炔基，2，3—丙炔基，2，3—或3，4—丁炔基。

“烷氧基”为具有1—6个碳原子的O—烷基，“烷基”的定义同前。

术语“芳基”代表为苯基的芳香基团，苯基可被1—4个下述取代基取代，这些取代基包括烷基(定义同上)，烷氧基(定义同上)，硫烷氧基(定义同上)，羟基、卤素、三氟甲基、氨基、烷氨基(其中烷基定义同前)，二烷氨基(其中烷基定义同前)，或1，3—苯并间二氧杂环戊烯—5—基。

术语“芳烷基”代表如上定义的芳基和烷基，其包括但不限于苄基，2—苯乙基，3—苯丙基；较好的基团是苄基。

术语“杂芳基”代表杂环芳香基团，其为2—，3—或4—吡啶基，2—，4—或5—嘧啶基，或2—或3—噻吩基。

“卤素”为氟、氯、溴或碘。

术语“卤代烷基”为如上定义的卤素及烷基，如但不限于三氟甲基及三氯甲基。

“烷芳基”代表如上定义的芳基和烷基，例如但不限于苄基，2—苯乙基，3—苯丙基；较好的是苄基。

术语“杂环烷基”代表一个或多个原子被杂原子如N，O和S所取代的脂环。

螺环包括但不限于5—或6—元环，该环被N,O和S等杂原子所取代。

第二个环也可以以偕二烷基代替环。

由于本发明化合物在谷氨酸受体：AMPA((RS)——氨基—3—羟基—5—甲基—4—异噁唑丙酸(或红藻氨酸)在AMPA(非NMDA)受体上的几个结合部位之一或NMDA受体的甘氨酸部位上具有很强的活性氨基酸(EAA)拮抗性质，因此其显示出有价值的生物学性质。

本发明化合物对HonoréT.，等人在Neuroscience Letters, 1985; 54:27—32中所描述的环AMPA受体显示出结合亲合力，在本测定中，较好的化合物的IC_{50}值<100μM。又正如London E.D.及Coyle J.等人在Mol. Pharmacol., 1979;15:492中所描述的本发明化合物对红藻氨酸部位(非NMOA受体)显示出结合亲核力。本发明化合物对Jones S.M.等人在Pharmacol. Methods, 1989;21:161中所描述的NMDA受体的甘氨酸部位显示出结合亲合力。为了测定功能性AMPA的拮抗活性，借助kohJ.—Y.在神经科学杂志，1990;10:693中所描述的技术，在初级皮质神经培养皿中，对该试剂对于AMPA诱导的神经损伤的作用进行了测定。另外由于长期暴露于100μMAMPA下引起的神经损伤也可以通过胞液中乳酸脱氢酶的释放来测定。

所选出的本发明化合物均用一或多种上述的试验进行了检验。实验结果列于表1。表1中的IC_{50}值表示对从受试受体诱导释放抑制达50%时受试化合物的浓度(μM)

表1.喹喔啉二酮化合物

化合物序号	IC_{50} μM	
	AMPA	KA
1	1.501	4.483
2	0.689	6.647
3	1.631	24.93
4	4.643	20.50

5	1.264	5.128
6	3.226	5.331
7	1.15	8.23

另外，与拮抗剂活性有关的体内 CNS 活性的先期指示及潜在的神经保护作用可按照 krall，等人在 Epilepsia，1988；19：409—428 中所述方法，借助于角膜电极对 CF—1 族小鼠(20—25g)进行最大限度的电体克 MES 试验来测得。通常本发明的化合物的 ED_{50} 值＜50mg/kg。

