

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D487/04

A61K 31/495

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95192360.9

[45]授权公告日 1999年10月27日

[11]授权公告号 CN 1045964C

[22]申请日 95.1.30 [24]颁证日 99.7.30

[21]申请号 95192360.9

[30]优先权

[32]94.2.11 [33]DK [31]0183/94

[32]94.11.25 [33]DK [31]1351/94

[86]国际申请 PCT/DK95/00044 95.1.30

[87]国际公布 WO95/21842 英 95.8.17

[85]进入国家阶段日期 96.9.28

[73]专利权人 诺沃-诺迪斯克有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

[72]发明人 L·杰佩森

[56]参考文献

EP518530 1992.12.16 A61K31/495

审查员 陈真

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

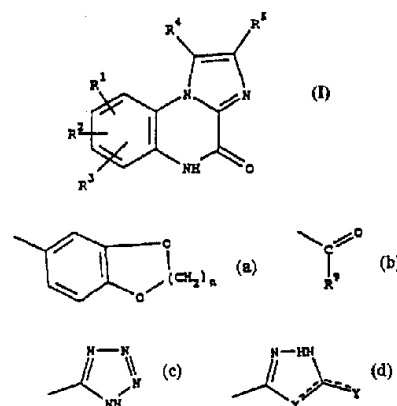
代理人 魏金玺 王景朝

权利要求书 11 页 说明书 30 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 杂环化合物及其制备和应用

[57]摘要

通式(I)的咪唑[1,2-a]喹啉同衍生物及其药用盐,其中R¹、R²、R³相同或独立地为H、烷基、烷氧基、卤素、NO₂、NH₂、CF₃、CN、SO₂CH₃、SO₂CF₃、SO₂NR'R''或五元或六元含氮杂环,任选取代,R'、R''分别是H或烷基;R⁴是H或CH₂R⁶;R⁶是H、卤素、POR'''R''''、NR⁷R⁸或五元或六元含氮杂环,任选取代,R'''、R''''分别是羟或烷氧基;R⁷、R⁸同样或分别是H、(a)或烷基,任选取代;n是1、2或3;(b),CH₂OH、CHNOH、CN,(c)或(d),R⁹是OH、烷氧基、H或NR¹⁰R¹¹;R¹⁰、R¹¹同样或分别是H、NH₂或OH;X是O或S;Y是O、S或NH₂,它们对AMPA受体有亲和性,是与该类受体相连的拮抗剂,这使得它们可用于治疗CNS疾病,特别是治疗由兴奋性氨基酸机能亢进引起的许多适应症中的任何一种。

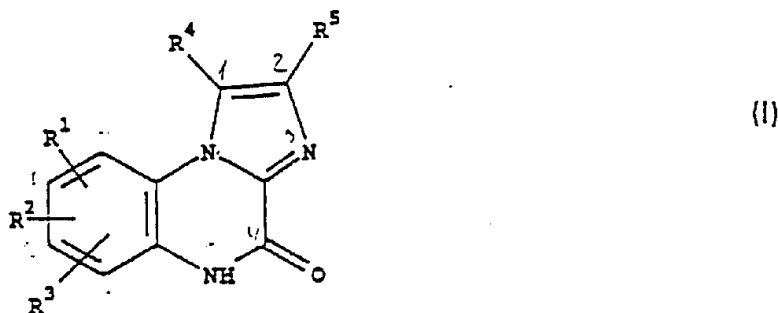


ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1、通式 I 的咪唑并[1, 2 - a]喹啉化合物及其药用盐,

5



10 其中

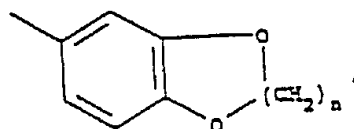
R^1 、 R^2 、 R^3 相同或独立地为氢、 C_1-6 烷基、 C_1-6 烷氧基、卤素、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、 CN 、 SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、 $SO_2NR'R''$ 或五或六元含氮杂环, 任选用苯基或 C_1-6 烷基取代; 和

R' 、 R'' 独立地为氢或 C_1-6 烷基; 和

15 R^4 是氢或 $CH_2 - R^6$; 和

R^6 是氢、卤素、 $POR'''R''''$ 、 NR^7R^8 或五或六元含氮杂环, 任选用一个或两个苯基、 C_1-6 烷基或卤素取代; 和 R''' 和 R'''' 独立地为羟基或 C_1-6 烷氧基; 和

R^7 、 R^8 相同或独立地为氢、

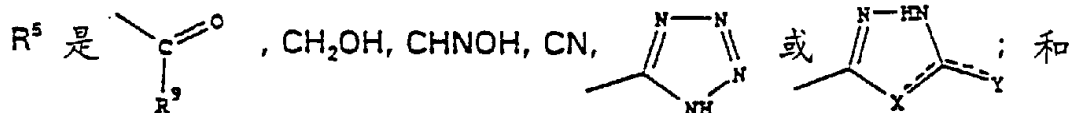


20

或 C_1-6 烷基, 任选被羟基或苯基取代; 和

n 是 1、2 或 3;

25



R^9 是羟基、 C_1-6 烷氧基、氢或 $NR^{10}R^{11}$; 和

R^{10} 、 R^{11} 相同或独立地为氢、 NH_2 或 OH ; 和

X 是 O 或 S ; 和

30

Y 是 O 、 S 或 NH_2 ;

条件是当 R^4 是氢时, R^5 是 $COOH$ 或 $COOEt$, 以及 R^1 、 R^2 或 R^3 之一是氢, 而其它两个不都是氢、 Cl 或 Br 。



2、权利要求1的化合物，其中R¹、R²、R³独立地为氢、Cl、Br、F、CF₃、SO₂CH₃或咪唑基，任选用一个或两个苯基或甲基取代。

3、权利要求1的化合物，其中R⁴是甲基、溴代甲基、咪唑基甲基，任选用一个或两个甲基或Cl取代；哌嗪基甲基，任选被甲基取代；
5 4-亚甲基二氧苯胺基甲基、苄基氨基甲基、膦酰基甲基或二乙氧磷酰基。

4、权利要求1的化合物，其中R⁵是COOH、COOEt、CH₂OH、CONH₂、CHO、CH=NOH、CONHNH₂或二唑亚硫酸。

5、权利要求1的化合物，它是

- 10 2-乙氧羰基-1-甲基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉-4(5H)-
-酮；
2-羧基-1-甲基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉-4(5H)-
酮；
1-溴甲基-2-乙氧羰基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉-4(5H)
15 -酮；
1-溴甲基-2-羧基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉-4(5H)-
酮；
2-乙氧羰基-1-(1-咪唑基甲基)-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔
啉-4(5H)-酮；
20 2-羧基-1-(1-咪唑基甲基)-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉-
4(5H)-酮；
2-乙氧羰基-1-(2-甲基-1-咪唑基)甲基-7-三氟甲基咪唑并
[1, 2-a]喹喔啉-4(5H)-酮；
2-羧基-1-(2-甲基-1-咪唑基)甲基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-
25 a]喹喔啉-4(5H)-酮；
1-(4, 5-二氯代-1-咪唑基)甲基-2-乙氧羰基-7-三氟甲基-咪
唑并[1, 2-a]喹喔啉-4(5H)-酮；
2-羧基-1-(4, 5-二氯代-1-咪唑基)甲基-7-三氟甲基咪唑并
[1, 2-a]喹喔啉-4(5H)-酮；
30 2-乙氧羰基-1-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基-7-三氟甲基咪唑并
[1, 2-a]喹喔啉-4(5H)-酮；
2-羧基-1-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基-7-三氟甲基咪唑并[1,

- 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 乙氧羰基 - 1 - (3, 4 - 亚甲基二氧苯胺基)甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 羧基 - 1 - (3, 4 - 亚甲基二氧苯胺基)甲基 - 7 - 三氟 甲基咪唑
- 5 并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 乙氧羰基 - 7 - 氟 - 1 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 1 - 羧基 - 7 - 氟 - 2 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 乙氧羰基 - 1 - 甲基 - 7 - 甲基磺酰基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 -
- 10 4(5H) - 酮;
- 2 - 羧基 - 1 - 甲基 - 7 - 甲基磺酰基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 氨基甲酰基 - 1 - 甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 -
- 4(5H) - 酮;
- 15 2 - 咪唑基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 2 - (2(3H)硫代 - 1, 3, 4 - 二唑 - 5 - 基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 羟甲基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹
- 20 喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 甲酰基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 羟基亚氨基甲基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 25 1 - 苄胺基甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 1 - 苄胺基甲基 - 2 - 羧 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 乙氧羰基 - 8 - (1 - 咪唑基) - 1 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 -
- 30 4(5H) - 酮;
- 2 - 羧基 - 8 - (1 - 咪唑基) - 1 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;



2-乙氧羰基-1-二乙氧磷酰基-7-三氟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

2-乙氧羰基-1-磷酰基甲基-7-三氟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

5 2-羧基-1-磷酰基甲基-7-三氟代甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4(5H)-酮。

6、含有权利要求1至5任一项中化合物或其药用盐作为活性成份以及药用载体或稀释剂的药物组合物。

7、权利要求6的药物组合物，该组合物适用于治疗与兴奋性神经递质机能亢进有关的适应症，包括有效量的权利要求1至5的任一项中化合物及其药用盐和药用载体或稀释剂，其中在通式I中，当R¹、R²或R³的另一个是氢时，R¹、R²或R³中的其它两个均为氢、Cl或Br，R⁵是COOH或COOEt，R⁴是氢。

8、权利要求6或7的药物组合物，包括每单位剂量10-200mg
15 权利要求1至5任一项中的化合物。

9、权利要求1至5任一项中的化合物在制备治疗与兴奋性神经递质机能亢进有关的适应症的药物中的用途，其中在通式I中，当R¹、R²或R³的另一个是氢时，R¹、R²或R³中的其它两个均为氢、Cl或Br，R⁵是COOH或COOEt，R⁴是氢。

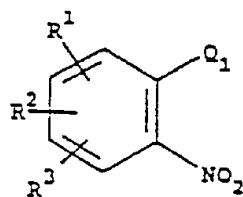
20 10、权利要求9的用途，其中的适应症与大脑局部缺血有关。

11、权利要求9的用途，其中的适应症与痛觉缺失有关。

12、制备权利要求1的化合物的方法，包括：

a) 将式II化合物

25

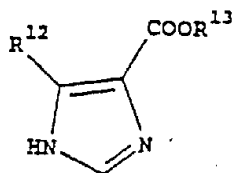


(II)

30

其中 Q_1 是卤素, R^1 、 R^2 和 R^3 同上式 I 中定义, 与式 III 化合物反应

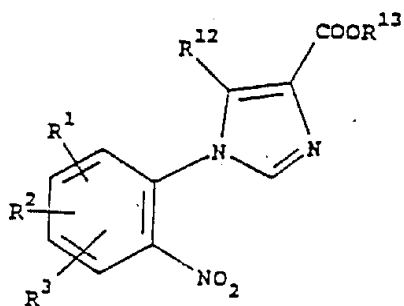
5



(III)

其中 R^{12} 是 H 或 CH_3 , R^{13} 是 C_{1-6} 烷基,
10 生成式 IV 化合物

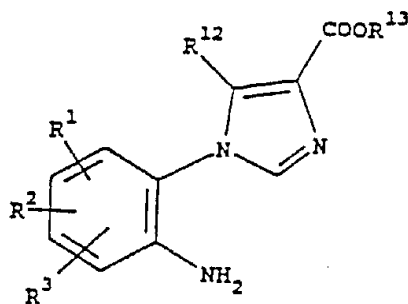
15



(IV)

