

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[ 51 ] Int. Cl<sup>7</sup>  
C07D241/44  
C07F 9/6509 C07C229/18



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96194485.4

[45] 授权公告日 2003 年 10 月 29 日 [11] 授权公告号 CN 1125818C

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <p>[22] 申请日 1996.5.13 [21] 申请号 96194485.4</p> <p>[30] 优先权</p> <p>[32] 1995. 6. 7 [33] US [31] 08/474,878</p> <p>[86] 国际申请 PCT/US96/06816 1996.5.13</p> <p>[87] 国际公布 WO96/40649 英 1996.12.19</p> <p>[85] 进入国家阶段日期 1997.12.5</p> <p>[71] 专利权人 沃尼尔·朗伯公司</p> <p>地址 美国新泽西</p> <p>[72] 发明人 S·尼卡姆</p> <p>[56] 参考文献</p> <p>WO9512417 1995.05.11</p> <p>审查员 李虹奇</p> | <p>[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利<br/>商标事务所</p> <p>代理人 刘金辉</p> |
| 权利要求书 2 页 说明书 26 页                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |

[54] 发明名称 作为谷氨酸受体拮抗剂的取代的喹  
啉 2,3 - 二酮衍生物的氨基酸衍  
生物

[57] 摘要

本发明提出了一系列新的、用作神经保护剂的  
取代的喹啉 2, 3 - 二酮。 还提出了新的中间  
体、制备方法以及含有该化合物的药物组合物。  
该化合物是谷氨酸拮抗剂, 可用于治疗中风、大脑  
局部缺血、或由血栓栓塞性或出血性中风导致的脑  
梗塞、脑血管痉挛、低血糖、心动停止、癫痫持  
续状态、产期窒息、缺氧、老年性痴呆、帕金森病  
和亨廷顿舞蹈病。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



- 1, 2, 3, 4- 四氢 - 喹喔啉 - 5 - 基甲基) - 甲基 - 氨基] - 乙酸。

4. 一种药物组合物，在单位剂型中包含治疗有效量的按照权利要求1的化合物和药学上可接受的载体。

5. 权利要求1的化合物在制备用于治疗与谷氨酸受体的阻断相关的疾病的药物中的应用。

6. 权利要求1的化合物在制备用于治疗中风的药物中的应用。

7. 权利要求1的化合物在制备用于治疗大脑缺氧/局部缺血的药物中的应用。

8. 权利要求1的化合物在制备用于治疗老年性痴呆的药物中的应用。

9. 权利要求1的化合物在制备用于治疗帕金森神经机能障碍的药物中的应用。

10. 权利要求1的化合物在制备用于治疗亨廷顿舞蹈病的药物中的应用。

11. 权利要求1的化合物在制备用于治疗与抗惊厥药相关的疾病的药物中的应用。

作为谷氨酸受体拮抗剂的取代的喹喔啉 2,3 - 二酮衍生物的氨基酸衍生物

### 发明背景

本发明涉及新的谷氨酸受体拮抗剂，它们是 5,6,7,8 - 取代的喹喔啉 2,3 - 二酮型的新化合物。该稠环系统的 a 或 b 位被氨基酸衍生物取代。该化合物是作用于谷氨酸受体的兴奋性氨基酸受体拮抗剂，包括 N - 甲基 - D - 天冬氨酸（NMDA）受体和非 NMDA 受体如  $\alpha$  - 氨基 - 3 - 羟基 - 5 - 甲基 - 4 - 异噁唑丙酸（AMPA）受体和红藻氨酸（kainate）受体或二者之一。本发明还涉及将这些喹喔啉 - 2,3 - 二酮作为神经保护剂用于治疗由各种现象如血栓栓塞性或出血性中风，脑血管痉挛，低血糖，心动停止，癫痫持续状态，产期窒息，缺氧（如由于溺水引起），肺外科手术和大脑损伤等引起的大脑局部缺血或脑梗塞，也可用于治疗慢性神经变性的疾病如老年性痴呆，帕金森神经机能障碍和亨廷顿舞蹈病，并可用作抗惊厥药。本发明化合物也可用于治疗精神分裂症，癫痫，焦虑，疼痛和药瘾。由神经递质引起的过度兴奋可能导致神经元的变性和死亡。人们相信这种变性是通过兴奋性氨基酸（EAA）谷氨酸和天冬氨酸对 N - 甲基 - D - 天冬氨酸（NMDA）受体、 $\alpha$  - 氨基 - 3 - 羟基 - 5 - 甲基 - 4 - 异噁唑丙酸（AMPA）受体和红藻氨酸受体的兴奋毒性作用来部分介导的。AMPA/红藻氨酸受体可共同称之为非 NMDA 受体。这种兴奋毒性作用被认为引起脑血管疾病如由各种症状如血栓栓塞性或出血性中风，脑血管痉挛，低血糖，心动停止，癫痫持续状态，产期窒息，缺氧（如由于溺水引起），肺外科手术和大脑损伤等引起的大脑局部缺血或脑梗塞，以及山魃豆中毒，老年性痴呆，帕金森病和亨廷顿舞蹈病等中的神经元损失。