表 1 中化合物 1 的 MES(IV)数据

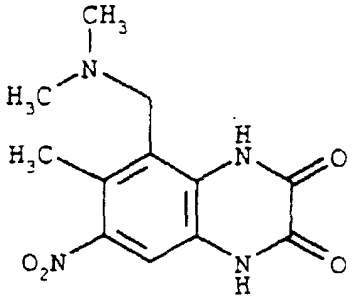


表 2. 化合物 1 的 MES 数据

时间(分钟)	剂量(mg/kg)	保护百分比(%)	运动失调%
3	10	40	0
	30	60	20
30	10	60	40
	30	80	40

本发明化合物连同常规的辅助剂，载体或稀释可制成药物组合物以及其单位剂型，其可以制成固体制剂，如片剂和填充胶囊，或液体制剂，如溶液，悬浮液，乳浊液，酏剂或同种物质填充的胶囊，上述这些剂型均用于口服，还可以制成用于直肠给药的栓剂；或制成用于非肠道(包括皮下)给药的无菌注射液。这些药物组合物和单位剂型

包含有常规性质的常规组份，其可以带有或没有其它活性成份或，并且这种单位剂量可以含有任意适合的与欲使用的每日剂量范围相适应的有效剂量的活性成份。片剂每片含有 10mg，更广泛一点，含有 0.1～100mg 活性成份，其可以作为单位剂型的合适的代表物。

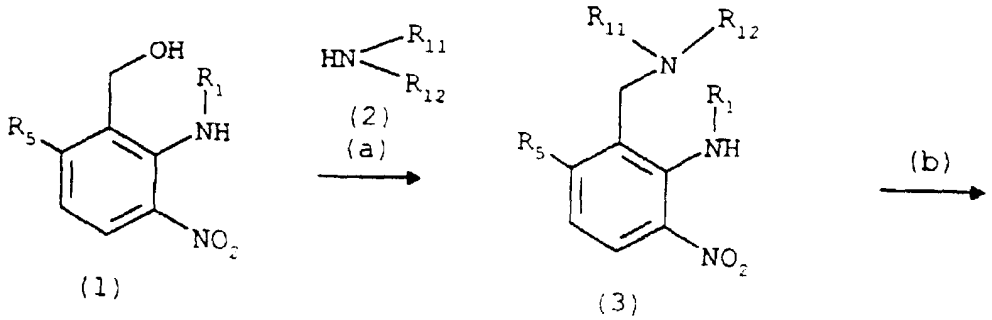
用于 PO 给药的药物组合物的固体剂型和注射溶液是较为可取的。

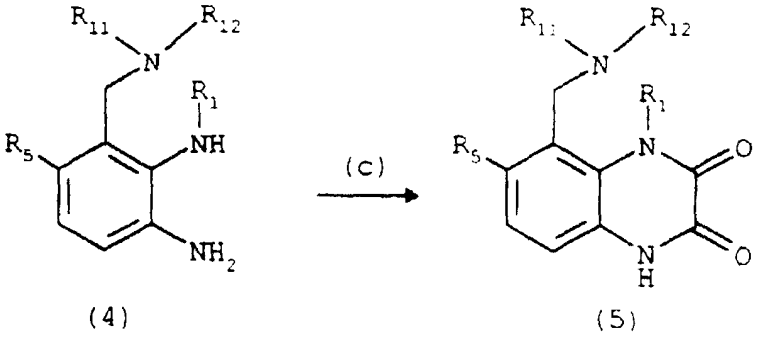
本发明化合物对于治疗与其生物学活性有关的中枢神经系统功能紊乱是极其有效的。因此，本发明化合物可给予患者(包括人类)，用于治疗缓解或消除它们与化合物生物活性有关的症状。特别地，其包括活性氨基酸依赖的精神病，活性氨基酸依赖的缺血，活性氨基酸依赖的 Parkinsonism 症，活性氨基酸依赖的偏头痛以及活性氨基酸依赖的惊厥。合适的每日剂量范围为 0.1—1000mg，10—50mg，特别是 30—100mg，通常其决定于确切的给药方式，给药的剂型，所治病症，患者的情况以及患者的体重等，进一步地还取决于主治医生或兽医的选择和经验。

下列路线和实例将说明(但无意于限制)本发明中某些较好的实例。

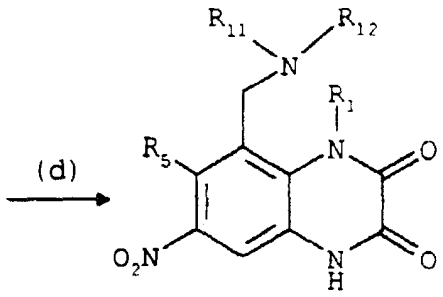
总的路线Ⅰ和Ⅱ说明了当 R_4 为硝基时化合物的制备；然而，硝化步骤可用其它用于芳香亲电取代的亲电反应来代替。