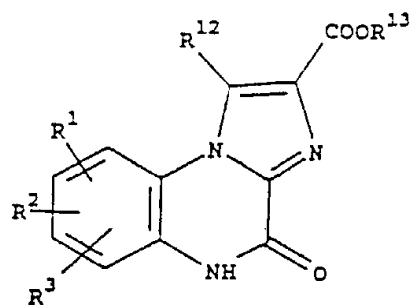
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{12} 和 R^{13} 同上文中定义,
20 加氢或还原该化合物, 生成式 V 化合物

25



(V)

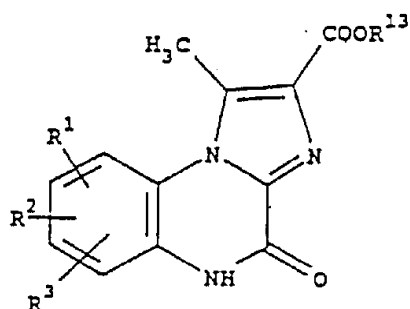
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{12} 和 R^{13} 同上文中定义,
30 环化该化合物, 生成式 VI 化合物,



(VI)

5

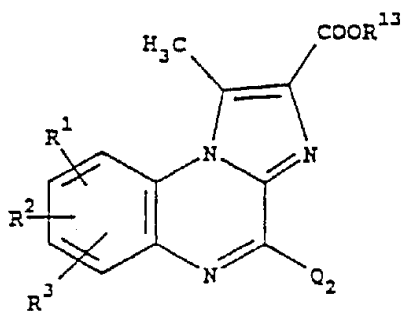
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{12} 和 R^{13} 同上文中定义，或
b) 卤化式 VII 化合物



(VII)

10

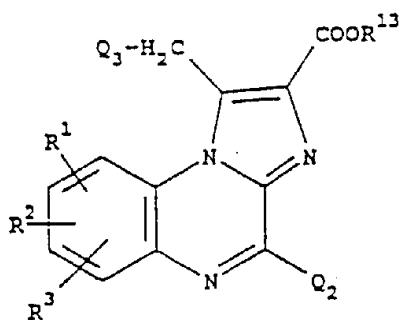
15 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^{13} 同上文中定义，
生成式 VIII 化合物



(VIII)

20

25 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^{13} 同上文中定义， Q_2 是卤素，
在烯丙基位中卤化式 VII 化合物，生成式 IX 化合物

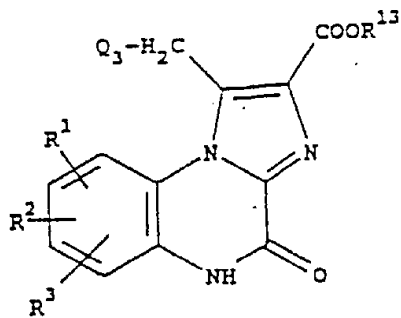


(IX)

30

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^{13} 同上文中定义， Q_2 和 Q_3 是卤素，将该化合物进行脱卤化，生成式 X 化合物

5



(X)

10

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{13} 和 Q_3 同上文中定义，用式 XXII 的胺处理该化合物

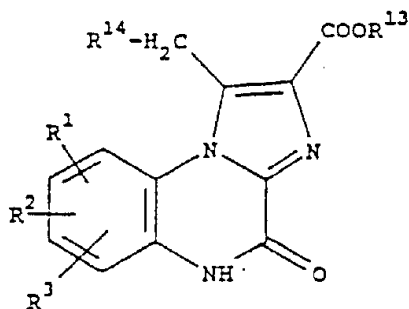
H-R¹⁴

(XXIII)

15

其中 R^{14} 是 $POR'''R''''$ 、 NR^7R^8 或五或六元含氮杂环，任选用一个或两个苯基、 C_{1-6} 烷基或卤素取代， R''' 、 R'''' 、 R^7 和 R^8 同上文式 I 中定义，生成式 XI 化合物

20

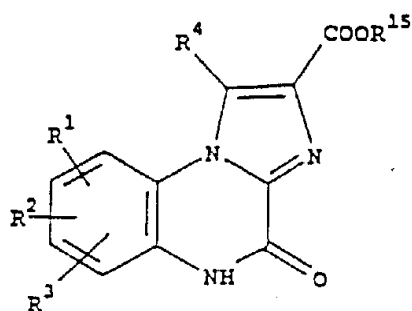


(XI)

25

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{13} 和 R^{14} 同上文中定义，或
c) 水解式 XII 化合物

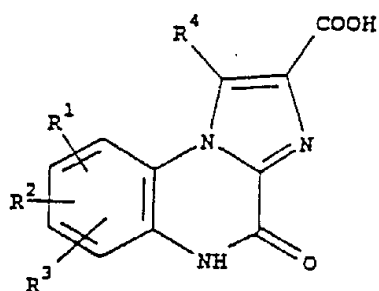
30



(XII)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^{15} 同上文中定义，
生成式 XIII 羧酸

5

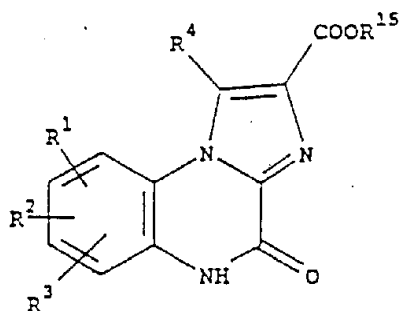


(XIII)

10

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 同上文中定义，或
d) 将式 XII 化合物

15

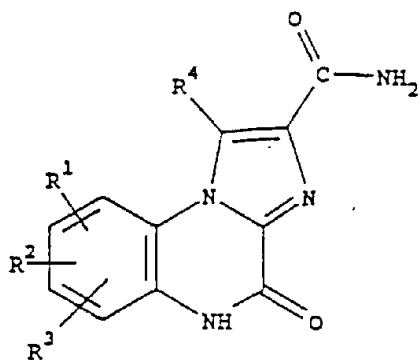


(XII)

20

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^{15} 同上文中定义，
转化为式 XIV 的酰胺

25



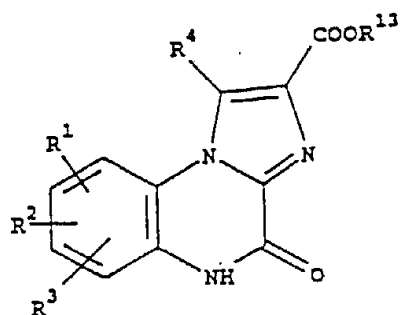
(XIV)

30

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 同上文中定义，或

e) 将式 XV 化合物

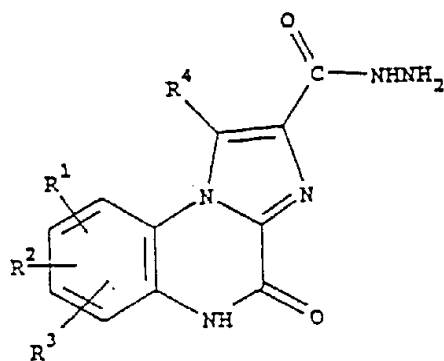
5



(XV)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^{13} 同上文中定义，
转化为式 XVI 酰肼

10

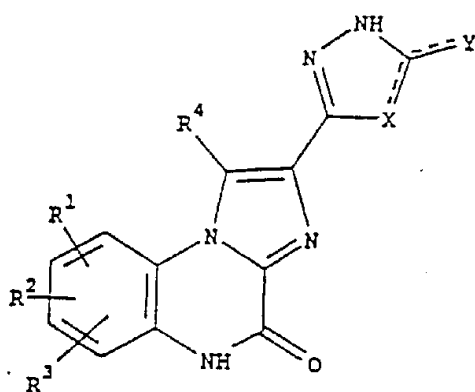


(XVI)

15

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 同上文中定义，
然后环化生成 XVII 化合物

20



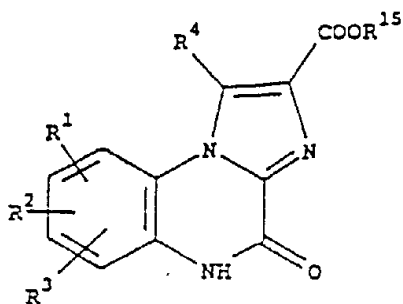
(XVII)

25

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 和 Y 同上文式 1 中定义，或 f) 还原式 XII
化合物

30

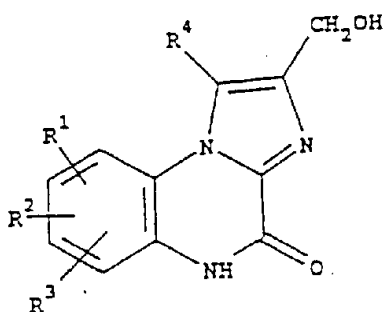
5



(XII)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^{15} 同上文中定义，
生成式 XVIII 化合物

10

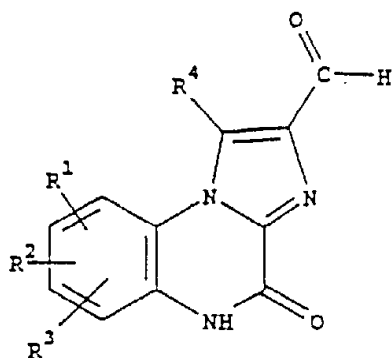


(XVIII)

15

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 同上文中定义，
然后氧化生成式 XIX 醛

20

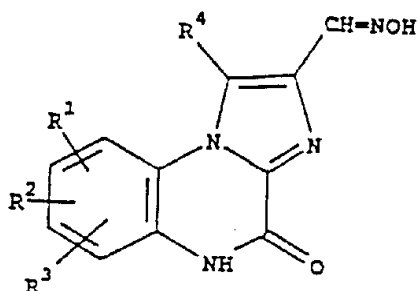


(XIX)

25

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 同上文中定义，
将此化合物与羟基胺反应，生成式 XX 肟

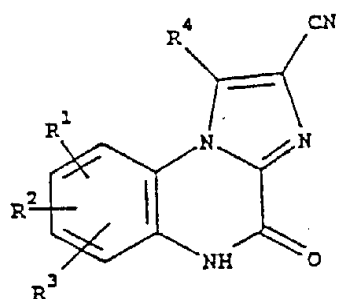
30



(XX)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 同上文中定义，
将该化合物转化为式 XXI 腈

5

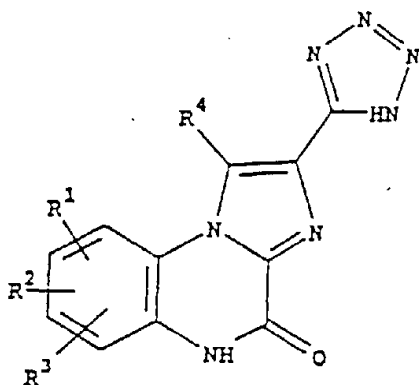


(XXI)

10

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 同上文中定义，
环化此化合物，生成式 XXII 四唑

15



(XXII)

20

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 同上文中定义。

25

30

说明书

杂环化合物及其制备和应用

5 本发明涉及有治疗活性的杂环化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物以及用该组合物治疗的方法。

更具体地讲，本发明涉及新型咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉酮衍生物，该衍生物可用于治疗由刺激性氨基酸机能亢进引起的任何适应症，特别是治疗在肌萎缩性侧索硬化病、Huntington 舞蹈病、帕金森氏病、癫痫症和老年性痴呆症中观察到的神经元退化或在脑局部缺血、缺氧、低血糖和头与脊髓挫伤等造成的脑部和运动原功能失调中观察到的神经元退化。其它可能的适应症是精神病、肌强直、呕吐、急慢性炎症和痛觉缺失。