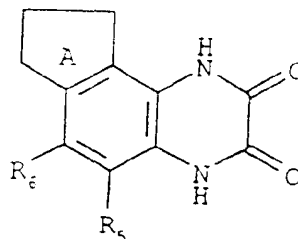
现已公开了几种喹喔啉二酮衍生物作为谷氨酸（EAA）受体拮抗剂。例如，在兴奋性氨基酸受体拮抗剂中被认为可治疗疾病的是阻断 AMPA 受体的一些（Bigge C. F. 和 Malone T. C., Curr. Opin. Ther. Pat., 1993: 951; Rogawski M. A., TIPS, 1993; 14: 325）。在大脑整体缺血（Li

H. 和 Buchan A. M. , 脑血流与代谢杂志(J. Cerebr. Blood Flow Metab.), 1993; 13: 933; Nellgård B. 和 Wieloch T. , 脑血流与代谢杂志, 1992; 12: 2 ) 和病灶性大脑局部缺血 ( Bullock R. , Graham D. I. , Swanson S. , McCulloch J. , 脑血流与代谢杂志, 1994; 14: 466; Xue D. , Huang Z. G. , Barnes K. , Lesiuk H. J. , Smith K. E. , Buchan A. M. , 脑血流与代谢杂志, 1994; 14: 251 ) 的几种模型中, AMPA 受体拮抗剂防止了神经元损伤。 AMPA 拮抗剂在痛觉缺失 ( Xu X. -J. , Hao J. -X. , Seiger A. , Wiesenfeld-Hallin Z. , 药理学与实验治疗学杂志(J. Pharmacol. Exp. Ther.), 1993; 267: 140 ) 和癫痫 ( Namba T. , Morimoto K. , Sato K. , Yamada N. , Kuroda S. , 脑研究(Brain Res.), 1994; 638: 36; Brown S. E. , McCulloch J. , 脑研究, 1994; 641: 10; Yamaguchi S. I. , Donevan S. D. , Rogawski M. A. , 癫痫研究(Epilepsy Res.), 1993; 15: 179; Smith S. E. , Durmuller N. , Meldrum B. S. , 欧洲药理学杂志(Eur. J. Pharmacol.), 1991; 201: 179 ) 的模型中也有效。 AMPA 受体拮抗剂还在慢性神经变性的疾病如帕金森神经机能障碍中有产生疗效的希望 ( Klockgether T. , Turski L. , Honoré T. , Zhang Z. , Gash D. M. , Kurlan R. , Greenamyre J. T. , 神经病学纪事 ( Ann. Neurol. ), 1993; 34(4): 585 - 593 ) 。

阻断 NMDA 受体的兴奋性氨基酸受体拮抗剂也可用于治疗疾病。 NMDA 受体与兴奋毒性的现象密切相关, 这可以是几种神经系统失调的后果的关键性的决定因素。已知与 NMDA 受体的阻断相关的疾病包括急性大脑局部缺血 (例如中风或大脑损伤), 肌肉痉挛, 惊厥性疾病, 神经病疼痛, 和焦虑。这也可以是慢性神经变性疾病中的重要偶然因素, 如帕金森病 ( Klockgether T. , Turski L. , 神经病学纪事, 1993; 34: 585 - 593 ), 与人体免疫缺陷病毒 ( HIV ) 相关的神经元损伤, 肌萎缩性侧索硬化 ( ALS ), 早老性痴呆 ( Francis P. T. , Sims N. R. , Procter A. W. , Bowen D. M. , 神经化学杂志(J. Neurochem.), 1993; 60(5): 1589 - 1604 ), 以及亨廷顿舞蹈病。(参见: Lipton S. , TINS, 1993; 16(12): 527 - 532; Lipton S. A. , Rosenberg P. A. , 新英格兰医学杂志(New Eng. J. Med.), 1994; 330(9): 613 - 622; 和 Bigge C. F. , 生化药理学

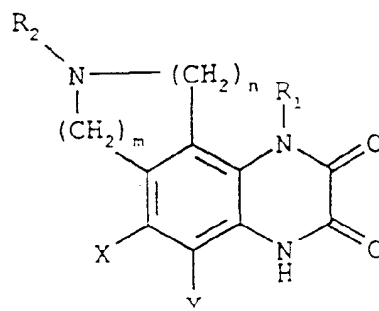
(Biochem. Pharmacol.), 1993; 45: 1547 - 1561 及其中所引用的文献。) NMDA 受体拮抗剂也可用于预防对鸦片止痛法的耐药性或帮助控制从上瘾药物脱瘾的症状 (欧洲专利申请 488, 959A)。

未决美国申请序列号 08/124, 770 公开了下式代表的谷氨酸受体拮抗剂喹喔啉二酮衍生物:



其中 A 为具有氮原子的 5 - 7 元环, 可被氢、烷基或  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  取代。该申请没有公开或提示具有本发明的氨基作为取代基的化合物, 或制备其的必要的方法。

未决美国申请序列号 08/404, 400 中公开了谷氨酸受体拮抗剂, 为下式的喹喔啉二酮或其药学上可接受的盐:



其中  $\text{R}^1$  为氢, 烷基, 或烷基芳基;