总路线Ⅰ





(4) (5)



(6)

上述路线Ⅰ中的步骤(a)涉及在三芳基膦，较好的是三苯基膦及重氮二羧酸二酯，较好的是重氮二羧酸二乙酯的存在下，于碳氢溶剂，如苯或醚溶剂，如 THF，较好的是苯中，在约 5℃下，式(Ⅰ)硝基苯胺衍生物与式(2)所描述的胺的反应。反应混合物搅拌 2—16 小时，用 TLC(SiO_2，石油醚：EtOAC，1：1)进行检测，减压蒸除溶剂，用柱层析(SiO_2，石油醚和 EtOAC 的混合物)分离出产品。

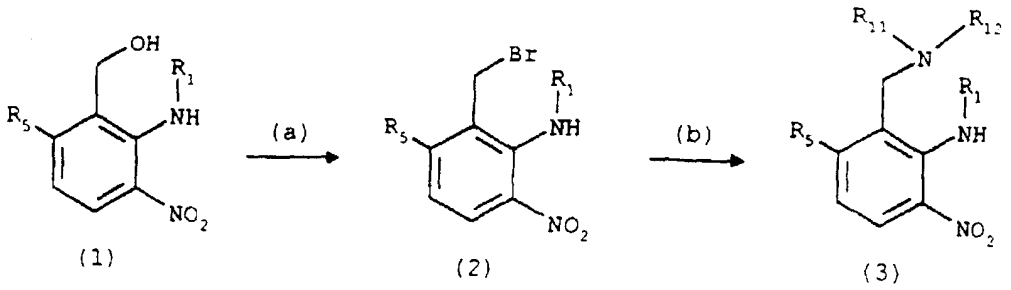
步骤(b)涉及在催化剂如 RaNi 或 pd/c 存在下，较好的是 RaNi 存在下，于羟化溶剂如甲醇中，经氢解(H_2，50psi 左右)还原式(3)硝基苯胺衍生物。滤除催化剂，滤液蒸发，得邻苯二胺衍生物，其无需纯化即可用于下一步反应。

步骤(c)涉及在羟化溶剂如甲醇中，于回流温度下，使式(4)所示的邻苯二胺衍生物与草酸衍生物，如草酸二甲酯反应 12—24 小时，部分蒸发反应混合物，得粗产品，其可用重结晶纯化。

