

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/14

A61K 31/495



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98802879.4

[45] 授权公告日 2003 年 9 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1121403C

[22] 申请日 1998.2.24 [21] 申请号 98802879.4
[30] 优先权
[32] 1997.2.27 [33] WO [31] PCT/EP97/00995
[32] 1997.7.25 [33] GB [31] 9715783.8
[86] 国际申请 PCT/EP98/01275 1998.2.24
[87] 国际公布 WO98/38186 英 1998.9.3
[85] 进入国家阶段日期 1999.8.26
[71] 专利权人 辉瑞大药厂
地址 美国纽约州
[72] 发明人 A·斯拖比 E·C·L·高迪尔
D·C·伟特 R·J·克鲁科
[56] 参考文献
EP-A-0556393 1993.08.25 C07D403/04
EP-A-0572852 1993.12.08 C07D403/04
审查员 姚云

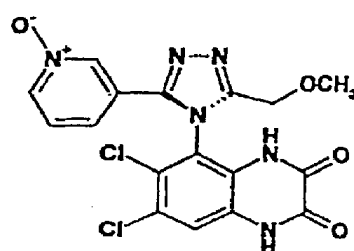
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 唐伟杰

权利要求书 3 页 说明书 21 页

[54] 发明名称 喹喔啉二酮

[57] 摘要

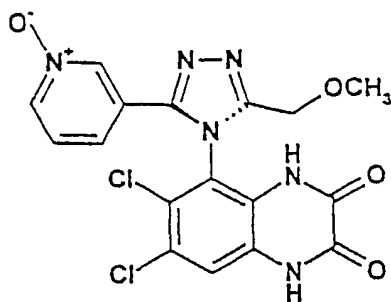
本发明提供了基本上纯的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物, 本发明还提供了包含上述化合物的组合物, 其用途和制备方法以及制备该类化合物中采用的中间体。



(I)

ISSN 1008-4274

1、下式的化合物或其可药用盐或溶剂化物：



(I)

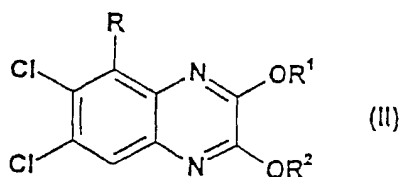
2、根据权利要求1的化合物，其中，可药用盐为钠盐。

3、药物组合物，其包含如权利要求1的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物及可药用赋形剂或载体。

4、如权利要求1的式(I)化合物或可药用盐、溶剂化物或其组合物在制备用于通过对 MNDA 受体产生拮抗剂作用治疗疾病的药物中的用途。

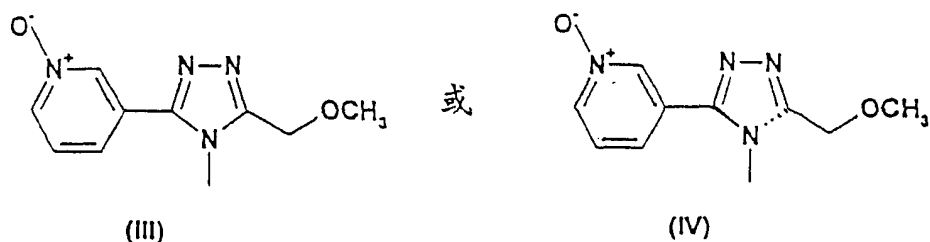
5、根据权利要求4的用途，其中，所述疾病为急性神经变性疾病或慢性神经病学疾病。

6、式(II)的化合物：



(II)

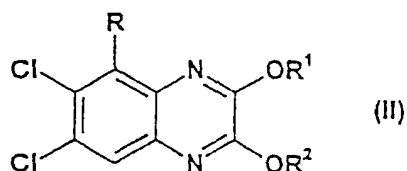
其中，R 为下式的基团：



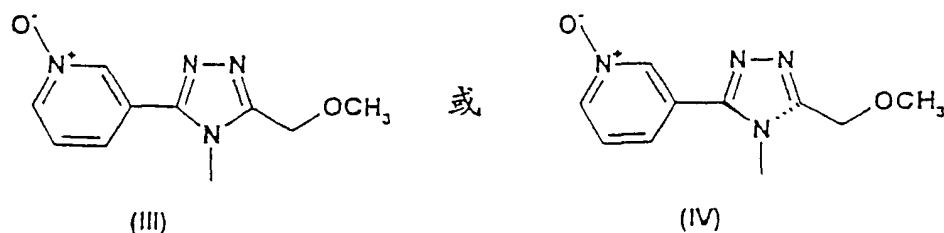
R^1 和 R^2 彼此独立地选自 C_1 - C_4 烷基和苄基, 苄基的环可选择性地被 1-3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、硝基和三氟甲基, 或者, R^1 和 R^2 一起表示 C_1 - C_6 亚烷基、CH(苯基)、CH(4-甲氧基苯基)或 CH(3,4-二甲氧基苯基)。

7、根据权利要求 6 的式 (II) 化合物, 其中 C_1 - C_4 烷基为甲基或乙基。

8、制备如权利要求 1 的式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物的方法, 包括对下式 (II) 的化合物进行酸解或碱解:



其中, R 为下式的基团:

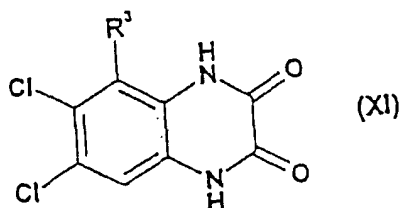


R^1 和 R^2 彼此独立地选自 C_1 - C_4 烷基和苄基, 苄基的环可选择性地被 1-3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、硝基和三氟甲基, 或者, R^1 和 R^2 一起表示 C_1 - C_6 亚烷基、CH(苯基)、CH(4-甲氧基苯基)或 CH(3,4-二甲氧基苯基), 所述方法还包括下述步骤:

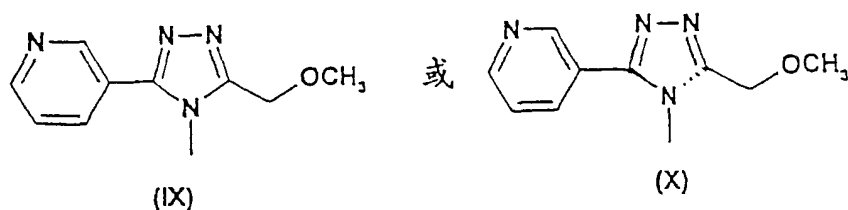
(i) 当采用其中 R 为式(III)基团的化合物时, 分离式(I)的阻转异构体; 和/或

(ii) 选择性地, 将式(I)化合物转化成其可药用盐或溶剂化物;
或者,

对下式(XI)的化合物进行 N-氧化:



其中, R³ 为下式的基团:



再在无二氧化硅条件下进行反应, 所述方法还包括下述步骤:

(i) 当采用其中 R³ 为式(IX)基团的化合物时, 分离式(I)的阻转异构体;
和/或

(ii) 选择性地, 将式(I)化合物转化成其可药用盐或溶剂化物,
或者,

对式(I)化合物的二氧化硅配合物进行酸处理, 所述方法选择性地包括
将式(I)化合物转化成其可药用盐或溶剂化物。

9、根据权利要求 8 的方法, 其中, N-氧化反应在对反应惰性的溶剂中采用过氧化单硫酸钾进行。

10、根据权利要求 9 的方法, 其中, 反应惰性溶剂为水。

喹喔啉二酮

技术领域

本发明涉及一类 2,3(1H,4H)-喹喔啉二酮衍生物,其是 N-甲基-D-天冬氨酸(盐)受体的拮抗剂。更具体地说,本发明涉及 5-三唑基-2,3(1H,4H)-喹喔啉二酮衍生物,其制备方法,含该衍生物的组合物,以及这种衍生物的用途。

背景技术

L-谷氨酸为一种兴奋性氨基酸神经递质,其在大脑中的生理作用涉及与四种受体的相互作用,其中的三种命名为选择性激动剂 NMDA (N-甲基-D-天冬氨酸(盐))、AMPA (2-氨基-3-羧基-5-甲基-4-异噁唑丙酸) 和红藻氨酸盐。第四种受体为代谢性 (metabotropic) 受体。除了对谷氨酸的结合位点外, NMDA 受体占据了解离麻醉剂 (如氯胺酮)、多胺 (如精胺)、甘氨酸和一些金属离子 (如 Mg^{2+} , Zn^{2+}) 的高亲和力结合位点。由于 NMDA 受体具有结合甘氨酸以产生活化的绝对需求,甘氨酸拮抗剂可用作功能性 NMDA 拮抗剂。

在脑梗塞区,例如,缺氧症会引起异常高浓度的谷氨酸被释放出来。这将会导致对 NMDA 受体的过度刺激,造成神经元退化和死亡。由于 NMDA 受体拮抗剂已显示出可在体内和体外阻断谷氨酸的神经元毒性作用,因此,其可用于治疗和/或预防 NMDA 受体活性被认为具有重要性的各种病症。这些疾病的实例包括由偶然事件引发的急性神经变性疾病,如中风、短暂性局部缺血发作、周围性手术局部缺血、全身性局部缺血 (继发心动停止) 和对脑或脊髓的创伤性头损伤。此外, NMDA 拮抗剂还可用于治疗某些慢性神经病学上的疾病,如老年性痴呆、帕金森氏病和阿耳茨海默氏病。它们也可对周围神经受到损伤的疾病如视网膜变性和黄斑变性也具有治疗作用。

进而, NMDA 拮抗剂已显示出具有抗惊厥活性和抗焦虑活性,因而可用于治疗癫痫症和焦虑症。 NMDA 拮抗剂也可减弱生理依赖性动物戒

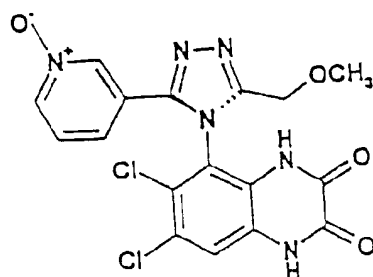
除酒精的影响(K. A. Grant 等, J. Pharm. Exp. Ther., 260, 1017(1992), 因而, NMDA 拮抗剂可用于治疗酒精成瘾和疼痛。NMDA 拮抗剂也可用于治疗听觉障碍(如耳鸣)、偏头痛和精神类病症。

EP-A-0572852 描述了吡咯-1-基-取代的 2, 3(1H, 4H)-喹喔啉二酮衍生物, 其可用于治疗中枢神经系统的急性神经变性疾病或神经病学疾病。

EP-A-0556393 公开了咪唑基或三唑基取代的 2, 3(1H, 4H)-喹喔啉二酮衍生物, 其具有谷氨酸(盐)受体拮抗活性, 特别是 NMDA-甘氨酸受体和 AMPA 受体拮抗活性。但是, 该文献未具体公开 5-三唑基-取代的化合物。

PCT 专利 W097/32873 公开了具有 NMDA 受体拮抗活性的 5-杂芳基-2, 3(1H, 4H)-喹喔啉二酮衍生物。该专利的实施例 114 描述了如何制备(-)-6, 7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(1-氧化(oxido)吡啶-3-基)-4H-1, 2, 4-三唑-4-基]-2, 3(1H, 4H)-喹喔啉二酮。但是, 对其实施例 114 的产物的进一步分析表明, 所述标题化合物会与化学计量的二氧化硅结合(参见本发明的参考实施例 1)。这种二氧化硅配合物与所述的标题化合物相比具有不同的性能。因而, 该申请实施例 114 公开的是与所声称的标题化合物不同的化合物的制备过程, 当然, 本领域的技术人员可以理解, 已获得二氧化硅配合物, 并易于由此采用公知知识来制备所述标题化合物。

发明内容 本发明提供了一类有效的 NMDA(甘氨酸位置)受体拮抗剂。具体来说, 本发明提供了一种新的基本纯的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物:



术语“基本纯”是指化合物的纯度优选至少为 90%w/w, 更优选至少为 95%w/w, 最好是至少为 98%w/w。对于药物应用目的而言, 化合物通常以至少 99%w/w 的纯度生产。

式(I)化合物的可药用盐包括其酸加成盐和碱加成盐。

适宜的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成, 酸加成盐的实例为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐。

适宜的碱加成盐由形成无毒盐的碱形成, 碱加成盐的实例为钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐、锌盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐和三乙醇胺盐。

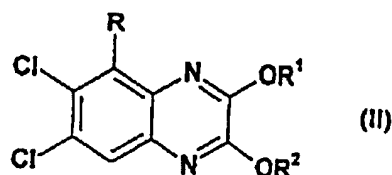
有关适宜盐的综述文献参见 Berge 等, J. Pharm. Sci. 66, 1-19(1977)。

适宜的溶剂化物包括水合物。

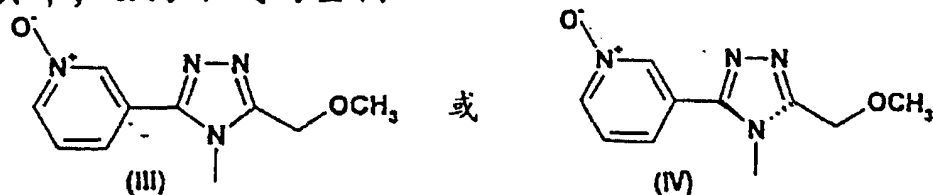
式(I)化合物为被称之为阻转异构体的单一立体异构体。阻转异构体为仅由于单键旋转受到阻碍或旋转缓慢即可分离的异构体(参见“Advanced Organic Chemistry”, 第三版, Jerry March, John Wiley and Sons(1985))。这种异构体通常可由相应的旋光纯中间体制备, 或者通过将包含相对异构体的外消旋混合物进行拆分而制得。所述拆分过程可通过下述手段实现: 采用适宜的手性载体对相应的外消旋混合物进行 HPLC 过程, 或者, 将相应的外消旋体与适宜的旋光活性酸或碱反应形成非对映异构体盐, 将这种盐进行分级结晶。