15 L - 谷氨酸、L - 天门冬氨酸和许多紧密相关的其它氨基酸都具有激活中枢神经系统(CNS)中神经元的能力。生物化学、电生理学和药理学研究证实了这一点，而且表明，酸性氨基酸是哺乳动物 CNS 中大量刺激性神经元的导体。

与以谷氨酸为媒介的神经元传导相互作用被认为是治疗神经和心理疾病的有效途径。因此，已知的刺激性氨基酸的拮抗剂已经显示出有效的消退焦虑(Stephens 等人, *Psychopharmacology* 90,143-147,1985)、抗抽搐(Croucher 等人, *Science* 216, 899-901,1982)和放松肌肉(Turski 等人, *Neuro sci. Lett.* 53 321-326,1985)的特性。

25 已经有人提出，细胞外刺激性氨基酸聚集后神经元过度刺激可以解释见于肌萎缩侧索硬化病、帕金森氏病、Alzheimer 氏病、Huntington 舞蹈病、癫痫症的神经失常以及脑局部缺血、缺氧和低血糖或头和脊髓挫伤后脑部和运动原功能失调的神经元退化(McGeer 等人, *Nature* 263, 517-519,1976;Simon 等人, *Science* 226,850-852,1984;Wieloch, *Science* 230, 681-683,1985;Faden 等人, *Science* 244, 798-800,1989; Turski 等人, *Nature* 349,414-418,1991)。其它可能的适应症是精神病、肌强直、呕吐、急慢性炎症(Pluka 等人, *Neurosci. Lett.* 149, 99-102,1993)和痛觉缺失(Hao 等人, *J. Pharm. ExoTher.* 267,140-144, 1993 ; Dykstra 等人, *Neuroreport*, 4, 879-882, 1993)。

刺激性氨基酸经由后联合或前联合定位的特殊受体发挥作用。基于电

生理学和神经化学的事实根据，这类受体目前被方便地细分为三组：1 NMDA (N - 甲基 - D - 天冬氨酸)受体，2 AMPA 受体，和 3 红藻氨酸受体。L - 谷氨酸和 L - 天冬氨酸很可能激活上述所有类型的刺激性氨基酸受体，而且也有可能激活其它类型的受体。

5 上述将刺激性氨基酸受体分为 NMDA、AMPA 和红藻氨酸受体的主要依据是下述电生理学和神经化学发现。

1). N - 甲基 - D - 天冬氨酸(NMDA)受体展示出对刺激剂 NMDA 的高度选择性。鹅膏蕈氨酸、L - 高半胱氨酸、D - 谷氨酸和反式 - 2, 3 - 吡啶二羧酸(反式 - 2, 3 - PDA)对这些受体发挥从强度到中度激动剂活性。效力最强和选择性最高的拮抗剂是 2 - 氨基 - 5 - 膦酰基羧酸的 D 型异构体，如 2 - 氨基 - 5 - 膦酰基戊酸(D - APV)和 3 - [(±) - 2 - 羧基 - 咪唑 - 4 - 基] - 丙基 - 1 - 膦酸(CPP)，而中度的拮抗剂活性由长链 2 - 氨基二羧酸(如 D - 2 - 氨基 - 己二酸)和长链二氨基二羧酸(如二氨基庚二酸)的 D 型异构体展示出来。NMDA 诱导的联合响应在哺乳动物 CNS 中得到广泛的调查研究，特别是在脊髓中(J. Davies 等人, J. Physiol. 297, 621-635, 1979)，并且显示出该响应被 Mg^{2+} 强烈地抑制。

2) AMPA 受体选择性地被 AMPA(2 - 氨基 - 3 - 羟基 - 5 - 甲基 - 4 - 异噁唑丙酸)激活，其它有效力的激动剂是使君子氨酸和 L - 谷氨酸。谷氨酸二乙酯(GDEE)是该位置上虽有选择性但非常弱的拮抗剂。AMPA 受体对 Mg^{2+} 相当不敏感。

谷氨酸的释放长期以来被认为在由大脑局部缺血造成的神经元坏死中起主要作用(Benveniste, H. 等人, J. Neurochem. 43, 1369-1374, 1984)。众所周知，NMDA 受体唤醒的 Ca^{2+} 流入在局部缺血的神经元细胞损失中是一个重要的作用机理。非 NMDA 受体偶合的离子载体对钙来说是不可渗透的。但是，CA1 区域中由 Scaffer 侧突造成的刺激是由非 NMDA 受体施加的，这一事实对于局部缺血后的时期内的事件有着重要意义。最新研究显示，甚至当反灌注之后给定几小时时，选择性的 AMPA 拮抗剂对沙土鼠的完全缺血还具有神经保护剂作用(Sheardown 等人, Science 247, 571-574, 1990)。

30 因此，AMPA 拮抗剂可用于治疗大脑局部缺血。

3) 红藻氨酸受体。对红藻氨酸的兴奋性响应对于 NMDA - 拮抗剂和 GDEE 的拮抗作用相当不敏感，而且已有提议说红藻氨酸激活第三个小

类的酸性氨基酸受体。红藻氨酸的某些内酯化的衍生物是选择性的拮抗体(O. Goldberg 等人, *Neurosci. Lett.* 23, 187-191, 1981), 并且二肽 3 - 谷氨基 - 甘氨酸同样显示出对红藻氨酸受体的某些选择性。是 Ca^{2+} 而不是 Mg^{2+} 是红藻氨酸结合的强抑制剂。

5 由现有技术中可知各种相关的化合物。

在 GB-A-2043064 中, 叙述了 4 - 氧代咪唑并喹啉衍生物, 它在苯环上用一个或两个氢或卤素原子取代以及在 2 - 位上用酯基或羧基取代, 具体地讲, 公开了 4, 5 - 二氢 - 4 - 氧代咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 2 - 羧酸乙酯、4, 5 - 二氢 - 4 - 氧代咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 2 - 羧酸、7, 8 - 二氯 - 4, 5 - 二氢 - 4 - 氧代咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 2 - 羧酸和 7, 8 - 二溴 - 4, 5 - 二氢 - 4 - 氧代咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 2 - 羧酸。但是, 据称, 这类化合物具有抗变应活性, 并没有表现出对中枢神经系统的效用。

15 在 *J. Med. Chem.* 31, 1098-1115, 1988 中报道了衍生于特别是咪唑并[1, 2 - a]喹啉酮的羧酸的合成和其口服抗变应活性。

EP-A0400583 一般性地叙述了特别是一类任选含有低级烷基的咪唑并喹啉 - 4(5H) - 酮, 它可以被作为取代基的含氮的不同基团在咪唑环上取代。据称, 这类化合物具有纤维舒张、血管舒张或静脉舒张的作用。

20 另外, GB-A-2043637 一般性地叙述了非常宽的一类酮基可能位于 4 - 位的吡咯并或咪唑并稠合的苯并 喹 - 喹啉 - 或喹啉衍生物。据称, 所说的化合物具有抗变应活性, 而且没有暗示它在中枢神经系统中具有活性。

另外, 咪唑环上未被取代的一系列特别是咪唑并[1, 2 - a]喹啉酮的合成和心血管作用, 叙述在 *J. Med. Chem.* 34, 2671-2677, 1991)。

25 国际专利公开第 WO 93/04066 号公开了在咪唑环的 2 - 位上用苯基、噻吩基或吡啶基取代的某些咪唑并喹啉醇, 三种基团中每一个均为单或双取代。据称, 这些化合物是 GABA 脑受体的激动剂、拮抗剂或反常激动剂, 因此它们可用于诊断和治疗诸如焦虑、睡眠失调和病症突发失调。

30 美国专利第 5,153,196 号叙述了一些兴奋性氨基酸受体拮抗剂及其使用方法。这类化合物尤其包括咪唑并喹啉 - 4(5H) - 酮类, 任选地咪唑环上有一个取代基是烷基、芳基或 CF_3 。但是, 特别公开的唯一咪唑并

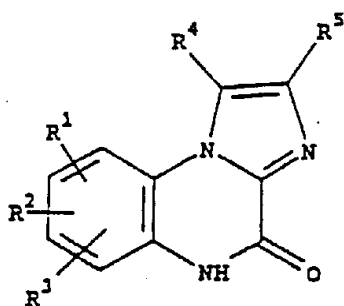
喹喔啉酮化合物是 7, 8 - 二氯代 - 咪唑并[1,2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮 (37), 而且在说明书中没有给出其拮抗剂效应的资料记载。

另外, J. Med. Chem., 35, 3319-3324, 1992 上已有报道说, 7, 8 - 二氯代 - 咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮(未在咪唑环上取代)具有对 AMPA 受体的良好的亲和性。

另外, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 751-756, 1991 上叙述了一系列三环喹喔啉的合成和对甘氨酸和 AMPA 的亲和性。与本发明化合物相反, 所述参考文献中提到的化合物在咪唑环上是不被取代的。

现已发现, 新的一类取代的咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉酮化合物对 AMPA 和红藻氨酸受体具有亲和性, 而且与此类受体相联便成为拮抗体, 这样, 它们便可用于治疗任何一种由兴奋性氨基酸机能亢进引起的多种适应症, 或者更具体地讲, 可用于治疗在肌萎缩性侧索硬化病、Huntington 舞蹈病、帕金森氏病、癫痫症和老年性痴呆症中观察到的神经元退化或在脑局部缺血、缺氧、低血糖和头与脊髓挫伤等造成的脑部和运动原功能失调中观察到的神经元退化。其它可能的适应症是精神病、肌强直、呕吐、急慢性炎症和痛觉缺失。

所说的一类化合物包括式 I 化合物及其药用盐,



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 相同或独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、 CN 、 SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、 $SO_2NR'R''$ 或五或六元含氮杂环, 任选用苯基或 C_{1-6} 烷基取代; 和

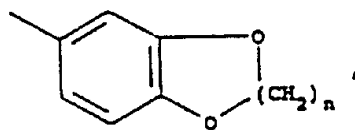
R^1 、 R'' 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基; 和

R^4 是氢或 $CH_2 - R^6$; 和

R^6 是氢、卤素、 $POR'''R''''$ 、 NR^7R^8 或五或六元含氮杂环, 任选用一个或

两个苯基、C₁₋₆烷基或卤素取代；和 R^{'''}和 R^{''''}独立地为羟基或 C₁₋₆烷氧基；和

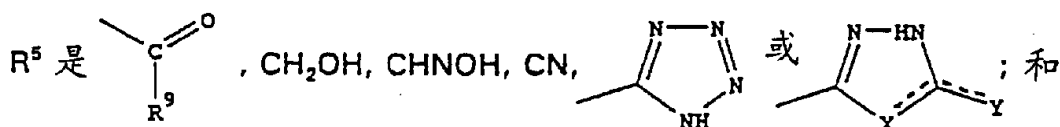
R⁷、R⁸相同或独立地为氢、



5

或 C₁₋₆烷基，任选被羟基或苯基取代；和

n 是 1、2 或 3；



10

R⁹是羟基、C₁₋₆烷氧基、氢或 NR¹⁰R¹¹；和

R¹⁰、R¹¹相同或独立地为氢、NH₂或 OH；和

X 是 O 或 S；和

Y 是 O、S 或 NH₂；

15 条件是当 R⁴是氢时，R⁵是 COOH 或 COOEt，以及 R¹、R²或 R³之一是氢，而其它两个不都是氢、Cl 或 Br。

本文所用术语“卤素”是指 Cl、Br、F 和 I，优选 Cl、Br 和 F。

本文所用术语“C₁₋₆烷基”是指有 1 - 6 个碳原子的直链或支链饱和和烃，如甲基、乙基、2 - 丙基、异丙基、2 - 丁基、叔丁基、3 - 戊基、新戊基或正己基。

20

本文所用术语“C₁₋₆烷氧基”指单价取代基，其中包括 C₁₋₆烷基，该烷基经由一个醚氧连接，该烷基的游离价键来自于醚氧，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基。