步骤(d)涉及在 0℃—室温温度范围内式(5)所示的喹喔啉—2，3—二酮衍生物与硝化混合物，较好的是 KNO_3 和硫酸或 TFA 反应。

将反应混合物倾入冰中，所得固体经重结晶或柱层析(SiO_2，石油醚：EtoAC 混合物)纯化。

路线Ⅱ



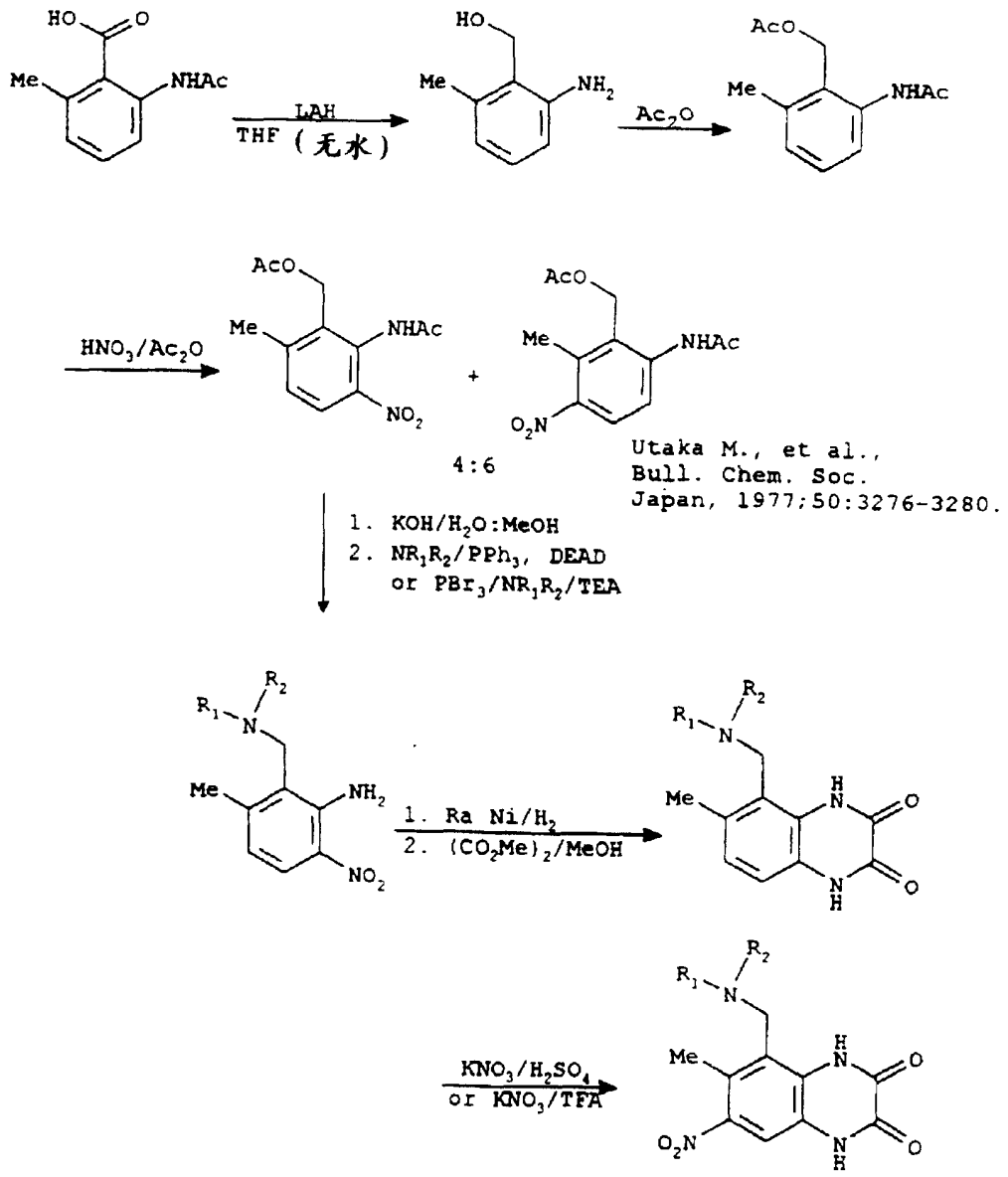
路线Ⅱ中步骤(a)涉及在一种溶剂中如醚类溶剂中，使用溴化剂如 CBr_4/PPh_3 或 PBr_3，对式(Ⅰ)所示的硝基苯胺衍生物进行溴化。减压蒸除挥发性物质，粗品直接用于步骤(b)或经柱层析(SiO_2，石油醚：EtoAC 混合物)纯化。

步骤(b)涉及在碱，如三乙胺存在下，于醚性溶剂中(如 THF)，于 10—60℃下，使用合适的结构式(3)所示的氨基化合物与式(2)所示的苄基溴化衍生物进行反应。减压蒸除反应混合物，用水终止反应。用 EtOAC 样的溶剂提取产品。终产物用柱层析(SiO_2，石油醚：乙酸乙酯)纯化。