式(I)化合物可通过下述方法制备。

1) 对下式(II)的化合物进行酸解或碱解:



其中, R 为下式的基团:



R^1 和 R^2 单独或一起表示在酸性或碱性条件下会水解解离得到式 (I) 的喹喔啉二酮的基团。该基团为常规基团, 其适宜的实例是本领域技术人员公知的。其中, R 为式 (III) 的基团, 所述反应还包括采用常规条件分离式 (I) 的阻转异构体。

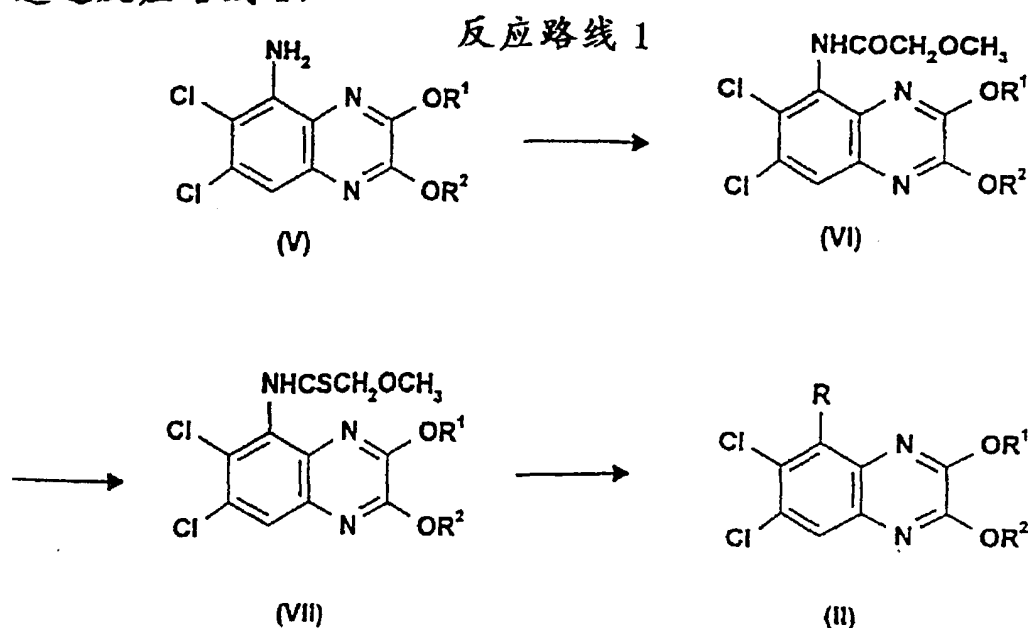
优选 R^1 和 R^2 彼此独立地选自 C_1 - C_4 烷基 (优选甲基或乙基) 和苄基, 苄基的环可选择性地被 1-3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、硝基和三氟甲基, 或者, R^1 和 R^2 一起表示 C_1 - C_6 亚烷基、CH(苄基)、CH(4-甲氧基苄基) 或 CH(3,4-二甲氧基苄基)。

优选反应是通过对式 (II) 的化合物进行酸解进行的。

在典型的过程中, 式 (II) 的化合物用适宜的酸如无机酸 (例如盐酸) 的水溶液进行处理, 处理过程可选择性地在适宜的有机助溶剂如 1,4-二噁烷存在下进行。通常, 反应过程中将混合物在最高至溶剂的回流温度下进行加热。

式 (II) 的中间体可通过常规方法制备, 例如:

a) 通过反应路线 1:

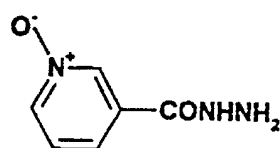


其中, R 、 R^1 和 R^2 如前述对式 (II) 化合物的定义。

在典型过程中, 式 (V) 的 5-氨基喹啉与式 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{COX}^1$ 的化合物在适宜的溶剂如甲苯或二氯甲烷存在下反应, 其中, X^1 为适宜的离去基团, 如氯或溴, 该反应过程选择性地在适宜的酸受体如吡啶存在下进行, 得到式 (VI) 的酰胺。

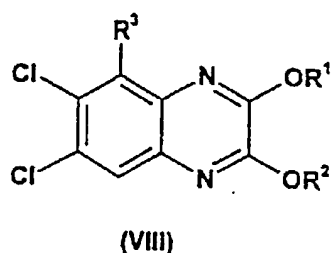
在适宜的溶剂如甲苯或四氢呋喃中, 用 2, 4-双 (4-甲氧基苯基)-1, 3-二硫代-2, 4-二磷烷 (diphosphetane)-2, 4-二硫化物 (Lawesson's 试剂) 处理可将式 (VI) 的酰胺转化成式 (VII) 的硫代酰胺。

在氧化汞 (II) 存在下, 选择性地在干燥剂如 4A 分子筛存在下, 在适宜的溶剂如正丁醇中, 用下式的化合物处理式 (VII) 的硫代酰胺, 将其转化成式 (II) 的化合物:

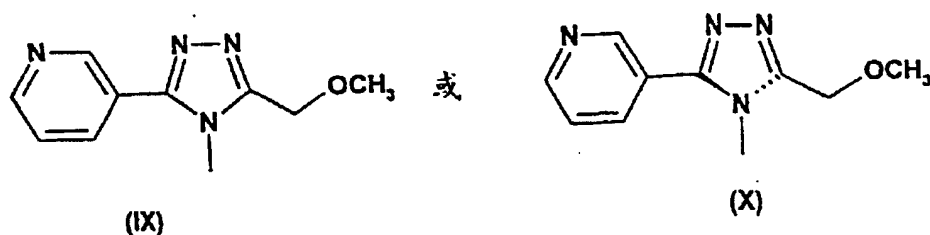


采用常规技术如手性 HPLC, 可将其中 R 为式 (III) 的式 (II) 化合物拆分, 得到其中 R 为式 (IV) 基团的式 (II) 的化合物; 或

b) 采用与反应路线 1 类似的方法制备式 (VIII) 的相应吡啶化合物:



其中, R^3 为下式基团:

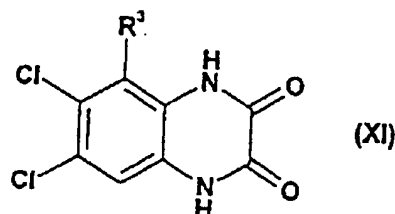


R^1 和 R^2 如前述对式 (II) 化合物的定义, 随后进行 N-氧化。

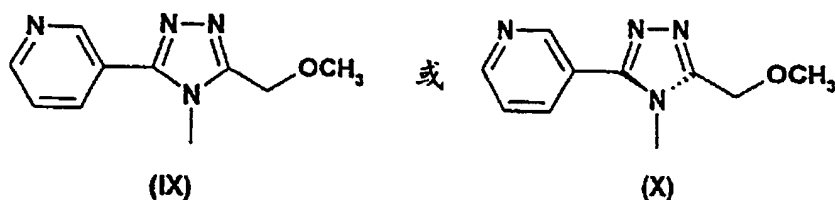
可在适宜的溶剂如甲醇水溶液或丙酮中, 采用 3-氯过氧苯甲酸进行 N-氧化反应。其它适宜的 N-氧化条件包括采用过氧化氢的乙酸溶液、二甲基二环氧乙烷的丙酮溶液、单过氧邻苯二甲酸的乙酸/甲醇溶液、OXONE (商标名, 过氧化单硫酸钾) 在适宜溶剂如水、丙酮或二氯甲烷中, 以及过硼酸钠的乙酸溶液。