X 和 Y 各自独立地为氢, 卤素, 硝基, 氰基, 三氟甲基,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{SONR}^4\text{R}^5$ , 烷基, 链烯基,  $(\text{CH}_2)_z\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{CH}_2)_z\text{COOR}^4$ , 或  $\text{NHCOR}^4$ , 其中  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  各自独立地为氢, 1 - 6 个碳原子的烷基, 环烷基, 或烷基芳基, z 为 0 - 4 的整数;

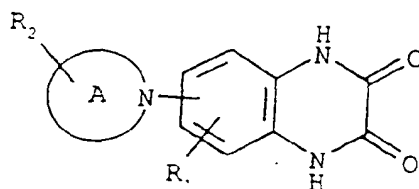
$\text{R}^2$  为烷基  $\text{COOR}^3$ , 烷基胺, 烷基 guanidine, 芳基, 烷基芳基,  $\text{CO}$  烷基,  $\text{CO}$  烷基芳基,  $\text{CONR}^3$  烷基,  $\text{CONR}^3$  芳基,  $\text{CONR}^3$  烷基芳基,  $\text{CSNR}^3$  烷基,  $\text{CSNR}^3$  烷基芳基或通过酰胺键相连的普通氨基酸基团, 其中  $\text{R}^3$  为氢, 烷基, 或烷基芳基; 和

m 和 n 各自独立地为 0, 1 或 2, 条件是  $m+n > 1$ 。

该申请没有公开或提示本发明的在 a 或 b 位被胺取代的化合物, 也未

公开其制备方法。

JP06228112 - A 公开了谷氨酸受体拮抗剂, 为下式的喹喔啉-2,3-(1H,4H)-二酮衍生物:

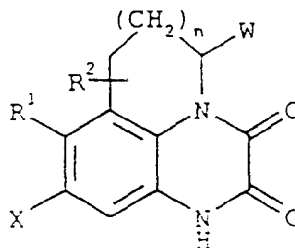


其中  $R^1$  为 H,  $\text{NO}_2$  或  $\text{CF}_3$ ;

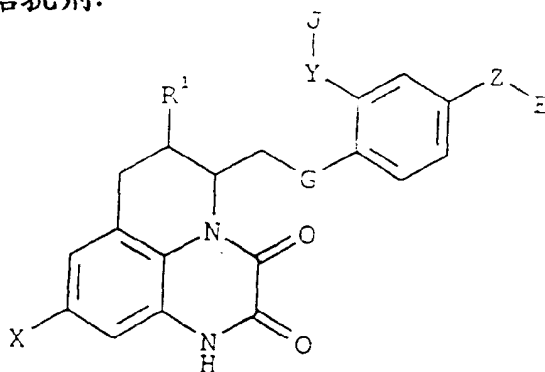
环 A 为可包含硫或氧的含氮的饱和杂环基;

$R^2$  为 H, OH, 低级烷氧基,  $\text{COOH}$ , 低级烷氧羰基,  $\text{NH}_2$ , 或低级烷氧羰基-氨基。该文献没有公开或提示必须通过亚烷基连接到喹喔啉二酮稠环系统的本发明化合物。

W093/08188 包含作为谷氨酸受体的有用或选择性拮抗剂的下式的三环喹喔啉二酮:



欧洲专利申请 0627434 包含下式 I 的三环喹喔啉二酮, 它是 NMDA 受体的甘氨酸结合部位的选择性拮抗剂:



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  $-\text{CONR}^2-$  或  $-\text{NR}^2\text{CO}-$ , 其中  $R^2$  为氢或烷基;

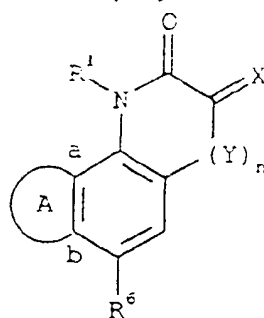
J 代表酸基或可在体内转换成酸基的基团;

E 代表碱基或可在体内转换成碱基的基团;

Y 代表单键, 亚烷基, 亚链烯基, 取代的亚烷基, 或  $Y^1 - Q - Y^2$ , 其中  $Y^1$  为单键或亚烷基,  $Y^2$  为亚烷基, Q 为选自氧或硫的杂原子; 和

Z 代表亚烷基。

W094/26747 公开了在脑血管疾病的治疗中有用的下式 I 化合物:



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, 所有这些基团都可被选自卤素,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , 氨基, 烷基, 烷氧基和苯基的取代基取代 1 次或多次;

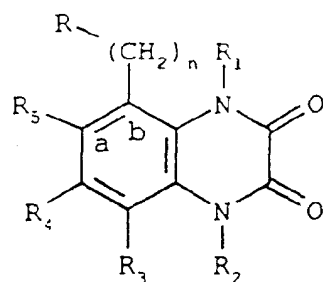
A 为在 a 和 b 位与苯并环稠合的 5 - 7 元环。

本发明的化合物不同于现有技术, 它们提供了具有更高溶解度的异面化合物, 因此具有更好的穿透血脑屏障的能力。这在药学上有重要意义。

本发明的目的是提供作为拮抗剂的、在 a 或 b 位有胺的新的喹喔啉二酮。

## 发明概述

本发明涉及式 I 代表的化合物或其药学上可接受的盐:



I

其中 R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , 和 n 如下所描述。

本发明还涉及含有有效量的可用于治疗与谷氨酸受体（例如 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸（AMPA）受体和红藻氨酸受体）的阻断有关的脑血管疾病的式 I 定义的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。与这种治疗相关的疾病的实例包括由大脑损伤，中风，低血糖，心脏病，和外科手术引起的大脑局部缺血；焦虑和精神分裂症；以及慢性神经变性的疾病如亨廷顿舞蹈病，ALS，帕金森神经机能障碍，和早老性痴呆。本发明的药物组合物也可用作止痛药或癫痫的治疗药。

本发明还涉及与谷氨酸受体 NMDA 的拮抗作用相关的脑血管疾病的治疗方法，是通过给予单位剂型的上述式 I 化合物来实现的。

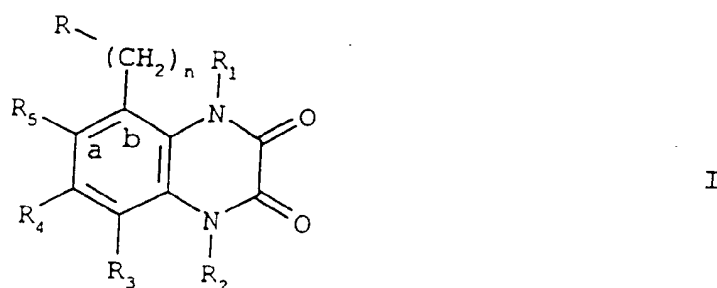
本发明的另一个目的是提供与人类的谷氨酸或天冬氨酸受体的拮抗作用相关的疾病的治疗方法，是通过给予药学上有效量的本发明的 2,3-喹啉二酮来实现的。

本发明的又一个目的是提供 2,3-喹啉二酮的新的制备方法。

本发明的再一个目的涉及在本发明的 2,3-喹啉二酮的制备中有用的新的中间体。

### 发明详述

本发明的取代的喹啉-2,3-二酮是式 I 代表的那些或其药学上可接受的盐：



其中 R 为氨基酸衍生物；

n 为 1 - 4 的整数；

R<sub>1</sub> 为氢，烷基，芳烷基，羧基烷基，偶磷烷基，或膦酰烷基；

R<sub>2</sub> 为氢，羟基，或氨基；

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 各自独立地为氢，烷基，环烷基，链烯基，卤素，卤代烷基，硝基，氰基，SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>，

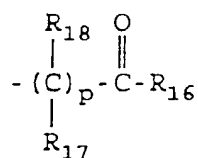
$\text{C(O)R}_6$ , 其中  $\text{R}_6$  为羟基、烷氧基、 $\text{—N} \begin{smallmatrix} \text{R}_7 \\ \text{R}_8 \end{smallmatrix}$ 、烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基,  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_9$ , 其中  $\text{R}_9$  为氢、烷基、芳烷基或环烷基,  $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ , 或  $\text{NHCOR}_6$ , 其中  $m$  为 0 - 4 的整数,  $\text{R}_7$  和  $\text{R}_8$  各自独立地为氢、烷基、环烷基、卤代烷基、或芳烷基;

$\text{R}_5$  为氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基, 卤素, 卤代烷基, 芳基, 杂芳烷基, 芳烷基, 杂芳基, 硝基, 氰基, 三氟甲基磺酰基,  $\text{C(O)R}_6$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_9$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $\text{SONR}_7\text{R}_8$ , 或  $\text{NHCOR}_6$ , 其中  $m$  如上定义,  $\text{R}_7$  和  $\text{R}_8$  各自独立地为氢、烷基、环烷基、或芳烷基; 和

$\text{R}_5$  也可位于环的  $b$  位而  $\text{R} - (\text{CH}_2)_n -$  位于  $a$  位。

优选的化合物是式 I 化合物, 其中:

$\text{R}$  为  $\text{—N} \begin{smallmatrix} \text{R}_{11} \\ \text{R}_{12} \end{smallmatrix}$ , 其中  $\text{R}_{11}$  为氢, 烷基或芳烷基,  $\text{R}_{12}$  为下式的氨基酸



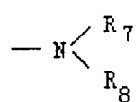
其中  $p$  为 1 - 5 的整数,  $\text{R}_{17}$  和  $\text{R}_{18}$  各自独立地在  $\text{—(C)}_p\text{—}$  中的任何一个碳原子上, 其中  $\text{R}_{16}$  为羟基, 烷氧基,  $\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ , 其中  $\text{R}_{19}$  和  $\text{R}_{20}$  各自独立地为氢, 烷基, 环烷基或芳烷基,  $\text{R}_{17}$  和  $\text{R}_{18}$  各自独立地选自: 氢, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 芳烷基, 杂芳烷基, 羧基烷基, 氨基烷基, 硫代烷基, 或羟烷基;

$\text{R}_1$  为氢, 烷基, 芳烷基, 羧基烷基, 偶磷烷基, 或膦酰烷基;

$\text{R}_2$  为氢, 羟基, 或氨基;