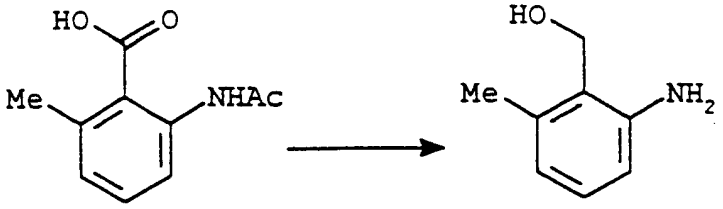
路线Ⅱ中的式(3)不能进一步衍生为路线Ⅰ中的 4、5 和 6。

这些总的实验步骤路线概括了本发明中的大多数终产物。其它化合物可用已知实验步骤来制备。

路线 I


HO
O
Me
NHAc
LAH
THF（无水）
HO
Me
NH2
Ac2O
AcO
Me
NHAc
HNO3/Ac2O
AcO
Me
NHAc
NO2
+
AcO
Me
NHAc
O2N
4:6
Utaka M., et al.,
Bull. Chem. Soc.
Japan, 1977;50:3276-3280.
1. KOH/H2O:MeOH
2. NR1R2/PPh3, DEAD
or PBr3/NR1R2/TEA
R1
R2
N
Me
NH2
NO2
1. Ra Ni/H2
2. (CO2Me)2/MeOH
H
N
O
KNO3/H2SO4
or KNO3/TFA
O2N

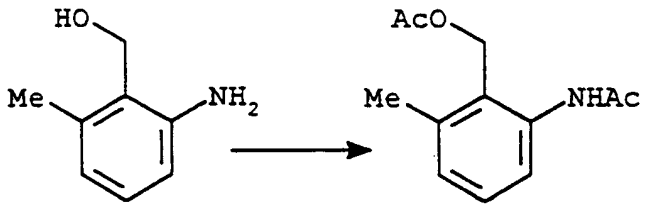
路线 1



(2—氨基—6—甲基—苯基)—甲醇

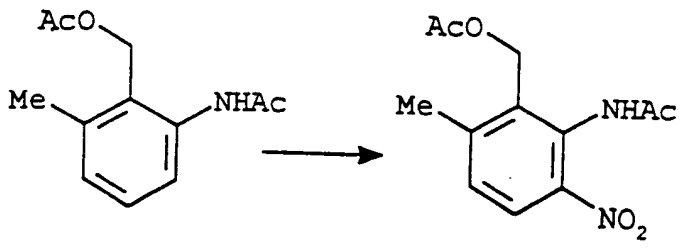
将 2－乙酰氨基－6－甲基苯甲酸(45g,300mmol)悬浮于乙醚中，分批滴加 LAH(13.26g,350mmol)。混合物于室温下搅拌 4 小时,然后用 NH_4Cl 终止反应。过滤反应混合物,滤液用乙醚提取(3x200ml)。湿的饼状物也用乙醚(200ml)洗涤,合并醚溶液,用水(200ml)洗涤,$MgSO_4$ 干燥,蒸除溶剂,得一结晶性产品(19.04g,46%)。

m.p.78—81℃;MS(CI):M+1=138。



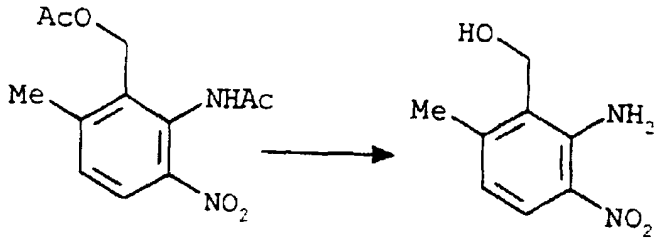
乙酸 2—乙酰氨基—6—甲基苄酯

将(2—氨基—6—甲基—苯基)甲醇(19.04g,138.9mmol)的乙酸酐溶液(100ml)加热至 50℃保持 2 小时。减压蒸除多余的乙酸酐,得一浅棕色固体,用 CCl_4 重结晶(29.8g,97%),mp118—119℃(重复测定 118—118.5℃);MS(CI):M+1=222。