本文所用术语“五或六元含氮杂环”指含有一个或多个氮原子的五或六元单环不饱和或饱和环，例如吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯基、2H 吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吗啉代、硫代吗啉代、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基。

25

在本发明的一个优选实施方案中，R¹、R²和 R³之一是氢，其它二者是氢、C₁₋₆烷基，优选甲基、乙基、异丙基或叔丁基、卤素优选 Cl、Br 或 F、NO₂、CN、CF₃、SO₂CH₃、SO₂CF₃、咪唑基、三唑基、吗啉代、苯并咪唑基、用苯基取代的咪唑基、或用 C₁₋₆烷基优选甲基或乙

30

基取代的咪唑基。

在本发明的另一个优选实施方案中， R^4 是 $CH_2 - R^6$ ，其中 R^6 是氢、卤素优选Cl、Br或F、二羟基磷酰基、咪唑基、用 C_{1-6} 烷基优选甲基或乙基取代的咪唑基、用卤素优选Cl取代一次或两次的咪唑基、用 C_{1-6} 烷基优选甲基或乙基取代的哌嗪基。

在本发明的另一优选实施方案中， R^5 是COOH、COOEt、CONH₂、CONHNH₂、CHO、CH₂OH、CH=NOH或噁二唑亚硫酸基。

本发明优选的化合物是：

- 2 - 乙氧羰基 - 1 - 甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮；
- 10 - 酮；
- 2 - 羧基 - 1 - 甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮；
- 1 - 溴甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮；
- 15 1 - 溴代甲基 - 2 - 羧基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮；
- 2 - 乙氧羰基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮；
- 2 - 羧基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮；
- 20 2 - 乙氧羰基 - 1 - (2 - 甲基 - 1 - 咪唑基)甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮；
- 2 - 羧基 - 1 - (2 - 甲基 - 1 - 咪唑基)甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮；
- 25 1 - (4, 5 - 二氟 - 1 - 咪唑基)甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮；
- 2 - 羧基 - 1 - (4, 5 - 二氟代 - 1 - 咪唑基)甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮；
- 2 - 乙氧羰基 - 1 - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基)甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮；
- 30 [1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮；
- 2 - 羧基 - 1 - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基)甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮；

- 2 - 乙氧羰基 - 1 - (3, 4 - 亚甲基二氧苯胺基)甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 羧基 - 1 - (3, 4 - 亚甲基二氧苯胺基)甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 5 2 - 乙氧羰基 - 7 - 氟 - 1 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 1 - 羧基 - 7 - 氟 - 2 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 乙氧羰基 - 1 - 甲基 - 7 - 甲基磺酰基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 10 2 - 羧基 - 1 - 甲基 - 7 - 甲基磺酰基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 氨基甲酰基 - 1 - 甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 咪唑基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 15 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 2 - (2(3H)硫代 - 1, 3, 4 - 二唑 - 5 - 基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 羟甲基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 20 2 - 甲酰基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 羟基亚氨基甲基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 1 - 苄胺基甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 25 1 - 苄胺基甲基 - 2 - 羧基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 乙氧羰基 - 8 - (1 - 咪唑基) - 1 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 30 2 - 羧基 - 8 - (1 - 咪唑基) - 1 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮;
- 2 - 乙氧羰基 - 1 - 二乙氧磷酰基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹

啉 - 4(5H) - 酮;

2 - 乙氧羰基 - 1 - 磷酰基甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮;

5 2 - 羧基 - 1 - 磷酰基甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮。

本发明其它优选的化合物是:

1 - (1 - 咪唑基甲基) - 2 - (2(3H)氧代 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮;

10 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 2 - (2(3H)氨基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮;

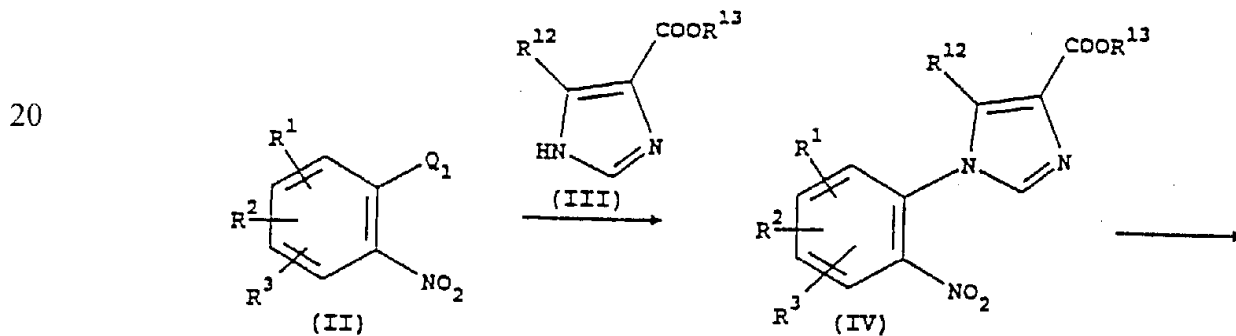
1 - (1 - 咪唑基甲基) - 2 - (1H - 四唑 - 5 - 基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮;

2 - 羧基 - 8 - (1 - 咪唑基) - 1 - 甲基 - 7 - 硝基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮。

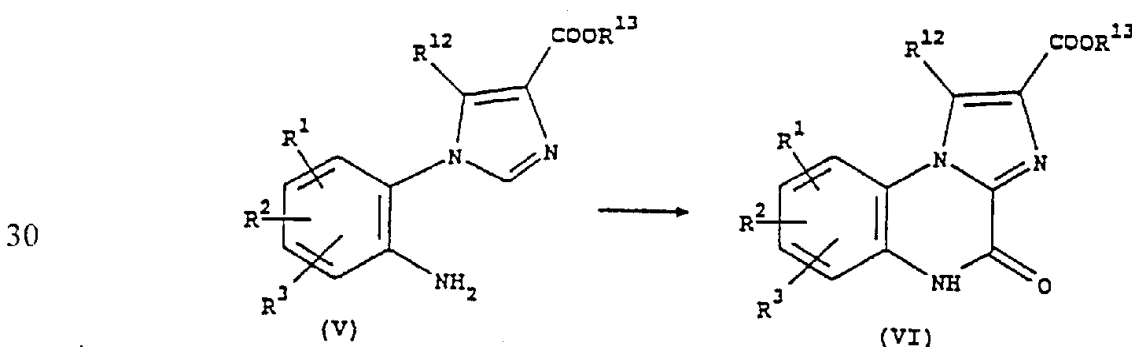
15 本发明还涉及一种制备上述化合物的方法。

按下述流程制备本发明的式 I 化合物:

流程 I



25

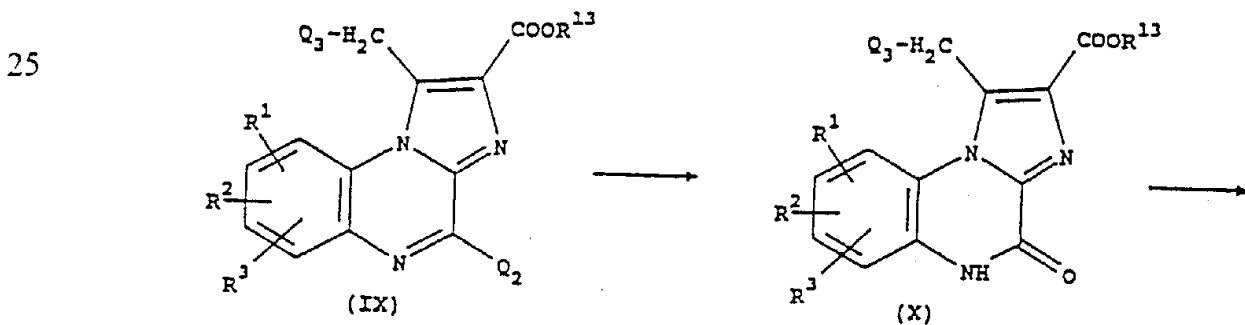
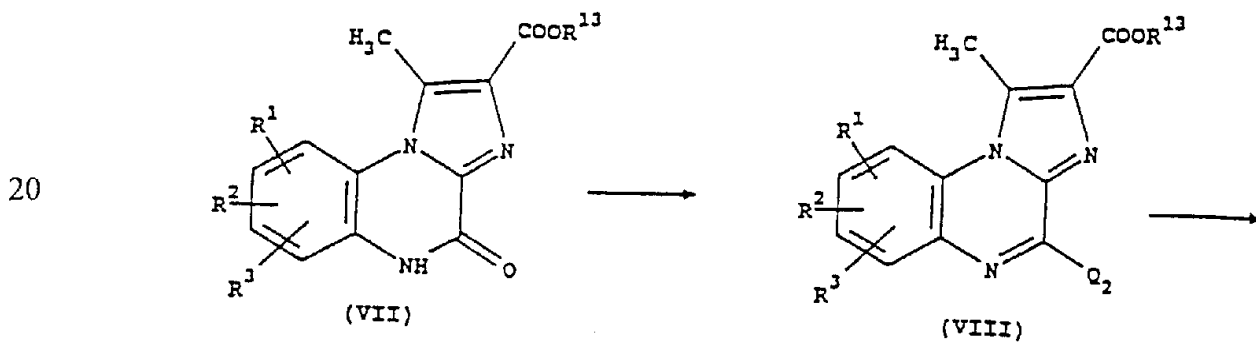


其中 R^1 、 R^2 和 R^3 同上述在式 I 中的定义， R^{12} 是 H 或 CH_3 ， R^{13} 是 C_1 - 6 烷基， Q_1 是卤素。

如流程 I 所示，在约 0 至约 $150^\circ C$ 的温度下，在非质子传递溶剂(乙腈、二甲亚砜、二甲基甲酰胺或二氯甲烷)中用取代的咪唑(式 III)处理适当取代的邻卤代硝基芳香族化合物(式 II)(用本领域已知的常规方法制备)，得到邻咪唑-1-基-硝基芳香族(式 IV)。

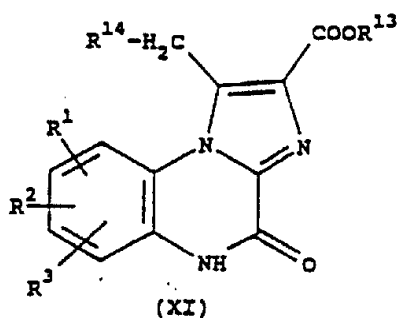
用催化加氢的方法很容易实现硝基还原为氨基，生成式 V 化合物。环化为式 VI 化合物的方法是：在约 $150^\circ C$ 至约 $200^\circ C$ 的范围内，在惰性非质子传递溶剂中使式 V 化合物与 1 至 4 当量过量的双倍活化的碳酸衍生物反应约 30 分钟至 6 小时。双倍活化的碳酸衍生物选自 1-1' 羰基二咪唑、碳酸二苯酯、光气或等价物，优选羰基二咪唑。非质子传递溶剂选自 N-甲基吡咯烷酮、1, 2, 3, 4-四氢化萘、十氢化萘、1, 2-二氯苯、1, 3-二甲基-2-咪唑烷酮，优选 1, 2-二氯苯。反应温度优选 $170 - 180^\circ C$ ，反应时间为约 1 - 4h。

15 流程 II



30

5



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 同上述式 I 中的定义， R^{13} 是 C_1-6 烷基， R^{14} 是 $POR'''R''''$ 、 NR^7R^8 或五元或六元含氮杂环，任选用一个或两个苯基、 C_1-6 烷基或卤素取代， R''' 、 R'''' 、 R^7 、 R^8 同上述式 I 中的定义， Q_2 、 Q_3 是卤素。

式 VII 化合物卤化为式 VIII 化合物可用诸如光气、二光气、五氯化磷或亚硫酸氯，优选光气的卤化试剂，在约 $25-50^\circ\text{C}$ 的温度下，在甲基甲酰胺中作用实现。