另外, 如上述所述, R 为式 (III) 基团的式 (II) 化合物可析层而得到 R 为式 (IV) 基团的式 (II) 化合物。

式 (I) 的化合物也可通过对下式 (XI) 的化合物进行 N-氧化反应制备:



其中, R^3 为下式的基团:



可采用适宜的氧化剂如 3-氯过氧苯甲酸和适宜的溶剂如甲醇或丙酮进行 N-氧化反应。其它适宜的 N-氧化条件包括采用过氧化氢的乙酸溶液、二甲基二环氧乙烷的丙酮溶液、单过氧邻苯二甲酸的乙酸/甲醇溶液、OXONE (商标名, 过氧化单硫酸钾) 在适宜溶剂如水、丙酮或二氯甲烷中, 以及过硼酸钠的乙酸溶液。

在 R^3 为式 (IX) 基团时, 反应后还采用常规条件分离阻转异构体。

式 (XI) 化合物可通过采用方法 (1) 所述条件对式 (VIII) 化合物进行酸解或碱解制备。

3) 用适宜的酸如无机酸 (例如盐酸) 或乙酸处理配合物在适宜溶

剂如甲醇中的溶液，可由相应的二氧化硅配合物制备式(I)化合物。这种酸处理使二氧化硅配合物降解，并释放出式(I)化合物。

在式(I)化合物的制备过程中，化合物必须不用二氧化硅处理(如在色谱过程中)，否则它将以化学计量量结合而形成一种不同的化合物，即所需化合物的二氧化硅配合物。

因而，式(I)化合物优选通过反相凝胶色谱进行纯化。

用于前述方法的所有上述反应和制备过程的新原料均为常规和适宜的试剂，用于反应或制备的反应条件及分离出所需产物的过程均是本领域技术人员参考现有技术及本文的实施例和制备过程可公知的。

式(I)化合物的可药用酸加成盐或碱加成盐易于通过使式(I)化合物的溶液与根据情况所需酸或碱混合而制得。所述盐从溶液中沉淀出来，并通过过滤收集，或可以通过将溶剂蒸发出去来回收。

通过测量式(I)化合物从大鼠大脑膜替换选择性甘氨酸位点放射性配位体的能力，可测得所述化合物对NMDA受体的甘氨酸位点的结合亲和力，如下述文献所述：Brit. J. Pharm. 104, 74(1991)。在该方法的变化方法中，采用tris-乙酸盐缓冲溶液(pH7.4)，用 $[^3\text{H}]$ -L-689,560培养充分洗涤的膜蛋白质90分钟(Mol. Pharmacol., 41, 923(1992))。采用各种浓度的测试化合物进行替换以用于得到 IC_{50} 值(50%抑制浓度)。

按照J. Med. Chem., 33, 789(1990)和Brit. H. Pharm., 84, 381(1985)所述类似的方法，通过检测化合物抑制由NMDA诱导的在大鼠皮层的切片中去极化作用的能力表示体外功能甘氨酸拮抗作用。在类似的过程中，NMDA标准浓度的响应值在各种测试化合物浓度存在下测量，获得的结果用于得到 EC_{50} 值(50%有效浓度)。

本发明化合物对AMPA受体的结合亲和力可通过测量从大鼠大脑膜替换放射性配位体 $[^3\text{H}]$ -AMPA的能力而测得。膜匀浆在测试化合物存在或不存在下，在各种浓度下于4℃下培养45分钟。通过快速过滤分离出游离的放射性标记物和结合的放射性标记物，放射性通过

液体闪烁计数器测量。

式(I)化合物可单独给药于需要治疗的患者，但是，更为常见的是使其与根据给药方式及标准药学实践选择的可药用稀释剂或载体一起以混合物的形式给药。例如，它们可以口服给药，包括舌下给药，可采用的剂型为含诸如淀粉或乳糖的片剂，单独或与赋形剂混合的胶囊或胚珠(ovule)，或者为包含矫味剂或着色剂的酞剂、溶液剂或悬浮剂。它们可以进行非肠道给药，例如，静脉内给药、肌肉内给药或皮下给药。对于非肠道给药来说，最好采用无菌水溶液的形式，所述水溶液可包含足够的盐或葡萄糖以使溶液与血液等渗。

化合物具有通过胃肠道吸收的能力，因而也可采用缓释制剂。

通常，式(I)化合物治疗有效的每日口服剂量可为0.1-100mg/kg患者体重，优选1-20mg/kg，静脉内或皮下给药的每日剂量可为0.01-20mg/kg患者体重，优选0.1-20mg/kg。式(I)化合物也可通过静脉输注的方式给药，其剂量为0.01-10mg/kg/hr。

化合物的片剂或胶囊可根据需要每次服用1或2或多片(粒)。

医生将决定对个体患者的最适宜的实际剂量，其根据具体患者的年龄、体重和反应而变化。上述剂量为平均情形的实例。当然，对于不同的情形可以采用更高或更低的剂范围，这同样在本发明的范围之内。

或者，式(I)化合物可通过吸入法给药或以栓剂或阴道栓剂的形式给药，或者，它们也可以洗剂、溶液、霜剂、软膏剂或扑粉进行局部涂敷。其它的给药方式还包括皮肤贴剂。例如，它们掺入由聚乙二醇或液体石蜡组成的含水乳液组成的霜剂中。它们也可以1-10wt%的浓度掺入由白蜡或白凡士林基与根据需要加入的稳定剂和防腐剂组成的软膏剂中。

同样可以理解，所述治疗包括疾病的预防及确认症状的减轻。

因此，本发明还提供：

- i) 药物组合物，其包括式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物及可药用稀释剂或载体；

- ii) 式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物作为药物的用途;
- iii) 式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物在生产用于通过在 NMDA 受体中产生拮抗剂作用治疗疾病的药物中的用途;
- iv) 如(iii)的用途, 其中, 所述疾病为急性神经变性疾病或慢性神经病学疾病。
- v) 通过在 NMDA 受体中产生拮抗剂作用治疗哺乳动物疾病的方法, 包括用治疗有效量的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物对哺乳动物进行治疗。
- vi) 如(v)的方法, 其中, 所述疾病为急性神经变性疾病或慢性神经病学疾病。
- vii) 式(II)的化合物, 其中, R 为式(III)或(IV)的基团; 和
- viii) 式(III)的化合物, 其中, R³为式(X)的基团。