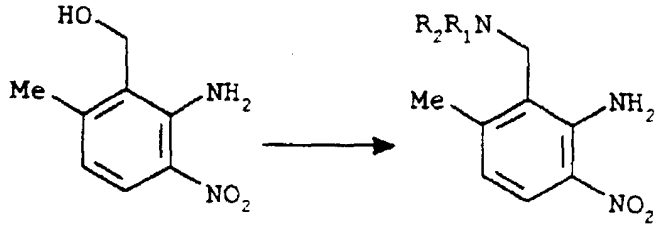
乙酸 2—乙酰氨基—6—甲基—3—硝基苄酯

搅拌并保持温度低于 5℃下，将硝酸(60%，16ml)滴加到乙酸 2—乙酰氨基—6—甲基苄酯的乙酸溶液(400ml)中。混合物于室温下搅拌 2 小时，倾入冰水中，搅拌 0.5 小时。分出棕色油状物，用乙酸乙酯(50ml)处理后，得到浅黄色针状物(7.65g，18.5%)，m.p. 148—149℃(重复测定 147—148℃)；MS(CI)：M + 1 = 267。



(2—氨基—6—甲基—3—硝基—苯基)甲醇

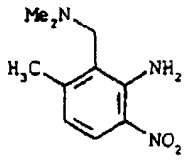
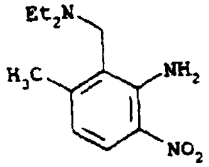
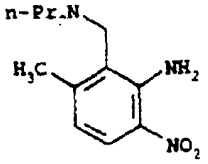
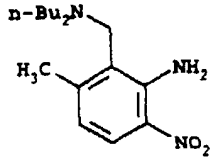
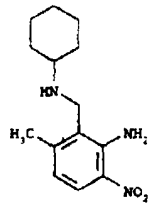
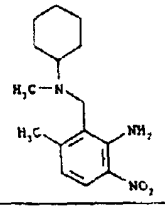
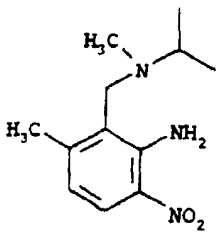
将乙酸 2—乙酰氨基—6—甲基—3—硝基—苄酯(7g，26.2mmol)溶于醇性 KOH(0.5N)中。室温搅拌 1 小时后蒸除溶剂。产品用 EtOAC(150ml)提取，水和盐水洗涤，$MgSO_4$ 干燥。蒸除溶剂得一橙色针状物(4.45g，93.4%)，m.p.134—136 =(重复测定 135—136℃)。

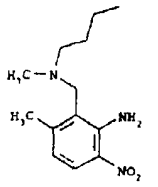
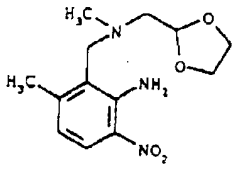


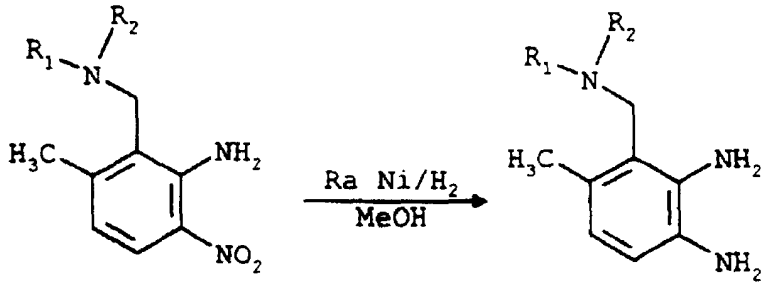
制备 2—(二取代氨甲基—3—甲基—6—硝基苯胺的一般方法

在氮气下，于 5℃时，将偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)(1.5Eq)加入到(2—氨基—6—甲基—3—硝基苯基)甲醇(1eq.)及 PPh_3(1.5eq)的苯溶液(10ml)中。将混合物升温至室温，搅拌 2 小时。减压蒸发深色反应混合物，残渣经硅胶层析纯化(己烷：乙酸乙酯，95：5—75：25)，得所需产品。所合成的各种衍生物列于表 1 中。