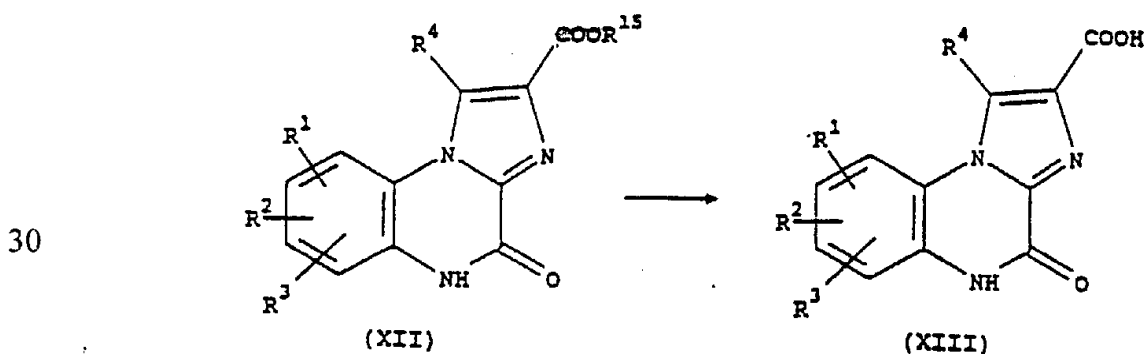
15 在式 IX 化合物的烯丙基位的第二次卤化反应采用如 N-溴代琥珀酰亚胺的 N-卤代酰胺和引发剂在诸如沸腾的四氯化碳或氯仿的非极性无水试剂中进行。引发剂优选 2, 2'-偶氮二(2-甲基丙腈)。

喹喔啉酮(式 X)的脱卤化作用优选在高温下的冰醋酸中进行。

其中 R^{14} 是 $POR'''R''''$ 的式 XI 化合物的生成是通过在亚磷酸三烷基酯中加热式 X 化合物实现的。水解分两步进行，先用溴代三甲基硅烷，然后与氢溴酸反应。

用合适的胺处理式 X 化合物生成其中 R^{14} 是胺的式 XI 化合物可以方便地在诸如乙腈或丙酮的有机溶剂中实现，在某些实例中要在一种诸如碳酸钾的碱存在下实现。

25 流程 III



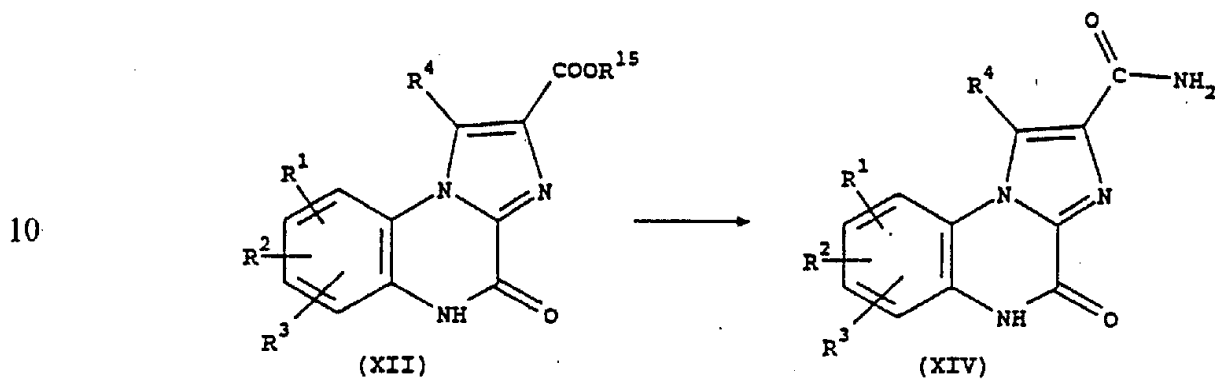
30

其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 同上述式 I 中定义， R^{15} 是 H 或 C_{1-6} 烷基。

式 XII 化合物的水解采用常规方法，在碱性或酸性条件下进行，优选 2M 氢氧化钾或氢溴酸(48% 在水中)。

5 流程 IV

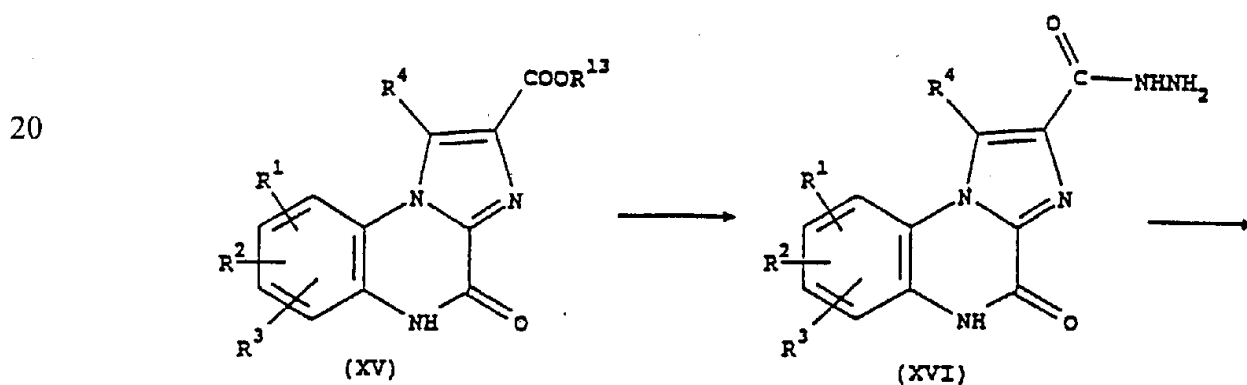


其中

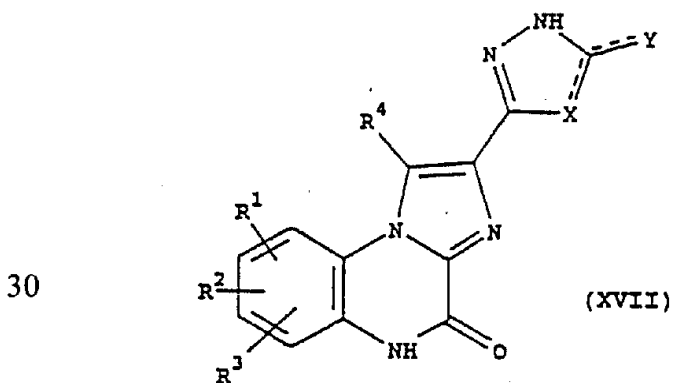
15 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^{15} 同上述定义。

常规方法用于制备式 XIV 的酰胺。

流程 V



25



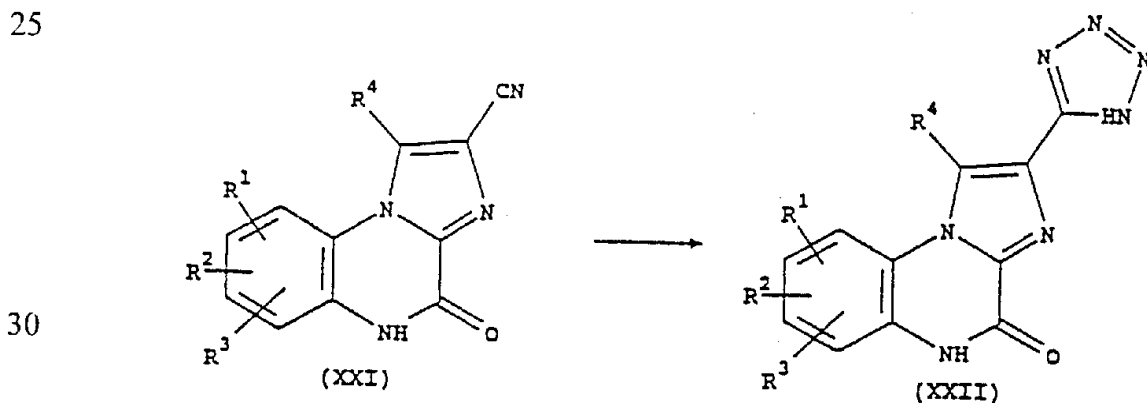
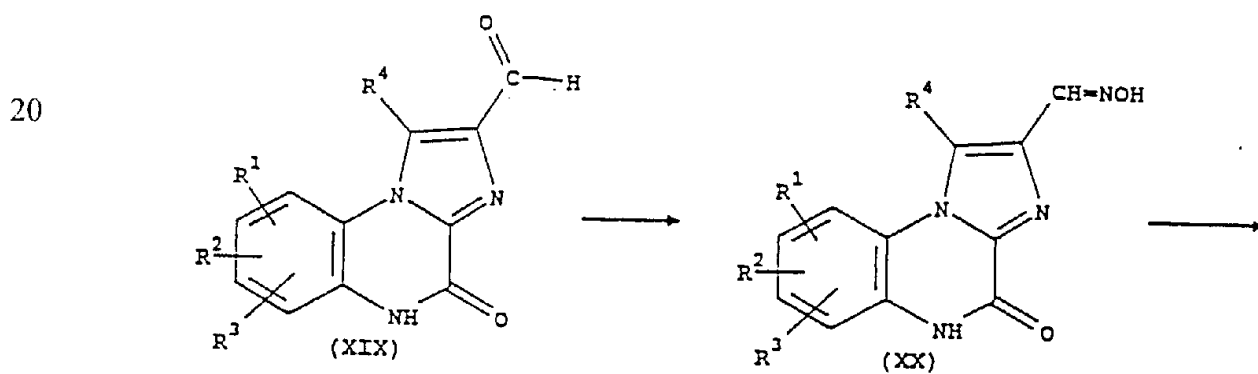
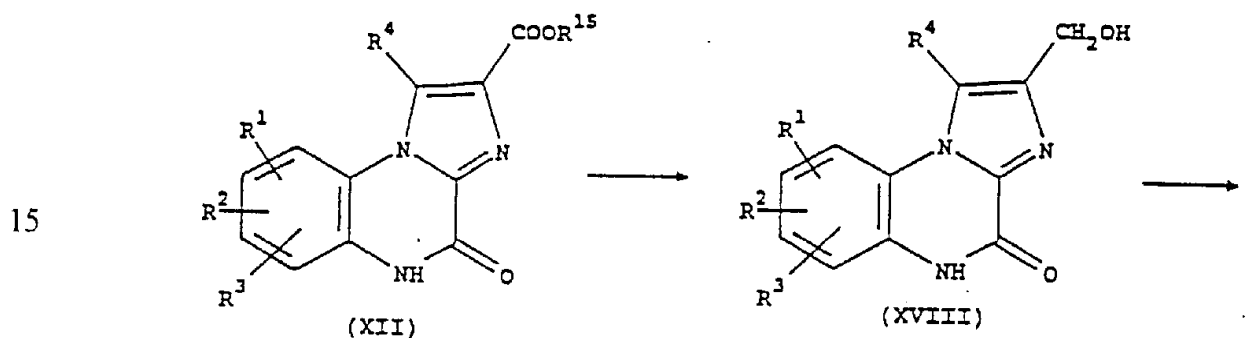
其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{13} 、 X 和 Y 同上述式I中定义。

酰肼(式XVI)可以方便地通过在诸如甲醇的极性溶剂中用酰肼水合物处理式XV化合物得到。1, 3, 4-噁二唑-2-硫酮(式XVII, 其中
5 $X = O$ 、 $Y = S$)用式XVI化合物与二硫化碳在碱性条件下反应制得。