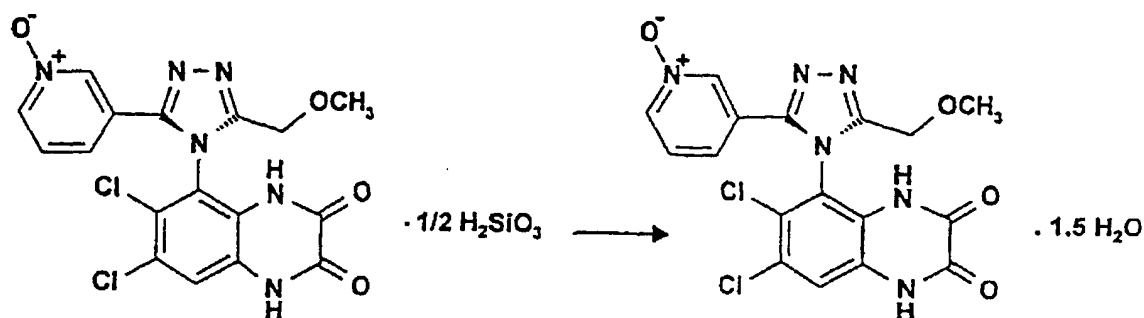
具体实施方式

下述实施例用于说明式(I)化合物及其组合物的制备。

熔点采用在玻璃毛细管中 buchi 装置进行测量, 未校正。低分辨率质谱(LRMS)数据记录在 Fisons Trio 1000 质谱仪上(热喷雾采用乙酸铵的甲醇水溶液作为载体, 或者采用体积比为 97.5:2.5 的甲醇:乙酸和氦气作为载体进行大气压化学电离 APCI)。NMR 数据记录于 Varian Unity 300 或 Varian Inova 400NMR 仪器(分别为 300 和 400MHz), 这些数据与已指定的结构一致。质子 NMR 位移由来自四甲基硅烷的 ppm 低磁场引述。化合物的纯度采用分析 TLC 和质子 NMR 进行仔细确定, 后一种技术用于计算存在于溶剂化试样中的溶剂量。用于微分析数据的术语“残存物”是指在燃烧后还残存的物质, 即不燃烧物质。

实施例 1

(-)-6, 7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(1-氧化吡啶-3-基)-4H-1, 2, 4-三唑-4-基]-2, 3(1H, 4H)-喹喔啉二酮水合物



将浓盐酸(1ml)加至搅拌中的(-)-6,7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(1-氧化吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,3(1H,4H)-喹喔啉二酮, 二氧化硅配合物(见参考实施例1)(2.3g, 4.64mmol)的甲醇(40ml)溶液中, 将混合物搅拌2小时。通过过滤收集沉淀出的固体, 得到标题化合物, 为白色固体(1.4g, 65%), mp 264-265℃。

实测值C, 44.34; H, 3.21; N, 18.14;残余物, 0.00。

$C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_4 \cdot 1.5 H_2O$ 计算值 C, 44.17; H, 3.21; N, 18.18;残余物 0.00%。

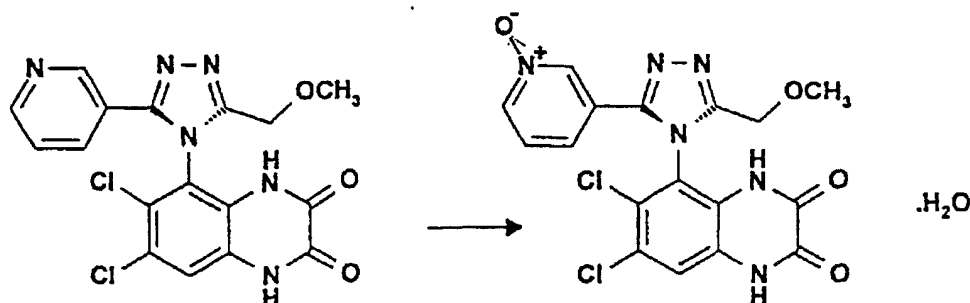
^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3.12 (3H, s), 4.36 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 9.5Hz), 7.36 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 9.5Hz), 7.42 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 9.5Hz), 8.30 (1H, s), 12.22 (1H, s), 12.24 (1H, s)。

m/z (热喷雾): 435 (MH^+)。

$[\alpha]_D^{25}$ -235° ($c=0.1$, 水)

实施例 2

(-)-6,7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(1-氧化吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,3(1H,4H)-喹喔啉二酮水合物



在室温下, 将 3-氯过苯甲酸(50-55%w/w 水溶液, 包含 3-氯苯甲酸杂质, 16.1g, 47mmol)的甲醇(200ml)溶液加至(-)-6,7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(3-吡啶基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,3(1H,4H)-

喹喔啉二酮(参见制备例 1)(13.8g, 31mmol)的甲醇(400ml)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 3.5 天。将反应混合物预吸收至反相凝胶(MC1 Gel CHP20P[商标], 75-100 μ)上, 通过梯度洗脱进行反相凝胶(MC1 Gel CHP20P[商标], 75-100 μ)色谱纯化, 采用水:甲醇(3:1 变至 2:1)作洗脱液, 在将适宜的馏分合并并浓缩后, 对浅黄色固体进行甲醇重结晶, 得到标题化合物(7.6g, 54%), 为无色固体。mp 265-267 $^{\circ}\text{C}$ 。

实测值: C, 45.01; H, 3.08; N, 18.65. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ 计算值 C, 45.05; H, 3.11; N, 18.54%。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 与实施例 1 化合物获得的光谱数据相同。

m/z (热喷雾): 435(MH^+)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -224 $^{\circ}$ ($c=0.1$, 水)

实施例 3

(-)-6,7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(1-氧化吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,3(1H,4H)-喹喔啉二酮

将(-)-6,7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(3-吡啶基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,3(1H,4H)-喹喔啉二酮(参见制备例 1)(412.2g, 0.98mmol)和 OXONE(商标)(1.44kg, 2.3mmol)在水(4.13L)中形成浆液, 将混合物在室温下搅拌 60 小时。加入饱和硫代硫酸钠水溶液(2.2L), 将浆液再搅拌 1 小时, 然后进行减压过滤。在室温下将滤饼在 1:1(体积)的异丙醇:二氯甲烷(111L)中浆液化 4 小时, 过滤收集固体。减压蒸发滤液, 得到标题化合物, 为无色固体(366g)。

实施例 4

(-)-6,7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(1-氧化吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,3(1H,4H)-喹喔啉二酮, 钠盐, 水合物

将氢氧化钠(9.72ml, 1M水溶液, 9.72mmol)加至搅拌中的(-)-6,7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(1-氧化吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,3(1H,4H)-喹喔啉二酮水合物(参见实施例2)(4.406g, 9.72mmol)在水(60ml)中的悬浮液中,将混合物搅拌5分钟。将形成的溶液过滤,滤液经冷冻干燥,得到标题化合物(4.5g, 98%),为浅黄色固体, mp 303℃(分解)。

实测值: C, 41.40; H, 3.05; N, 16.99. $C_{17}H_{11}Cl_2N_6NaO_4 \cdot 2H_2O$ 计算值 C, 41.40; H, 3.07; N, 17.04%。

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3.08 (3H, s), 4.24 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 9.5$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.20 (1H, m), 11.66 (1H, s)。

$[\alpha]_D^{25}$ -277° (c=0.1, 水)