$\text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  各自独立地为氢, 烷基, 环烷基, 链烯基, 卤素, 卤代烷基, 硝基, 氰基,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{C(O)R}_6$ ,  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_9$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ , 或  $\text{NHCOR}_6$ , 其中  $n$  为 0 - 4 的整数,  $\text{R}_6$  定义如上,  $\text{R}_7$  和  $\text{R}_8$  各自独立地选自氢、烷基、环烷基、或芳烷基; 和

$\text{R}_5$  为氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基, 卤素, 卤代烷基, 芳基, 芳烷基, 杂芳基, 硝基, 氰基,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{C(O)R}_6$ , 其中  $\text{R}_6$  为羟基、烷氧基、

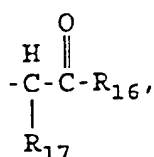


、烷基、卤代烷基、芳基、或芳烷基,  $(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_9$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $\text{SONR}_9\text{R}_{10}$ , 或  $\text{NHCOR}_6$ , 其中  $m$  如上定义,  $\text{R}_7$  和  $\text{R}_8$  各自独立地为氢、烷基、环烷基、或芳烷基; 和

$\text{R}_5$  也可位于环的  $b$  位而  $\text{R} - (\text{CH}_2)_n -$  位于  $a$  位。

更优选的是式 I 化合物, 其中:

$\text{R}$  为  $-\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_{11} \\ \searrow \text{R}_{12} \end{matrix}$ , 其中  $\text{R}_{11}$  为氢或甲基,  $\text{R}_{12}$  为下式基团



其中  $\text{R}_{16}$  为羟基, 烷氧基, 或酰胺,  $\text{R}_{17}$  为氢, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 芳烷基, 杂芳烷基, 羧基烷基, 氨基烷基, 硫代烷基, 或羟烷基;

$\text{R}_1$  为氢;

$\text{R}_2$  为氢;

$\text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  各自独立地为氢, 卤素, 或硝基;

$\text{R}_5$  为氢, 烷基或链烯基。

最优选的化合物选自:

[(7-溴代-2,3-二氧代-6-乙烯基-1,2,3,4-四氢-喹喔啉-5-基甲基)-甲基-氨基]-乙酸;

[(7-溴代-6-乙基-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹喔啉-5-基甲基)-甲基-氨基]-乙酸;

[(6-乙基-7-硝基-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹喔啉-5-基甲基)-甲基-氨基]-乙酸乙酯; 和

[(6-乙基-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹喔啉-5-基甲基)-甲基-氨基]-乙酸。

式 I 化合物可进一步形成药学上可接受的酸加成盐。这些形式的化合物也在本发明的保护范围内。

式 I 化合物的药学上可接受的酸加成盐包括从无毒的无机酸如盐酸、

硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚磷酸等衍生的盐，以及从无毒的有机酸如脂族一-和二-羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷双酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等衍生的盐。这样的盐包括硫酸盐，焦硫酸盐，硫酸氢盐，亚硫酸氢盐，亚硫酸盐，硝酸盐，磷酸盐，磷酸一氢盐，磷酸二氢盐，偏磷酸盐，焦磷酸盐，氯化物，溴化物，碘化物，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，马来酸盐，扁桃酸盐，苯甲酸盐，氯苯甲酸盐，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，马来酸盐，酒石酸盐，甲磺酸盐等。也可以是氨基酸的盐如精氨酸盐(arginate)及类似物和葡萄糖酸盐，半乳糖醛酸盐(galacturonate)（参见：例如，Berge S. M. 等人，“药物盐类”，药物科学杂志，1977；66：1 - 19）。

所述碱性化合物的酸加成盐是以常规方式通过游离碱与足够量的所需酸接触而生成盐来制备的。游离碱形式可以常规方式通过盐与碱接触并分离出游离碱而再生。游离碱形式与它们相应的盐形式在某些物理性质如在极性溶剂中的溶解度上有些不同，但在别的方面，对本发明来说，这些盐与它们相应的游离碱是相等的。

本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在，包括水合形式。一般说来，溶剂化形式，包括水合形式，与非溶剂化形式相等并都包括在本发明的范围内。

本发明的某些化合物可以顺式和反式异构体的混合物存在，或是单独的顺式和反式异构体，或是R和S立体异构体。这些异构体的混合物以及单独的异构体都包括在本发明的范围内。

在式I化合物中，术语“烷基”是指1 - 6个碳原子的直链或支链烃基，包括例如：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。

术语“羧基烷基”是指上述烷基并连接在羧基上。

术语“偶磷烷基”是指上述烷基并连接在偶磷基上。

术语“膦酰烷基”是指上述烷基并连接在膦酰基上。

术语“链烯基”是指3 - 6个碳原子的直链或支链不饱和烃基，包括

例如：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。

“炔基”是指2 - 6个碳原子的直链或支链不饱和烃基，包括但不限于乙炔基，2,3 - 丙炔基，1,2 - 丙炔基，和3,4 - 丁炔基。

“烷氧基”是指1 - 6个碳原子的O - 烷基，其中“烷基”定义如上。

术语“芳基”是指单环或二环碳环芳基，为苯基或萘基，被1 - 4个下列取代基所取代：如上定义的烷基，如上定义的烷氧基，如上定义的硫代烷氧基，羟基，卤素，三氟甲基，卤代烷基，氨基，烷基如上定义的烷基氨基，烷基如上定义的二烷基氨基，或1,3 - 苯并二氧戊环 - 5 - 基(dioxol-5-yl)。