在碱的存在下, 加入双倍活化的碳酸衍生物如1, 1'-羰基二咪唑, 式XVI化合物转化为1, 3, 4-噁二唑-2-酮(式XVII, 其中 $X = O$ 、 $Y = O$)。从溴化氰和 Na_2CO_3 作用于式XVI化合物得到2-氨基-1, 3, 4-噁二唑(式XVII, 其中 $X = O$ 、 $Y = NH$)。

10 流程 VI



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^{15} 同上式 I 中定义。

5 用常规方法使羧酸酯(式 XII)还原为醇(式 XVIII)。随后可以用多种氧化剂将其氧化为醛(式 XIX)。为解决溶解性问题,优选 Swern 氧化法,该氧化法在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下的二氯甲烷中进行,然后取代的 4 - 氯代咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉中间体发生水解。醛(式 XIX)在诸如甲醇的极性溶剂中与羟基胺反应转化为肟(式 XX)。用脱水剂可以将醛肟类化合物脱水为腈(式 XXI)。优选用叠氮化钠和氯化铵在二甲基甲酰胺中将腈环化为四唑(式 XXII)。

10 未在此文中叙述的制备方法采用的反应原料是已知化合物,或者是可以用类似于已知化合物的制备方法或类似于已知方法的方法制备的化合物。

用本领域已知的常规方法在合成过程中的不同反应阶段可以进行未在流程 I 至流程 V 中表示出的苯环的修饰。

15 一种物质对一种或多种不同类型的兴奋性氨基酸受体的亲和性可以在单一结合实验中得到研究。实质上,该方法包括与含有受体的脑组织匀浆一同培养一种特殊选定的放射性标记的配位体以及特定的待研究物质。通过确定与匀浆结合的放射活性和扣除非特定结合来测量受体的占有率。

20 可以用 ^3H -AMPA 作为放射配位体研究 AMPA 受体的结合。

谷氨酸类似物对谷氨酸受体相互作用的第二种效果的影响可以在体外利用小鸡视网膜蔓延性衰退现象进行研究。这类实验将提供有关受试物质的效率的信息(激动剂/拮抗剂)。这是与结合性研究对照而言,结合性研究仅提供了化合物对受体的亲和性信息。

25 本发明化合物的药理学性质可以通过决定其从 AMPA 型受体将放射性标识的 2 - 氨基 - 3 - 羧 - 5 - 甲基 - 4 - 异噁唑丙酸(AMPA)移位的能力来说明。此类化合物的拮抗性通过其对使君子氨酸刺激的小鸡视网膜蔓延性衰退的拮抗能力来证实。

30 化合物的移位活性可以通过确定 IC_{50} 值表现出来,该值代表了引起 ^3H -AMPA 特定结合 50 % 移位的浓度(μM)。

通过确定 IC_{50} 值来测量拮抗作用,该值代表了对由使君子氨酸刺激的小鸡视网膜蔓延性衰退产生 50 % 最大抑制效果时的浓度。

³H-AMPA 结合(试验 1)

在 0 °C 用 25 μ l ³H-AMPA(5nM 最终浓度)和试验化合物及缓冲剂培养 Tris⁻ HCl,(30mM)、 CaCl₂(2.5mM)和 KSCN(100mM)pH7.1 中的 50 μ l 融化鼠脑皮层膜匀浆 30 分钟。用 L - 谷氨酸(600 μ M 最终浓度)培养, 确定非
5 特定结合。加入 5ml 冰冷的缓冲剂, 然后经 Whatman GF/C 玻璃纤维过滤器过滤、用冰冷缓冲剂 2 \times 5ml 洗涤, 以终止结合反应。用闪烁计数法测量结合放射活性。用至少 4 种试验化合物浓度的 Hill 分析来确定 IC₅₀。

蔓延性衰退(试验 2)

10 小鸡(3-10 天大)被解剖, 摘出眼睛并沿赤道平面切开。除去前室和玻璃状体后, 将每只眼睛的后室放置在含有下列成分(mM)NaCl(100)、KCl(6.0)、 CaCl₂(1.0)、 MgSO₄(1.0)、 NaHCO₃(30)、 NaH₂PO₄(1.0)、葡萄糖(20)的生理盐水溶液(P.S.S)的小陪替氏培养皿中。

用 100 % 的 O₂ 饱和该溶液, 并将溶液维持在 26 °C。

15 先在常用 P.S.S. 中培养眼睛 15 - 30 分钟, 然后将眼睛转移至含有使君子氨酸(1 μ g/ml)的 P.S.S. 中。在该“刺激溶液”中, S.D.s 通常自发地由视网膜边缘开始发生, 而且人眼能容易地视察到 S.D.s。测量每只眼睛中一次 S.D. 开始所花的时间。

20 眼睛在常用 P.S.S. 中进一步培养 15 分钟后转移至含有受试化合物的常用 P.S.S. 中培养 15 分钟。之后, 将眼睛转移至含有同一浓度试验化合物的“刺激性溶液”中。每只眼睛中一次 S.D. 开始所花的时间再次被测量。然后将眼睛放回常用 P.S.S. 中, 15 分钟后, 再次测量 S.D. 开始所花的时间, 以评价由任何药物效果恢复的程度。

25 S.D. 开始所花的时间比对照组时间增加 30 秒钟被认为 S.D. 受到 100 % 的抑制。药效因此表示为给定剂量所得到的最大响应的百分数。试验值可以因此用作产生 50 % 最大抑制效果(IC₅₀)的受试物质浓度(μ M)的表征。

试验本发明化合物得到的试验结果示于下表 1 中。

表 1

	试验 1	试验 2
实例化合物	IC ₅₀ μ M	IC ₅₀ μ M
实例 2	0.45	1.1

含有本发明化合物的组合物的药物制剂可以通过口服、直肠、肠胃外途径施用于人或动物。

活性化合物或其药用盐的有效量按常规因素确定，这些因素如病况的性质和严重程度，以及需要治疗的哺乳动物的体重。

- 5 常规赋形剂是适用于不与活性化合物有害反应的肠胃外或肠内施用的药用有机或无机载体物质。

这类载体的实例是水、盐溶液、醇、聚乙二醇、聚羟乙氧化蓖麻油、明胶、乳糖、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、硅酸、脂肪酸—甘油酯和二甘油酯、季戊四醇脂肪酸酯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

- 10 如果需要，药物制剂可以灭菌处理以及与诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿基、乳化剂、改变渗透压的盐、缓冲剂和/或着色物质等等不与活性化合物有害地反应的辅剂混合。

可注射溶液或悬浮液，优选活性化合物溶解于聚羟基化蓖麻油溶液，特别适用于肠胃外施用。

- 15 安瓿为方便适用的单位剂量形式。

含有滑石粉和/或一种载体或结合体等等的片剂、糖衣丸或胶囊剂特别适用于口服。载体优选乳糖和/或玉米淀粉和/或土豆淀粉。

在可以采用甜味载体或采用甜味载体更为理想的情况下，糖浆剂、酏剂等等可以使用。

- 20 一般地，本发明化合物以单位剂量形式配药，每单位剂量在药用载体中或与药用载体一起含有 10 - 200mg 活性成份。

本发明的化合物作为药物施用于患者如人时的剂量是 1 - 500mg / 天，如每剂量约 100mg。

可以用常规制片技术制备的典型片剂中含有：

- 25 核体：

活性化合物(游离化合物或其盐)	100mg
胶体二氧化硅(Aerosil®)	1.5mg
微晶纤维素(Avicel®)	70mg
30 改性纤维素树胶(Ac-Di-Sol®)	7.5mg
硬脂酸镁	1mg

包衣:

HPMC	约	9mg
^H Mywacett® 9-40T	约	0.9mg

5

^H 酰化甘油单脂用作膜包衣增塑剂

生成碱金属或碱土金属盐的本发明游离化合物可以以此盐的形式使用。此类碱金属或碱土金属盐通常采用该化合物与等当量或过量的被选择的碱金属或碱土金属氢氧化物反应的方法，经常和适当地是在中性溶剂的存在下混合，可以用诸如蒸发的其它常用方法从该溶剂中沉淀或回收盐。本发明化合物常常优选以其药用水溶性碱金属或碱土金属盐的形式施用、也可以其与药用液体或固体载体或稀释剂一起存在于其中的药物组合物的形式口服、直肠或肠胃外施用。

15 本发明化合物与常用辅剂、载体或稀释剂一起可以制成药物组合物及其单位剂量的形式，以及以可以作为诸如片剂或填充胶囊的固体形式使用，或可以作为诸如溶液、悬浮液、乳液、酞剂或其胶囊的液体形式使用，均为口服施用，作为直肠施用的栓剂形式；或以肠胃外(包括皮下)施用的无菌可注射溶液的形式使用。这种药物组合物及其单位剂量形式
20 可以包括常规比例的常规成份，其中含有或不含有另外的活性化合物或要素，而且这类单位剂量的形式可以含有任何适当有效的 AMPA 拮抗量的活性配料，该剂量与打算使用的日用剂量范围相匹配。因此，每片中含有 10mg 至 200mg 活性成份，或更具体地讲 50mg 活性成份的片剂，是合适的代表性单位剂量形式。

25 由于其高度的 AMPA 拮抗活性及其低毒性，以及呈现出最有利的治疗指数，本发明化合物可以施用用于诸如活动物体的需要治疗、消除、减轻或改善对 AMPA 受体条件变化敏感的适应症的受治体，此类适应症包括硬化病、帕金森氏症、Alzheimer 氏病、Huntington 氏病、癫痫病、局部缺血、缺氧、低血糖、头与脊髓挫伤、精神病、肌强直、呕吐和痛觉
30 缺失，通常优选以其碱金属或碱土金属盐的形式、与药用载体或稀释剂，特别和优选以其药物组合物的形式一起，同时、同步地以有效量经口服、直肠或肠胃外(包括皮下)途径施用。

适用的剂量范围是每天 10 - 200mg, 优选每天 50 - 100mg, 特别地每天 70 - 100mg, 与通常一样, 它取决于确切的给药模式、给药的方式、施用所针对的适应症、涉及的受治体、涉及受治体的体重, 以及主治医师和兽医的偏爱和经验。

5 这一治疗方法可以描述为治疗需要治疗的受治体由兴奋性神经递质特别是 AMPA 受体机能亢进引起或与之有关的适应症, 特别是其中包括向所说受治体施用一种神经学上有效量的本发明的 AMPA 拮抗化合物或其药用盐的步骤。

10 另外, 本发明涉及本发明化合物制备治疗需要治疗的受治体的由兴奋性神经递质特别是 AMPA 受体机能亢进引起或与之有关的适应症的药剂中的用途。

现参见下列实例进一步详细叙述本发明:

实例 1

15 2 - 乙氧羰基 - 1 - 甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

步骤 a. 4 - 乙氧羰基 - 5 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基 - 4 - 三氟甲基苯基) - 1H - 咪唑

20 在 70 °C 将 4 - 氟 - 3 - 硝基三氟甲苯(20.5ml, 146.5mmol)、4 - 甲基 - 5 - 咪唑羧酸乙酯(23g, 149.0mmol)、碳酸钾(20.5g, 148.5mmol)和乙腈(200ml)的混合物搅拌 16 小时。减压除去溶剂, 残余物用甲苯至甲苯/乙酸乙酯(1:19)梯度洗脱, 在硅胶 60 上闪式色谱纯化, 得到 42g(84%)4 - 乙氧羰基 - 5 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基 - 5 - 三氟甲基苯基) - 1H - 咪唑。M.p.139.5-140.5 °C。

25 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 1.45 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H).