实施例 5

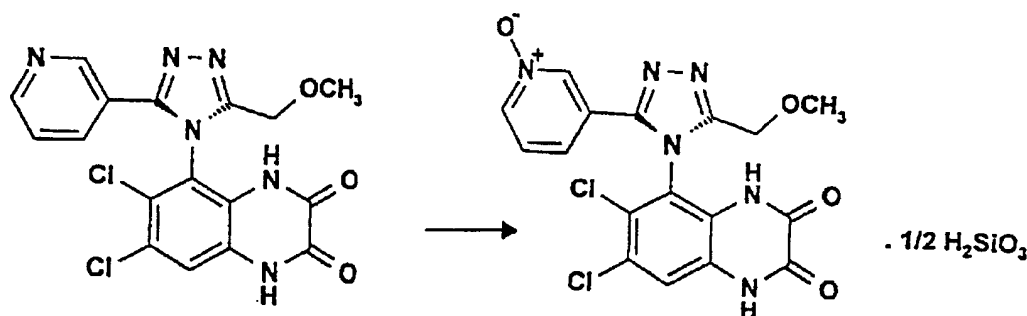
(-)-6,7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(1-氧化吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,3(1H,4H)-喹喔啉二酮, 钠盐, 水合物的静脉内制剂采用(-)-6,7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(1-氧化吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,3(1H,4H)-喹喔啉二酮, 钠盐, 二水合物(实施例4)(22.7mg/单位剂量)、氯化钠(9.0mg/单位剂量)和注射用水(至1.0ml)制备静脉注射用的以20mg/ml活性组分剂量给药的制剂。

为制备所述制剂,在适宜的容器中,在搅拌下,将氯化钠溶液于总体积75%的水中,然后加入(-)-6,7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(1-氧化吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,3(1H,4H)-喹喔啉二酮,钠盐,二水合物,通过混合溶解。然后,用水补充至溶液所需体积,用0.2 μ m过滤器进行过滤。在无菌条件下,采用末端澄清的过滤器将滤液填充入无菌的10ml玻璃安瓿中,将安瓿密封。

下述参考实施例1的部分(i)为PCT专利申请号W097/32873实施例114化合物的重复制备。而在部分(ii)中,将获得的产物用丙酮水溶液进行重结晶。

参考实施例 1

(-)-6,7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(1-氧化吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,3(1H,4H)-喹喔啉二酮, 二氧化硅配合物



- (i) 将 3-氯过苯甲酸 (0.85g, 4.93mmol) 的丙酮 (20ml) 溶液一次性加至 (-)-6,7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(3-吡啶基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,3(1H,4H)-喹喔啉二酮 (参见制备例 1) (1.0g, 2.24mmol) 的丙酮 (40ml) 溶液中, 使所有的固体溶解。将反应混合物在室温下搅拌 40 分钟, 以后开始形成白色固体。将反应混合物在室温下再搅拌 3 天。过滤收集形成的白色固体 (该固体包含小于 90%w/w 的 N-氧化物产物)¹, 随后进行快速硅胶色谱处理, 采用二氯甲烷: 甲醇: 冰醋酸 (90:10:1, 体积比) 作为洗脱液, 在合并适宜的馏分并浓缩后, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.16g), m. p. >310°C.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.90 (s, 乙酸 0.3 eq), 3.10 (3H, s), 4.32 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.40 (2H, m), 8.10 (1H, m), 8.22 (1H, m).
m/z (热喷雾): 435.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -235^{\circ}$ (c=0.1, 乙醇)*

(应当注意, PCT 专利申请号 W097/32873 实施例 114 中, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 值出现笔误, “c=1.0”应为“c=0.1”)

- (ii) 将该固体在丙酮水溶液中进行重结晶, 得到标题化合物, 为白色固体, mp>310°C.

实测值: C, 41.2; H, 3.1; N, 17.0; 残余物, 8.25.

C₁₇H₁₂Cl₂N₆O₄ · 0.5 H₂SiO₃ · 1.2 H₂O re 计算值: C, 41.18; H, 3.13; N,

16.95; 残余物 7.87%.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3.05 (3H, s), 4.37 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 9.5Hz), 7.32 (1H, s), 7.32 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 9.5Hz).

$[\alpha]_D^{25}$ -199° (c=0.1, 甲醇)

脚注

精确重复参考实施例 1 的方法 (i), 通过过滤收集沉淀出的白色固体 (0.507g).

当采用高压液相色谱 (HPLC) 进行分析时, 结果发现, 含有 57.5%w/w (-)-6, 7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(1-氧化吡啶-3-基)-4H-1, 2, 4-三唑-4-基]-2, 3(1H, 4H)-噻喔啉二酮, HPLC 分析采用 15cm × 0.46cm i. d. Magellen(商标)C18 柱, 梯度洗脱用下述组合: 溶剂 A(乙腈)和溶液 B(8.3mM 磷酸盐缓冲液, 用磷酸调节 pH 值至 3.7):

时间(分钟)	%(体积)A	%(体积)B	持续时间(分钟)
	2	98	(开始)
0	98	2	30
35	2	98	1
45			(结束)

流速为 1ml/min, 室温.

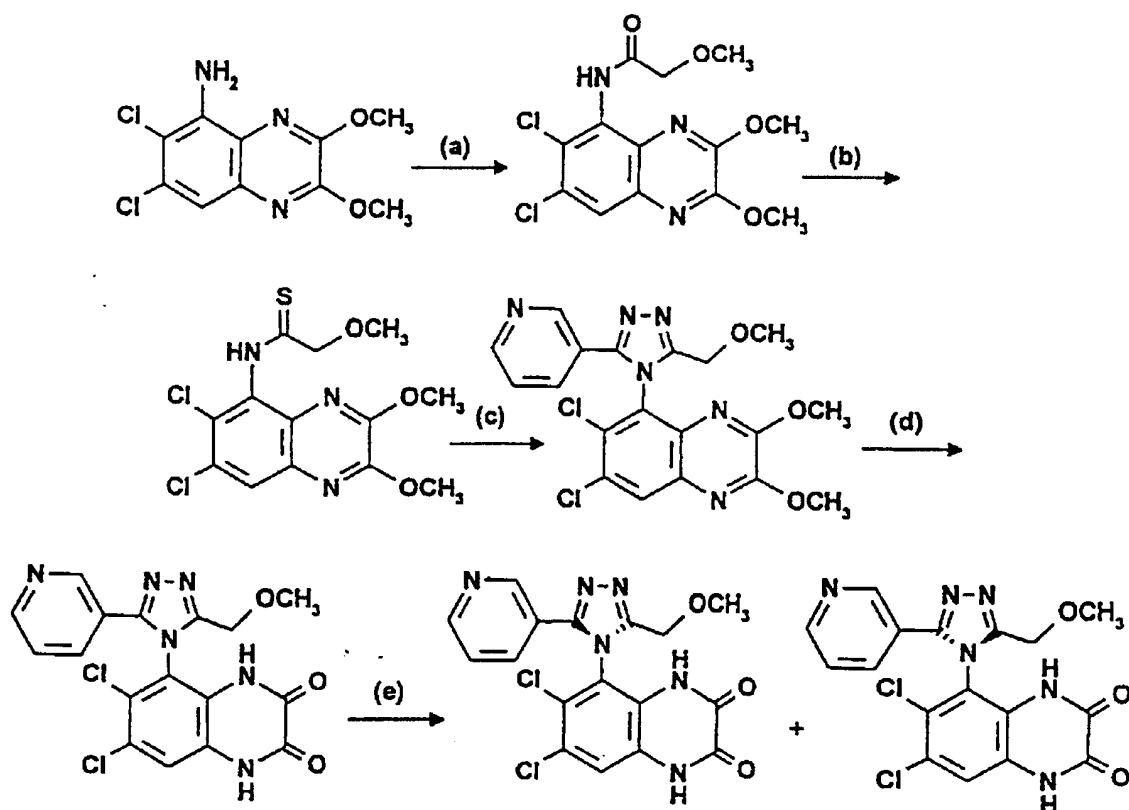
洗脱出的混合物的组分在波长 220nm 下检测, 实施例 4 和制备例 1 的化合物的样品和 3-氯过苯甲酸被用作参考标准.