术语“芳烷基”是指如上定义的芳基和烷基，包括但不限于苄基，2 - 苄乙基，3 - 苄丙基；优选为苄基。

术语“杂芳基”是指杂芳香基，诸如但不限于2 -、3 -、或4 - 吡啶基，2 -、4 -、或5 - 嘧啶基，或2 -、3 - 噻吩基，异喹啉，喹啉，咪唑啉，吡咯，吡啶，和噻唑。

“卤素”是氟，氯，溴或碘。

术语“卤代烷基”是指如上定义的卤素和烷基，诸如但不限于三氟甲基和三氯甲基。

“烷基芳基”是指如上定义的芳基和如上定义的烷基，例如，但不限于苄基，2 - 苄乙基，3 - 苄丙基；优选为苄基。

术语“杂环烷基”是指1个或多个原子被杂原子如N，O和S取代的脂族环。

普通氨基酸基团是指天然存在的 $\alpha$  - 氨基酸，非天然氨基酸，取代的 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 氨基酸及其对映体。

普通氨基酸为：丙氨酸， $\beta$  - 氨基丙酸，精氨酸，天冬酰胺，天冬氨酸，半胱氨酸，谷氨酸，谷氨酰胺，甘氨酸，组氨酸，异亮氨酸，亮氨酸，赖氨酸，蛋氨酸，苯丙氨酸，脯氨酸，丝氨酸，苏氨酸，色氨酸，酪氨酸，和缬氨酸。

改性的和不常见的氨基酸是可由熟练的化学师制得的，例如但不限于：

10,11 - 二氢 - 5H - 二苯并[a,d]环庚烯 - 5 - 基)甘氨酸或 $\alpha$  - 氨基 - 10,11 - 二氢 - 5H - 二苯并[a,d]环庚烯 - 5 - 乙酸(对苯基)苯丙氨酸, 3,3 - 二苯丙氨酸, 3 - 羟基脯氨酸, 4 - 羟基脯氨酸, N - 甲基苯丙氨酸, N - 甲基天冬氨酸, N - 甲基异亮氨酸, N - 甲基缬氨酸, 正缬氨酸, 正亮氨酸, 鸟氨酸, 2 - 氨基丁酸, 2 - 氨基 - 4 - 戊酸(烯丙基甘氨酸),  $N^6$  - 硝基精氨酸, 2 - 氨基 - 3 - (2 - 氨基 - 5 - 噻唑)丙酸, 2 - 氨基 - 3 - 环丙烷丙酸(环丙基丙氨酸), 环己基丙氨酸(六氢苯丙氨酸), N - 甲基环己基丙氨酸(N - 甲基六氢苯丙氨酸), 2 - 氨基 - 4,4 (RS) - 环氧 - 4 - 戊酸,  $N^{in}$  - 2,4 - 二硝基苯基组氨酸, 2 - 氨基己二酸, 2 - 氨基 - 5 - 苯基戊酸(高苯丙氨酸), 甲硫氨酸亚砷, 甲硫氨酸砷, 3 - (1' - 萘基)丙氨酸, 3 - (2' - 萘基)丙氨酸, 2 - 氨基 - 3 - 氰基丙酸(氰基丙氨酸), 苯基甘氨酸, 2 - 氨基戊酸(丙基甘氨酸), 2 - 氨基 - 6 - (1 - 吡咯并)己酸, 2 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基)丙酸(3 - 吡啶基丙氨酸), 1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 异喹啉羧酸, 2 - 氨基 - 3 - (4 - 噻唑基)丙酸, 0 - 叔丁基 - 酪氨酸, 0 - 甲基酪氨酸, 0 - 乙基酪氨酸,  $N^{in}$  - 甲酰基色氨酸, 5H - 二苯并[a,d]环庚烯甘氨酸, 9H - 噻吨甘氨酸, 和 9H - 咕吨甘氨酸。

本发明化合物显示出有价值的生物学性能, 这是因为它们具有对谷氨酸受体上的几个结合部位: AMPA (非 NMDA) 受体上的 AMPA ((RS) - 氨基 - 3 - 羟基 - 5 - 甲基 - 4 - 异噻唑丙酸)(或红藻氨酸)结合部位或 NMDA 受体的甘氨酸部位之一的强兴奋性氨基酸(EAA)拮抗性能。

本发明化合物显示出对 AMPA 受体的结合亲和力, 是按照 Honoré T. 等人, 神经科学快报, 1985; 54: 27 - 32 中的描述测定的。在该测定中优选的化合物显示其  $IC_{50}$  值  $< 100 \mu M$ 。本发明化合物显示出对红藻氨酸部位(非 NMDA 受体)的结合亲和力, 是按照 London E. D. 和 Coyle J., 分子药理学, 1979; 15: 492 中的描述测定的。本发明化合物显示出对 NMDA 受体的甘氨酸部位的结合亲和力, 是按照 Jones S. M. 等人, 药理学方法, 1989; 21: 161 中的描述测定的。为了测定功能性 AMPA 拮抗剂活性, 利用与 Koh J. -Y. 等人, 神经科学杂志, 1990; 10: 693 中列举的那些类似的技术来检测初级皮层神经元培养物中试剂对 AMPA 导致的神经元损