表 1

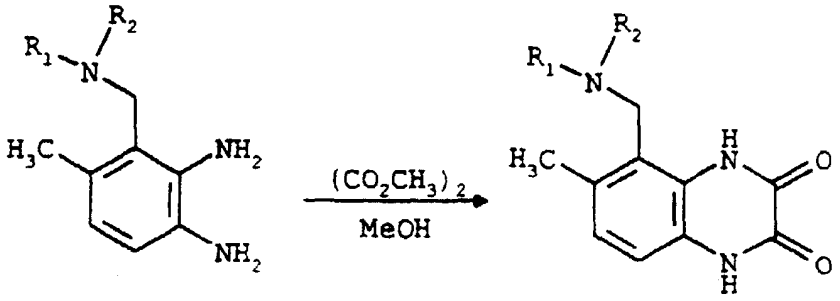
化合物	结构	产率(%)	MS (CI, M+1)
2—二甲氨基甲基—3—甲基—6—硝基苯胺		86	210
2—二乙氨基甲基—3—甲基—6—硝基苯胺		45	238
2—二丙氨甲基—3—甲基—6—硝基苯胺		56	266
2—二丁氨基甲基—3—甲基—6—硝基苯胺		51	294
2—环已基氨甲基—3—甲基—6—硝基苯胺		50	264
2—[(环已基—甲基氨基)—甲基]—3—甲基—6—硝基苯胺		60	278
2—[(异丙基—甲基—氨基)—甲基]—3—甲基—6—硝基苯胺		43	238

2—[丁基—甲基—氨基)—甲基]—3—甲基—6—硝基苯胺		64	252
2—[([1,3]二氧戊环—2—基甲基—甲基—氨基)—甲基]—3—甲基—6—硝基苯胺		53	282



制备 3—二烷氨基甲基—4—甲基苯—1,2—二胺的一般方法

在 Parr 器中，对 2—(二取代氨甲基—3—甲基—6—硝基苯胺(1eq，大约 5mmol)的甲醇溶液(75ml)进行氢化(CH_2，50psi)。反应情况用 TLC(SiO_2，石油醚:EtoAc，1:1)进行检测，反应结束后过滤。滤液浓缩，所得产品无需纯化即可直接用于下一步反应。

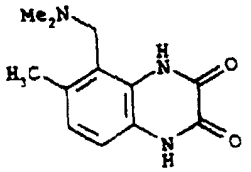
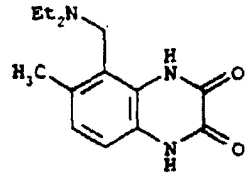
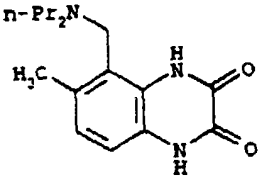
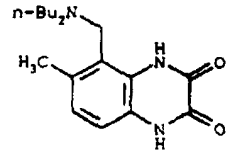
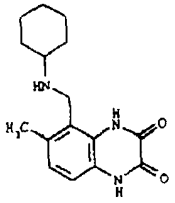
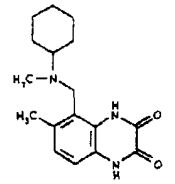
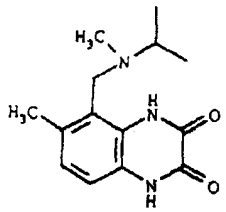


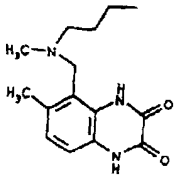
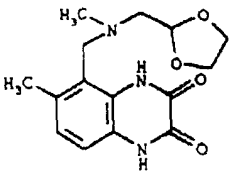
制备 5—二烷氨基甲基—6—甲基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮的一般方法

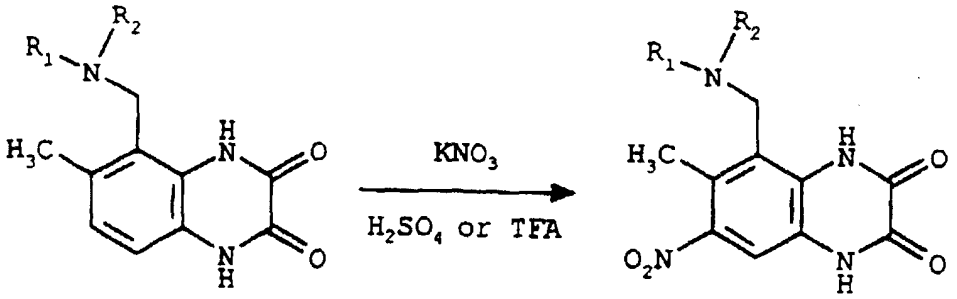
将 3—二烷氨甲基—4—甲基—苯—1,2—二胺(1eq)及草酸二甲酯(1.5eq)的甲醇溶液加热回流 16 小时。部分蒸除反应混合物，得一固体产品，其无需纯化即可用于下一步反应。合成的化合物列