下述制备例描述了某些用于前述实施例和参考实施例的中间体的生产.

制备例 1

(±)-, (-)-和 (+)6, 7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(3-吡啶基)-4H-

1, 2, 4-三唑-4-基]-2, 3(1H, 4H)-喹喔啉二酮



- (a) 在室温及氮气氛围下，将甲氧基乙酰基氯(27.3ml, 32.4g, 0.30mol)加至搅拌中的 5-氨基-6,7-二氯-2,3-二甲氧基喹喔啉(制备例 2)(73.8g, 0.27mol)和吡啶(26.4ml, 25.8g, 0.33mol)在二氯甲烷(1.2L)中的混合物中。在室温下搅拌 18 小时后，将混合物用 2M 盐酸水溶液洗涤，再用盐水洗涤，然后用硫酸镁干燥，减压浓缩。残余物用甲醇研制，过滤，得到 6,7-二氯-2,3-二甲氧基-5-甲氧基乙酰氨基喹喔啉(82.0g, 88%)，为灰白色固体，mp 171-173℃。

实测值: C, 44.97; H, 3.75; N, 12.03. $C_{13}H_{13}Cl_2N_3O_4$ 计算值 C, 45.11; H, 3.79; N, 12.14%.

- (b) 将 2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫代-2,4-二磷烷-2,4-二硫化物(Lawesson's 试剂)(19.5g, 48.2mmol)加至 6,7-二氯-2,3-二甲氧基-5-甲氧基乙酰氨基喹喔啉(27g, 78mmol)的四氢呋喃

(480ml)溶液中，将混合物在室温下搅拌 18 小时，然后减压蒸发。残余物用快速硅胶色谱纯化，采用己烷:二氯甲烷(1:1 变至 1:4, 体积)作为洗脱液进行梯度洗脱，得到 6, 7-二氯-2, 3-二甲氧基-5-甲氧基硫代乙酰氨基喹啉(29.1g, >100%)，为白色固体，mp 198-200℃，包含少量杂质。

实测值: C, 43.06; H, 3.65; N, 11.59. $C_{13}H_{13}Cl_2N_3O_3S$ 计算值 C, 43.11;

H, 3.62; N, 11.60%.

- (c) 将 6, 7-二氯-2, 3-二甲氧基-5-甲氧基硫代乙酰氨基喹啉(25.3g, 69.9mmol)、烟酸酰胺(19.3g, 140.8mmol)、氧化汞(II)(15.1g, 69.7mmol)和 1, 4-二噁烷在回流下加热 18 小时。冷却后，将混合物用 ARBOCEL(商标)过滤助剂过滤，残余物用二氯甲烷洗涤。将滤液在减压下进行浓缩，得到浅棕色固体，将其在乙酸乙酯与 2M 盐酸水溶液间进行分配。使两层分离，水层用二氯甲烷萃取(2×500ml, 4×100ml)。合并后的二氯甲烷萃取液用硫酸镁干燥，减压浓缩。残余物用乙酸乙酯/甲醇进行结晶，得到(±)-6, 7-二氯-2, 3-二甲氧基-5-[3-甲氧基甲基-5-(3-吡啶基)-4H-1, 2, 4-三唑-4-基]喹啉(11.6g, 37%)，为浅黄色固体，mp 189-191℃。

实测值: C, 50.10; H, 3.57; N, 18.53. $C_{19}H_{16}Cl_2N_6O_3 \cdot 0.5H_2O$ 计算值: C,

50.01; H, 3.76; N, 18.42%.

- (d) 将(±)-6, 7-二氯-2, 3-二甲氧基-5-[3-甲氧基甲基-5-(3-吡啶基)-4H-1, 2, 4-三唑-4-基]喹啉(3.0g, 6.7mmol)、2M 盐酸水溶液(10ml)和 1, 4-二噁烷(50ml)在回流下加热 9 小时，冷却，减压浓缩。将残余物溶解于 1M 氢氧化钠水溶液中，用浓盐酸酸化至 pH4.5，得到一种粗的白色沉淀。过滤收集沉淀，用水洗涤，得到(±)-6, 7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(3-吡啶基)-4H-1, 2, 4-三唑-4-基]-2, 3(1H, 4H)-喹啉二酮(2.0g, 68%)，为灰白色固

体, mp 230-232℃.

实测值: C, 46.23; H, 2.93; N, 19.00. $C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_3 \cdot 1.25H_2O$ 计算值:

C, 46.22; H, 3.31; N, 19.02%.

- (e) (i) 在室温下, 向搅拌中的(±)-6, 7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(3-吡啶基)-4H-1, 2, 4-三唑-4-基]-2, 3(1H, 4H)-喹喔啉二酮 (1.9g, 4.3mmol) 在乙酸乙酯(400ml)中的悬浮液中加入(-)-N-甲基麻黄碱(0.88g, 4.9mmol), 然后加入甲醇(66ml)。将混合物加热至其沸点。对混合物过滤, 将滤液浓缩至其体积的四分之三, 然后, 冷却至室温。过滤收集获得的固体, 用乙酸乙酯洗涤。固体用乙酸乙酯/甲醇洗涤, 得到作为(-)-N-甲基麻黄碱盐的单一非对映异构体的喹喔啉二酮原料(1.28g, 43%), mp 162-164℃.

实测值: C, 55.74; H, 5.38; N, 14.38. $C_{28}H_{29}Cl_2N_7O_4 \cdot CH_3CO_2C_2H_5$

计算值: C, 55.98; H, 5.43; N, 14.28%.

$[\alpha]_D^{25} -135^\circ$ (c=0.1, 乙醇).

- (ii) 将来自(e) (i)的(-)-N-甲基麻黄碱盐(1.2g, 1.7mmol)在水(13ml)中的悬浮液在室温下用浓盐酸酸化至 pH5, 将悬浮液搅拌 1 小时。过滤收集形成的固体, 用水洗涤, 用水/乙醇结晶, 得到(-)-6, 7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(3-吡啶基)-4H-1, 2, 4-三唑-4-基]-2, 3(1H, 4H)-喹喔啉二酮(0.48g, 62%), 为白色固体, mp 220-222℃.