伤的效应。此外，通过长期接触 100  $\mu$  M AMPA 而产生的神经元损伤可以利用胞液酶乳酸脱氢酶 ( LDH ) 的释放来测定。

本发明所选择的化合物利用一种或多种上述试验进行检测。在这些试验中得到的数据列于下面的表 1 中。列于表 1 中的  $IC_{50}$  值是试验物质将从被测受体中的诱导释放抑制 50 % 时的浓度的测定值 (  $\mu$  M )。

表 1 喹啉二酮

| 化合物号 | $IC_{50}$ $\mu$ M |       |
|------|-------------------|-------|
|      | AMPA              | KA    |
| 1    | 1.76              | 4.68  |
| 2    | 2.35              | 6.72  |
| 3    | 0.128             | 3.48  |
| 4    | 3.922             | 17.05 |

另外，涉及抗惊厥活性和潜在的神经保护的体内 CNS 活性的初步指示是对 CF - 1 种鼠 ( 20 - 25g ) 的最大电休克试验，是通过以前描述的常规方法 ( Krall 等人，癫痫，1988；19：409 - 428 ) 用角膜电极来完成的。一般本发明化合物显示出  $ED_{50}$  值 < 50mg/kg。

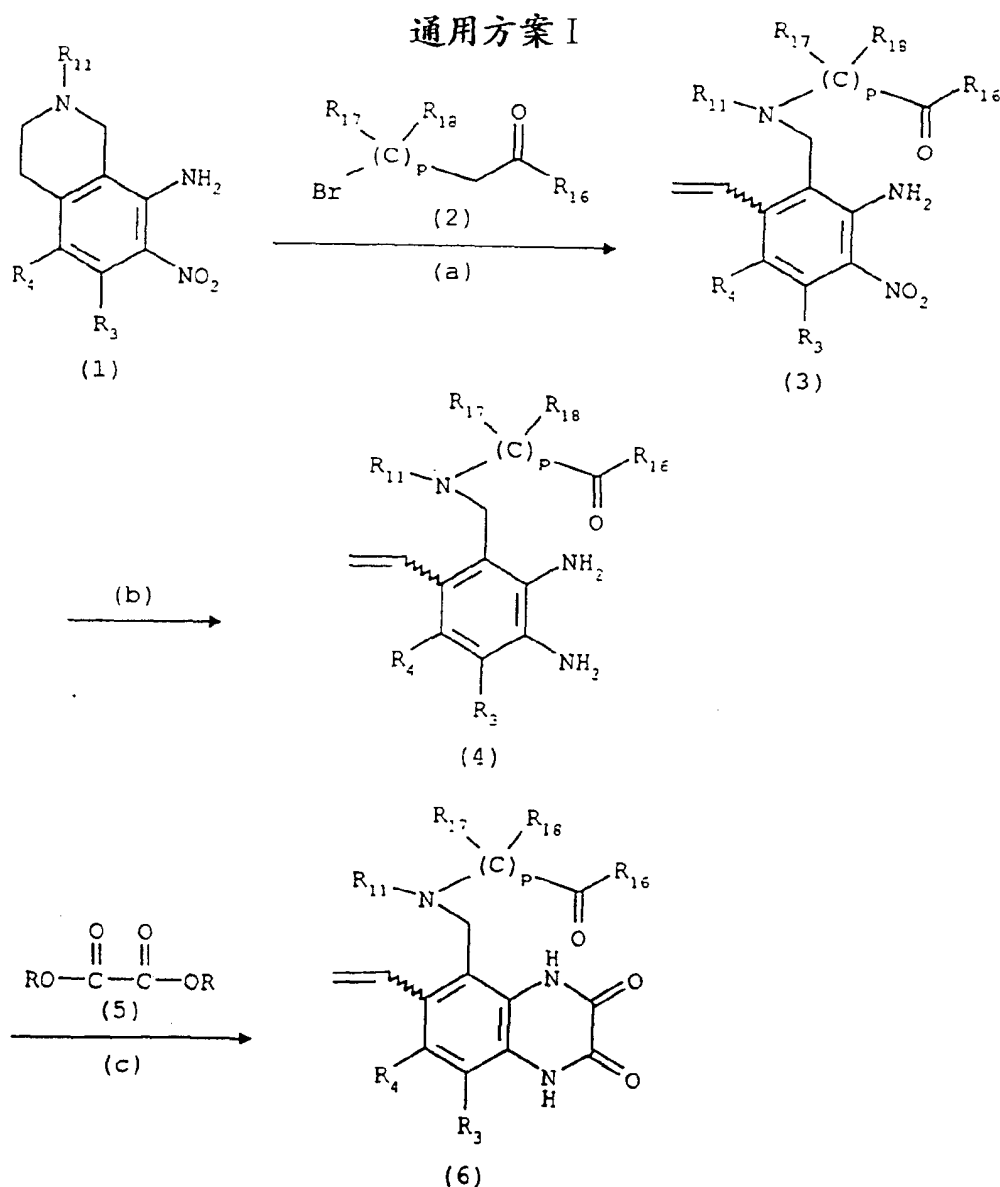
本发明化合物可以与常规的佐剂、载体、或稀释剂一起制成药物组合物形式或其单位剂量剂型，在这样的剂型中可以是固体如片剂或填充胶囊，或液体如溶液、悬液、乳液、酏剂或用这些填充的胶囊，所有用于口服，用于直肠给药的栓剂；或采用用于非肠道给药 ( 包括皮下 ) 的无菌注射溶液剂型。这样的药物组合物及其单位剂型可以包含常规比例的常规成分，有或没有其他的活性化合物或成分，且这种单位剂型可以含有任何合适的、有效量的、与预期的每日剂量匹配的活性成分。片剂中每片含有 10mg 活性成分，或更宽范围，0.1 - 100mg，并因此为合适的有代表性的单位剂型。