于下列表 2 中。

表 2

化合物	结构	产率(%)	MS (CI, M+1)
5—二甲基氨甲基—6—甲基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		39	234
5—二乙基氨甲基—6—甲基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		66	262
5—二丙基氨甲基—6—甲基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		38	290
5—二丁基氨甲基—6—甲基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		18	318
5—环己基氨甲基—6—甲基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		62	288
5—[(环乙基—甲基氨基—甲基]—6—甲基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		75	302
5—[(异丙基—甲基氨基—甲基]—6—甲基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		95	202

5—[(丁基—甲基氨基—甲基]—6—甲基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		45	276
5—[(—[1,3]二氧戊环—2—基甲基—甲基氨基)—甲基]—6—甲基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		38	306

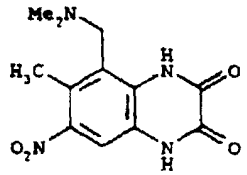
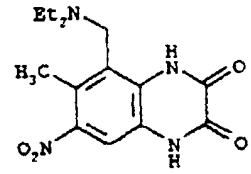
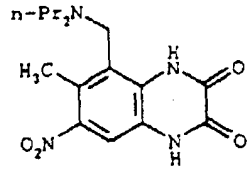
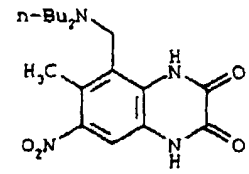
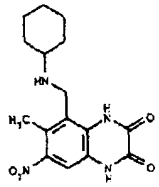
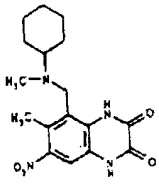
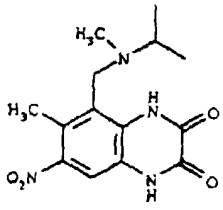


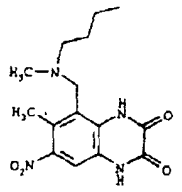
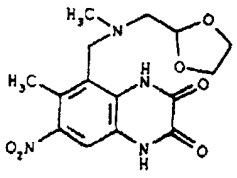
制备 5—二烷氨基甲基—6—甲基—7—硝基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮的一般方法

0℃并搅拌下，将 KNO_3 加到 5—二烷氨甲基—6—甲基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮(1eq，大约 2—5mmol)的浓 H_2SO_4(5ml)或 TFA(5ml)溶液中。在以 H_2SO_4 作溶剂的情况下，将反应混合物倾入冰中，所得的固体重结晶或经柱层析(SiO_2，$CHCl_3$，以及 $CHCl_3$:MeOH 95:5)纯化得纯品。当以 TFA 作溶剂时，蒸除多余的 TFA(<35℃)，所得固体在用 NH_3 中和后用前述方法纯化。

所合成的化合物列于下列表 3 中。

表 3

化合物	结构	产率(%)	MS (CI, M+1)
5—二甲基氨基甲基—6—甲基—7—硝基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		55	279
5—二乙基氨基甲基—6—甲基—7—硝基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		33	307
5—二丙基氨在甲基—6—甲基—7—硝基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		60	335
5—二丁基氨基甲基—6—甲基—7—硝基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		39	363
5—环已基氨基甲基—6—甲基—7—硝基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		37	333
5—[(环已基—甲基氨基)—甲基]—6—甲基—7—硝基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		63	347
5—[(异丙基—甲基氨基—甲基]—6—甲基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		82	307

5—[(丁基甲基氨基—甲基]—6—甲基—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		85	321
5—[(—[1,3]二氧戊环—2—基甲基—甲基氨基)—甲基]—6—甲基—7—1,4—二氢—喹喔啉—2,3—二酮		52	351