步骤 b. 1 - (2 - 氨基 - 4 - 三氟甲基苯基) - 4 - 乙氧羰基 - 5 - 甲基 - 1H - 咪唑

30 在 30psi 和 25 °C 的 PARR 加氢装置中以 1.0g 5%Pd-C 作催化剂使 4 - 乙氧羰基 - 5 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基 - 5 - 三氟甲基苯基) - 1H - 咪唑(17.0g, 49.5mmol)的乙醇(500ml)溶液加氢反应。反应混合物过滤并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚重结晶, 得到 12.3g(79%)1 - (2 - 氨基 - 4 -

三氟甲基苯基)-4-乙氧羰基-5-甲基-1H-咪唑。M.p.185-186 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.10 (bs, 1H), 4.40 (q, 2H), 7.00-7.20 (m, 3H), 7.45 (s, 1H).

5

步骤 c. 2-乙氧羰基-1-甲基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉-4(5H)-酮

在 180 °C 的氮气气氛中将 1-(2-氨基-4-三氟甲基苯基)-4-乙氧羰基-5-甲基-1H-咪唑(12.3g, 39.3mmol)、1, 1'-羰基咪唑(7.0g, 43.2mmol)在 1, 2-二氯苯(250ml)中的混合物搅拌 6 小时。反应混合物冷却至室温。过滤出沉淀物并用丙酮洗涤, 得到 10.2g(77%)的标题化合物。M.p.>250 °C。

10

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.35 (t, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.40 (d, 1H).

15

实例 2

2-羰基-1-甲基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉-4(5H)-酮

在 80 °C 将 2-乙氧羰基-1-甲基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉-4(5H)-酮(960mg, 2.8mmol)在 2M 氢氧化钾(30ml)中的悬浮液搅拌 4 小时。向反应混合物中加入水(25ml), 用 1N 盐酸将 pH 调节至 pH7。过滤出沉淀物并用水洗涤, 用冰醋酸重结晶, 得到 650mg (74%) 的标题化合物的乙酸盐。M.p.>250 °C。

20

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.90 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 12.10 (bs, 1H), 12.5 (bs, 1H).

25

实例 3

1-溴甲基-2-乙氧羰基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉-4(5H)-酮

步骤 a. 4-氯-2-乙氧羰基-1-甲基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉

30

向 2-乙氧羰基-1-甲基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉

5 - 4(5H)-酮(实例1)(88g, 259mmol)在DMF(1.5l)中的悬浮液中滴加入28%的光气在甲苯(0.5l, 960mmol)中的溶液。混合物在50℃搅拌1小时, 在25℃搅拌过夜, 之后真空蒸发。残余物用冰冷的水搅拌。过滤收集固体, 用水洗涤, 得到83.4g(95%)的4-氯-2-乙氧羰基-1-甲基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉。M.p.182-183℃。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (t, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.50 (q, 2H), 7.90 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.50 (d, 1H).

10 步骤b. 1-溴甲基-4-氯-2-乙氧羰基-7-三氟甲基-咪唑并[1, 2-a]喹喔啉

15 将4-氯-2-乙氧羰基-1-甲基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉(830g、232mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(68.0g、382mmol)和2, 2'-偶氮二(2-甲基丙腈)(200mg、1.2mmol)在四氯甲烷(1.5l)中的混合物加热回流18小时, 静置冷却, 过滤收集产品。产品溶解于二氯甲烷(2l)并用水洗涤、干燥(MgSO_4), 之后用硅胶60(1g)纯化。过滤出有机相并真空蒸发。残余物悬浮于石油醚中, 过滤收集, 得到91.7g(91%)的1-溴甲基-4-氯-2-乙氧羰基-7-三氟甲基-咪唑并[1, 2-a]喹喔啉。M.p.196-198℃。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (t, 3H), 4.60 (q, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.05 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.60 (d, 1H).

步骤c. 1-溴甲基-2-乙氧羰基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉-4(5H)-酮

25 将1-溴甲基-4-氯-2-乙氧羰基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉(91.0g、208mmol)在冰醋酸(750ml)中的悬浮液在130℃加热2.5小时。减压除去溶剂, 用冰冷水搅拌残余物, 得到标题化合物81.2g(93%)。M.p.247-248℃。

30 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (t, 3H), 4.55 (q, 2H), 5.50 (s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 12.05 (bs, 1H).

实例4

1-溴甲基-2-羧基-7-三氟甲基咪唑并[1, 2-a]喹喔啉-4-(5H)

- 酮

在 80 °C 将 1 - 溴甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4 - (5H) - 酮(实例 3)(500mg、1.2mmol)在氢溴酸(48%在水中)(25ml)中的悬浮液搅拌 16 小时。混合物真空浓缩, 用水搅拌残余物, 过滤分离, 得到 340mg(73%)的标题化合物。M.p.>250 °C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.70 (s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 12.35 (s, 1H).

实例 5

10 2 - 乙氧羰基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

在 80 °C 将 1 - 溴甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮(实例 3)(4.18g、10.0mmol)和咪唑(1.5g、22.0mmol)在乙腈(200ml)中的悬浮液搅拌 2 小时, 在 25 °C 搅拌过夜。溶剂真空蒸发, 残余物用二氯甲烷/甲醇(19:1)至二氯甲烷/甲醇(1:9)梯度洗脱, 在硅胶 60 上闪式色谱纯化。纯化的产品用水洗涤, 得到 2.0g(49%)的标题化合物。M.p.187-189 °C。

15 $^1\text{H NMR}$ (MeOD): δ 1.40 (t, 3H), 4.40 (q, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.95 (d, 1H).

实例 6

2 - 羧基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

25 在 80 °C 将 2 - 乙氧羰基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮(实例 5)(1.9g、4.69mmol)在氢溴酸(48%在水中)(100ml)中的悬浮液搅拌 16 小时。混合物真空浓缩, 残余物用甲醇搅拌, 过滤分离后得到 1.95g(88%)的标题化合物的 HBr 盐。

30 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.40 (s, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 12.40 (s, 1H).

实例 7

2 - 乙氧羰基 - 1 - (2 - 甲基 - 1 - 咪唑基)甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并

[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

在 80 °C 将 1 - 溴甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮(实例 3)(4.18g、10.0mmol)和 2 - 甲基咪唑(1.8g、22.0mmol)在乙腈(200ml)中的悬浮液搅拌 4 小时。真空蒸发溶剂，残余物用二氯甲烷/甲醇(19:1)洗脱，在硅胶 60 上闪式色谱纯化。纯化的产物用水洗涤，得到 2.6g(62%)的标题化合物。M.p.>250 °C。

$^1\text{H NMR}$ (MeOD): δ 1.35 (t, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 6.10 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H).

10

实例 8

2 - 羧基 - 1 - (2 - 甲基 - 1 - 咪唑基)甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

在 80 °C 将 2 - 乙氧羰基 - 1 - (2 - 甲基 - 1 - 咪唑基)甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮(实例 7)(300mg、0.72mmol)在氢溴酸(48%在水中)(20ml)的悬浮液搅拌 16 小时。收集沉淀物并用乙醚洗涤。M.p.>250 °C。

$^1\text{H NMR}$ (MeOD + DMSO- d_6): δ 2.90 (s, 3H), 6.35 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H).

20

实例 9

1 - (4, 5 - 二氯代 - 1 - 咪唑基)甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟代甲基 - 咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

在 80 °C 将 1 - 溴代甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮(实例 3)(2.1g、5.0mmol)、4, 5 - 二氯代咪唑(1.5g、11.0mmol)和碳酸钾(1.5g、11mmol)在乙腈(100ml)中的悬浮液搅拌 5 小时，室温下搅拌过夜。真空蒸发溶剂，残余物用二氯甲烷/甲醇(19:1)洗脱，在硅胶 60 上闪式色谱纯化，得到 540g(23%)的标题化合物。M.p.240 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD + DMSO): δ 1.35 (t, 3H), 4.40 (q, 2H), 6.10 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50-7.60 (dd, 1H), 7.75-7.85 (m, 2H).

30

实例 10

2 - 羧基 - 1 - (4, 5 - 二氯代 - 1 - 咪唑基)甲基 - 7 - 三氟代甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

在 80 °C 将 1 - (4, 5 - 二氯代 - 1 - 咪唑基)甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟代甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮(实例 9)(120mg、
5 0.25mmol)在氢溴酸(48%在水中)(10ml)中的悬浮液搅拌 6 小时。混合物真空浓缩, 向残余物中加入丙酮。过滤分离后得到标题化合物 HBr 盐 80mg(61%)。 M.p. 213-215 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.05 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.85 (d, 1H).

10

实例 11

2 - 乙氧羰基 - 1 - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基)甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

向 1 - 溴甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮(实例 3)(630mg、1.5mmol)在乙腈(180ml)中的溶液中加入 N - 甲基哌嗪(200mg、2.0mmol)。在 25 °C 下混合物继续搅拌过夜, 然后真空蒸发。残余物用二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵(90:10:0.5)洗脱, 在硅胶 60 上闪式色谱纯化, 得到 450 mg (69%) 的标题化合物。 M.p.255 °C。

20

$^1\text{H NMR}$ (MeOD): δ 1.40 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.55 (bs, 2H), 2.75 (bs, 2H), 4.35-4.50 (m, 4H), 7.60-7.70 (m, 2H), 8.75 (d, 1H).

实例 12

2 - 羧基 - 1 - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基)甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

在 80 °C 将 2 - 乙氧羰基 - 1 - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基)甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮(实例 11)(380mg、0.87mmol)在氢溴酸(48%在水中)(20ml)中的溶液搅拌 30 小时。混合物真空浓缩, 残余物用乙醚搅拌, 用甲醇/乙醚重结晶, 得到 260mg(57%)的
30 标题化合物的 HBr 盐。 M.p.>240 °C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.60 (m, 2H), 2.80 (d, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 7.70 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 9.50 (bs, 1H), 12.20 (s, 1H).

实例 13

2 - 乙氧羰基 - 1 - (3, 4 - 亚甲基二氧苯胺基)甲基 - 7 - 三氟甲基 - 咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

- 5 在 80 °C 将 1 - 溴甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮(实例 3)(2.1g、5.0mmol)和 3, 4 - 亚甲基二氧苯胺(1.5g、11mmol)在乙腈(100ml)中的混合物搅拌 3 小时, 在 25 °C 搅拌过夜。真空蒸发溶剂, 残余物用二氯甲烷/甲醇(19:1)洗脱, 在硅胶 60 上闪式色谱纯化。纯化后的产物用丙酮洗涤, 得到 1.55g(65%)的标题化合物。M.p.>250 °C。

$^1\text{H NMR}$ (MeOD + DMSO- d_6): δ 1.35 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.25 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.25 (d, 1H).

实例 14

- 15 2 - 羧基 - 1 - (3, 4 - 亚甲基二氧苯胺基)甲基 - 7 - 三氟代甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

在 60 °C 将 2 - 乙氧羰基 - 1 - (3, 4 - 亚甲基二氧苯胺基)甲基 - 7 - 三氟代甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮(实例 13)(500mg、1.1mmol)在 2M 氢氧化钾(50ml)和甲醇(50ml)中的悬浮液搅拌 4 小时。反应混合物浓缩至一半体积, 过滤分离出沉淀物, 得到 375mg(74%)标题化合物的钾盐。M.p.>250 °C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 + TFA): δ 5.05 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.35 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.20 (d, 1H).

25

实例 15

2 - 乙氧羰基 - 7 - 氟 - 1 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

按照实例 1 所述方法, 由 2, 5 - 二氟代硝基苯制得标题化合物。M.p.>250 °C。

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.35 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 7.15 (m, 2H), 8.25 (m, 1H).

实例 16

1 - 羧基 - 7 - 氟 - 2 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮
按实例 2 所述步骤由 2 - 乙氧羰基 - 7 - 氟 - 1 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮制得标题化合物。 M.p.>250 °C。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.10 (s, 3H), 7.15 (m, 2H), 8.25 (m, 1H), 12.00 (s, 1H), 12.90 (bs, 1H).