实测值: C, 45.49; H, 3.21; N, 18.72. $C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_3 \cdot 1.5H_2O$ 计算值 C,

45.76; H, 3.39; N, 18.83%.

$[\alpha]_D^{25} -214^\circ$ (c=0.1, 乙醇).

- (iii) 将来自(e) (i)的合并后的滤液浓缩至干, 将残余物溶解于水(20ml)中, 用浓盐酸酸化至 pH3, 过滤收集形成的固体, 用水洗涤, 干燥。在室温下, 向搅拌中的该固体(0.80g, 1.87mmol)于乙酸乙酯(170ml)中的悬浮液中加入(+)-N-甲基麻黄碱

(0.37g, 2.06mmol), 然后加入甲醇(28ml), 将混合物加热至其沸点。对混合物过滤, 将滤液浓缩至其体积的四分之三, 然后, 冷却至室温。过滤收集获得的固体, 用乙酸乙酯洗涤。固体用乙酸乙酯/甲醇洗涤, 得到作为(+)-N-甲基麻黄碱盐的单一非对映异构体的喹喔啉二酮原料(0.93g, 32%), mp 165-167℃。

实测值: C, 55.88; H, 5.40; N, 14.31. $C_{28}H_{29}Cl_2N_7O_4 \cdot 0.8 CH_3CO_2C_2H_5$

计算值: C, 56.01; H, 5.33; N, 14.66%。

$[\alpha]_D^{25} +127^\circ$ (c=0.1, 乙醇)。

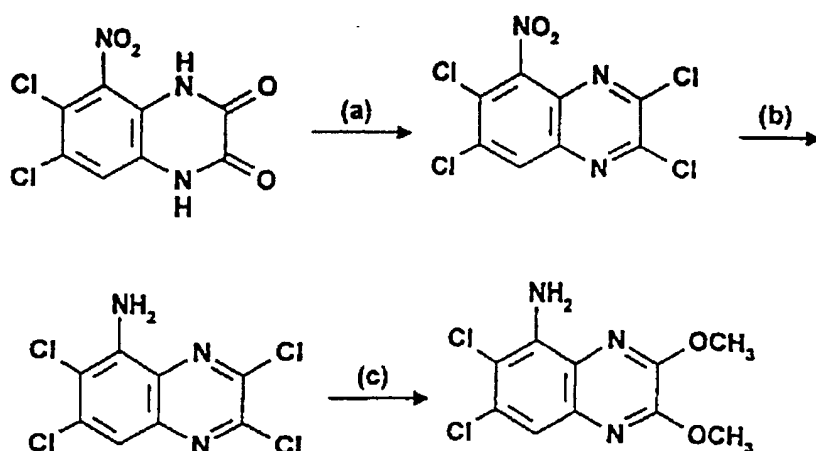
(iv) 将来自(e)(iii)的(+)-N-甲基麻黄碱盐(0.90g, 1.35mmol)在水(10ml)中的悬浮液在室温下用浓盐酸酸化至 pH5, 将悬浮液搅拌 1 小时。过滤收集形成的固体, 用水洗涤, 得到(+)-6, 7-二氯-5-[3-甲氧基甲基-5-(3-吡啶基)-4H-1, 2, 4-三唑-4-基]-2, 3(1H, 4H)-喹喔啉二酮(0.41g, 69%), 为白色固体, mp 222-224℃。

实测值: C, 46.44; H, 3.18; N, 19.01. $C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_3 \cdot 1.25H_2O$ 计算值 C, 46.22; H, 3.31; N, 19.02%。

$[\alpha]_D^{25} +212^\circ$ (c=0.1, 乙醇)。

制备例 2

5-氨基-6, 7-二氯-2, 3-二甲氧基喹喔啉



(a) 将 6, 7-二氯-5-硝基-2, 3(1H, 3H)-喹喔啉二酮(WO-A-94/00124

的实施例 1, 84g, 0.34mmol)、亚硫酸氯(840ml)和二甲基甲酰胺(0.5ml)的混合物在回流下加热 3 小时, 冷却, 在减压下浓缩。加入乙酸乙酯(300ml), 减压蒸发除去, 用石油醚(bp 100-120℃)重复该过程。固体残余物用石油醚(bp 100-120℃)进行重结晶, 得到 2, 3, 6, 7-四氯-5-硝基喹啉(78g, 73%), 为浅黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.6 (1H, s).

- (b) 将氯化锡(II)二水合物(346.3g, 1.54mol)加至得到 2, 3, 6, 7-四氯-5-硝基喹啉(96.2g, 0.31mmol)的乙酸乙酯(1.8L)溶液中。将混合物在回流下加热 4 小时, 冷却, 小心地倒入过量的饱和碳酸氢钠水溶液中。通过 CELITE(商标)过滤助剂对混合物过滤, 用乙酸乙酯洗涤。滤饼用乙酸乙酯浸渍, 滤除固体。合并后的乙酸乙酯相用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得到 5-氨基-2, 3, 6, 7-四氯喹啉(73.4g, 84%), 为黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.45 (2H, br, s), 7.47 (1H, s).

m/z (热喷雾): 385 (MH^+).

- (c) 将甲醇钠(25%w/w 甲醇溶液, 274ml, 1.28mol)溶液加至 5-氨基-2, 3, 6, 7-四氯喹啉(72.4g, 0.256mol)的无水甲醇(1L)悬浮液中, 将形成的混合物在回流下加热 30 分钟。将混合物冷却, 减压浓缩, 将残余物在水与乙酸乙酯(总共 8L)间分配。有机萃取液用硫酸镁干燥, 减压浓缩。粗产物用甲醇进行研制, 再溶解于二氯甲烷(2L)中, 过滤。将滤液减压浓缩, 得到标题化合物, 为黄色固体(55.0g, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.13 (3H, s), 4.14 (3H, s), 5.07 (2H, br s), 7.26 (1H, s).

m/z (热喷雾): 274 (MH^+).

(在另一种制备过程中, 甲苯用作甲醇的助溶剂).

溶解性数据

在室温下, 对实施例 1 和 2 及参考实施例 1 的化合物进行水和甲醇中的溶解性试验.

结果列于下表中.

例号	在 pH7.3 的水中的溶解度 (mg/ml)	在甲醇中的溶解度 (mg/ml)
实施例 1 和 2	>20	<1
参考实施例 1	<1	约 15

亲油性数据

按照辛醇/水分配方法, 对实施例 1 和 2 及参考实施例 1 的化合物进行亲油性试验.

例号	logD
实施例 2	-1.7
参考实施例 1	-0.6

药理学数据

通过本说明书前面描述的方法, 测量实施例 2 和参考实施例 1 化合物对 NMDA 受体的甘氨酸位点的结合亲合性及功能性体外甘氨酸拮抗作用.

结果如下：

亲合性	
实施例 2	$IC_{50}=2.4nm$
参考实施例 1	$IC_{50}=3.8nm$

功能性体外甘氨酸拮抗作用	
实施例 2	$IC_{50}=140nm$
参考实施例 1	$IC_{50}=190nm$