实例 17

2 - 乙氧羰基 - 1 - 甲基 - 7 - 甲基磺酰基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

10 按实例 1 所述方法由 4 - 氟代 - 3 - 硝基苯基甲砜制得标题化合物。 M.p.>250 °C。

Ms (70 eV): m/z 349 (20%, M⁺), 323 (56), 303 (21), 277 (44), 262 (20), 249 (77), 224 (39), 197 (100), 118 (48), 79 (80), 63 (85).

实例 18

15 2 - 羧基 - 1 - 甲基 - 7 - 甲基磺酰基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

在 80 °C 将 2 - 乙氧羰基 - 1 - 甲基 - 7 - 甲基磺酰基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H)酮(430mg、 1.23mmol)在 2M 氢氧化钾(15ml)中的悬浮液搅拌 6 小时。向反应混合物中加入水(10ml), 并用 1N 盐酸将 pH 值
20 调节至 pH7。过滤出沉淀物并用水洗涤, 得到 100mg(25%)的标题化合物的钾盐。 M.p.228 °C。

$^1\text{H NMR}$ (TFA): δ 2.65 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 7.90 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.75 (bs, 1H), 9.25 (s, 1H).

25

实例 19

2 - 氨基甲酰基 - 1 - 甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

向 2 - 羧基 - 1 - 甲基 - 7 - 三氟代甲基咪唑[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮(实例 2)(85mg、 0.25mmol)在无水甲苯(20ml)中的悬浮液中加入亚硫酸氟(0.5ml)。在回流温度搅拌反应混合物 40 分钟, 在室温搅拌过
30 夜。真空浓缩混合物, 将在水(5ml)中 25 % 的冰冷的氢氧化铵加入残余物中。 2 小时后在 25 °C 过滤收集标题化合物并用水洗涤, 得到 60mg(77%)

标题化合物。 M.p.>250 °C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.20 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 1.95 (bs, 1H).

5

实例 20

2 - 咪唑基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮

向 2 - 乙氧羰基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮(实例 5)(1.0g、2.5mmol)在甲醇(50ml)中的溶液中加入在甲醇(20ml)中的胍水合物(500 μ l、10.3mmol)反应混合物在 60 °C 搅拌 16 小时, 然后真空浓缩。残余物中加入乙醚, 过滤分离出固体, 得到 860mg(88%)的标题化合物。 M.p.>250 °C。

15

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.90 (bs), 6.30 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.90 (d, 1H).

实例 21

1 - (1 - 咪唑基甲基) - 2 - (2(3H)硫代 - 1, 3, 4 - 二唑 - 5 - 基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮

将在甲醇(6ml)中的 2 - 咪唑基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮(实例 20)(390mg、1.0mmol)冷却至 0 °C。加入二硫化碳(150 μ l、2.5mmol), 然后加入氢氧化钾(75mg、1.1mmol)。溶液在加热回流 7 小时, 并冷却至室温过夜。过滤分离沉淀物并用甲醇洗涤, 得到 140mg(30%)标题化合物的钾盐。 M.p.>250 °C。

25

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): δ 6.25 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 12.25 (bs, 1H).

实例 22

2 - 羟甲基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮

向氯化锂铝(400mg、10.5mmol)在无水四氢呋喃(200ml)中的悬浮液中加入少量 2 - 乙氧羰基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮(3.6g、8.8mmol)。20 分钟后将温度从

25 °C 升至回流温度 2 小时。反应混合物冷却至室温，用水终止反应后过滤。溶剂真空蒸发，残余物溶解于 20 % 硫酸中。过滤出沉淀物，向液相中加入氢氧化钾至 pH11。将产物连续液/液萃取分离(乙酸乙酯)过夜，得到 2.1g(67%)标题化合物。M.p.215 °C。

5

$^1\text{H NMR}$ (MeOD): δ 4.85 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.85 (d, 1H).

实例 23

2 - 甲酰基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮

在 - 50 °C 至 - 60 °C 搅拌二氯甲烷(30ml)和草酰氯(1.5ml、16.5mmol)的混合物，然后加入用二氯甲烷(15ml)稀释的二甲基亚砷(2.8ml、36mmol)。反应混合物搅拌 2 分钟后在 10 分钟内加入 2 - 羟甲基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟代甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮(实例 22)(1.65g、4.5mmol)在二氯甲烷(5ml)和二甲基亚砷(10ml)中。搅拌继续 15 分钟，加入三乙胺(12ml、86mmol)，反应混合物搅拌 5 分钟后加热至室温。加入水(300ml)，水层用另外的二氯甲烷(4 × 100ml)再次萃取。有机层合并，用饱和氯化钠溶液(250ml)洗涤，用无水 MgSO_4 干燥。过滤的溶液真空浓缩，得到粗 4 - 氯代 - 2 - 甲酰 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉，在 40 °C 在 10 分钟内用冰醋酸(30min)将其水解为标题化合物。混合物真空浓缩，残余物在水中稀释。加入饱和碳酸氢钠，用乙腈(6 × 250ml)萃取醛，得到 830mg(50%)标题化合物。M.p.>250 °C。

25 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.20 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 10.15 (s, 1H), 12.35 (s, 1H).

实例 24

2 - 羟亚氨基甲基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟代甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮

30 向 2 - 甲酰基 - 1 - (1 - 咪唑基甲基) - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮(250mg、0.69mmol)在甲醇(10ml)中的溶液中加入氯化羟基铵(65mg、0.95mmol)和乙酸钠(150mg、1.10mmol)在甲醇

(10ml)中的混合物。反应混合物在 70 °C 加热 1.5 小时, 然后加入水(10ml)。过滤出沉淀物并用水洗涤。从异丙醇/石油醚中重结晶, 得到 150mg (58%) 的标题化合物。 M.p.227.5-228 °C。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.05 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 12.25 (s, 1H).

实例 25

1 - 苄基氨基甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮

10 按实例 9 所述方法, 由 1 - 溴代甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟代甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮(实例 3)制备标题化合物。

M.p.>250 °C。

实例 26

15 1 - 苄基氨基甲基 - 2 - 羧基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮

按实例 4 所述方法, 由 1 - 苄基氨基甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟代甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮(实例 25)制备标题化合物。

M.p. 248-248.5 °C。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.95 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 12.15 (s, 1H).

实例 27

2 - 乙氧羰基 - 8 - (1 - 咪唑基) - 1 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹啉 - 4(5H) - 酮

25 步骤 a. 4 - 乙氧羰基 - 5 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基 - 5 - 氟 苯基) - 1H - 咪唑

在 25 °C 将 2, 4 - 二氟硝基苯(36.6g、230mmol)、4 - 甲基 - 5 - 咪唑羧酸乙酯(35.6g、231mmol)、碳酸钾(36.5g、264.4mmol)和乙腈(250ml)的混合物搅拌 96 小时。过滤出反应混合物, 减压除去溶剂, 残余物
30 用甲苯至甲苯/乙酸乙酯(1:1)梯度洗脱, 在硅胶 60 上闪式色谱纯化, 得到 30.5g (65%) 4 - 乙氧羰基 - 5 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基 - 5 - 氟代苯基) - 1H - 咪唑。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H).

5 步骤 b. 4 - 乙氧羰基 - 5 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基 - 5 - (1 - 咪唑基)苯基) - 1H - 咪唑

在 80 °C 将 4 - 乙氧羰基 - 5 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基 - 5 - 氟代苯基) - 1H - 咪唑(20.0g、68mmol)、咪唑(4.7g、69mmol)、碳酸钾(9.5g、69mmol)和乙腈(150ml)的混合物搅拌 16 小时。减压除去溶剂，残余物溶解于乙酸乙酯，并用水洗涤两次。有机相干燥(MgSO_4)、过滤、真空蒸发，
10 得到 14.1g(61%)的 4 - 乙氧羰基 - 5 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基 - 5 - (1 - 咪唑基)苯基) - 1H - 咪唑。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.35
15 (d, 1H).

步骤 c. 1 - (2 - 氨基 - 5 - (1 - 咪唑基)苯基) - 4 - 乙氧羰基 - 5 - 甲基 - 1H - 咪唑

在 PARR 加氢装置中，在 30psi 和 25 °C 条件下用 1.0g 5%Pd-C 作催化剂将 4 - 乙氧羰基 - 5 - 甲基 - 1 - (2 - 硝基 - 5 - (1 - 咪唑基)苯基) - 1H - 咪唑(14g、41mmol)在乙醇(1.0l)中的溶液加氢。过滤出反应混合物并真空浓缩，得到 12.4g(98%)1 - (2 - 氨基 - 5 - (1 - 咪唑基)苯基) - 4 - 乙氧羰基 - 5 - 甲基 - 1H - 咪唑。
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.95 (bs, 2H), 4.40 (q, 4H), 7.70 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).
25

步骤 d. 2 - 乙氧羰基 - 8 - (1 - 咪唑基) - 1 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

在氮气氛围中，在 180 °C 将 1 - (2 - 氨基 - 5 - (1 - 咪唑基)苯基) - 4 - 乙氧羰基 - 5 - 甲基 - 1H - 咪唑(1.0g、3.2mmol)、1, 1' - 羰基二咪唑(2.6g、16.0mmol)在 1, 2 - 二氯代苯(50ml)中的混合物搅拌 16 小时。过滤出沉淀物，用二氯甲烷/甲醇(4:1)洗脱，在硅胶 60 上闪式色谱纯化，得到 400mg(37%)标题化合物。M.p.>250 °C。
30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.35 (t, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.82, 8.25 (d, 1H), 8.30 (s, 1H).

实例 28

5 2 - 羧基 - 8 - (1 - 咪唑基) - 1 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

按实例 4 所述方法, 由 2 - 乙氧羰基 - 8 - (1 - 咪唑基) - 1 - 甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮 (实例 27) 制备标题化合物。

M.p. > 250 °C.

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 3.25 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.80 (s, 1H), 12.20 (s, 1H).

实例 29

15 2 - 乙氧羰基 - 1 - 二乙氧磷酰基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

在 120 °C 将 1 - 溴甲基 - 2 - 乙氧羰基 - 7 - 三氟代甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮 (实例 3) (840mg, 2.0mmol) 和亚磷酸三乙酯 (12ml) 加热 16 小时。混合物真空浓缩, 残余物用二氯甲烷/甲醇(9:1)洗脱, 在硅胶上闪式色谱纯化。纯化后的产物用醚洗涤, 得到 600mg(63%) 的标题化合物。 M.p. 198 - 199 °C.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.15 (t, 6H), 1.35 (t, 3H), 3.95 (m, 4H), 4.35 (q, 2H), 4.55 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.25 (s, 1H).

实例 30

25 2 - 乙氧羰基 - 1 - 磷酰基甲基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

向在乙腈(90ml)中的 2 - 乙氧羰基 - 1 - 二乙氧磷酰基 - 7 - 三氟甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮 (实例 29) (600mg, 1.3mmol) 加入溴代三甲基硅烷(1.8ml, 13.6mmol), 在 40 °C 将反应混合物加热 16 小时。混合物真空浓缩, 用水沉淀, 得到 520mg(97%) 的标题化合物。 M.p. > 250 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.35 (t, 3H), 4.30 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 12.15 (s, 1H).

实例 31

5 2 - 羧基 - 1 - 磷酰基甲基 - 7 - 三氟代甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮

在 80 °C 将在氢溴酸(48%在水中)中的 2 - 乙氧羰基 - 1 - 磷酰基甲基 - 7 - 三氟代甲基咪唑并[1, 2 - a]喹喔啉 - 4(5H) - 酮(实例 30) (210mg、0.5mmol) 搅拌 16 小时。真空浓缩混合物, 残余物用乙醚搅拌。

10 过滤分离的产物用冷水洗涤, 得到 190 mg (97%) 的标题化合物。

M.p. > 250 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 4.35 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 12.15 (s, 1H).

15

20