用于 PO 给药的药物组合物的固体形式和可注射溶液是优选的。

本发明化合物在与它们的生物活性相关的中枢神经系统疾病的治疗中

极为有用。在需要治疗、减缓或消除与本发明化合物的生物活性有关的病情时，也可将本发明化合物相应地给予某主体，包括人。尤其包括兴奋性氨基酸依赖性的精神病，兴奋性氨基酸依赖性的缺氧，兴奋性氨基酸依赖性的局部缺血，兴奋性氨基酸依赖性的帕金森神经机能障碍，兴奋性氨基酸依赖性的惊厥，以及兴奋性氨基酸依赖性的偏头痛。根据通常给药的精确模式、给药的剂型、给药所针对的适应症、涉及的主体、和所涉及主体的体重，以及负责治疗的医生或兽医的喜好和经验，合适的剂量是每天 0.1 - 1000mg，每天 10 - 50mg，尤其是每天 30 - 100mg。

下面的合成方案和实施例是对本发明的某些优选实施方案的阐述，而对本发明没有任何限制作用。

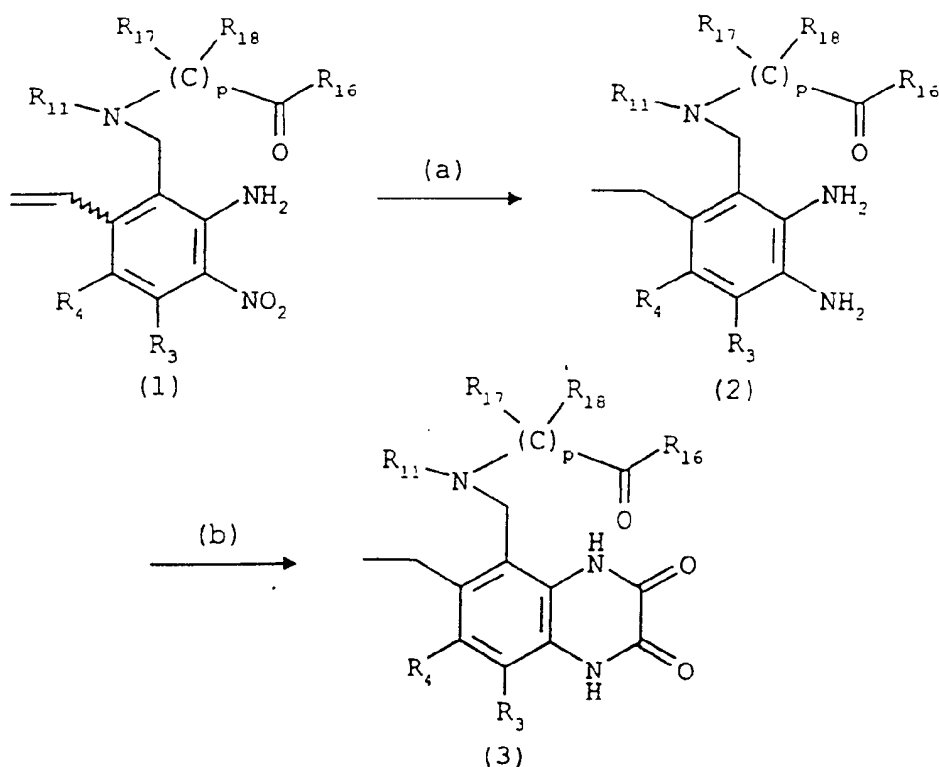


在上述方案 I 中, 步骤 (a) 涉及在无水碱如碳酸钾存在的条件下, 使式 (2) 描述的合适取代的溴代酸衍生物与式 (1) 描述的 5-溴代-2-甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-8-基胺在酮溶剂如丙酮、甲基乙基酮或甲基异丁酮中反应。将该悬浮液加热到溶剂的回流温度并用力搅拌直到 TLC ( $\text{SiO}_2$ , 石油醚: EtOAc, 1:1) 显示完成。减压蒸除溶剂并用水终止反应。产物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯萃取液用水洗涤并用  $\text{MgSO}_4$  干燥。产物利用柱色谱法精制 ( $\text{SiO}_2$ , 石油醚: EtOAc, 95:5-75:25)。

步骤 (b) 涉及式 (3) 描述的确基苯胺衍生物在催化剂如  $\text{R}_a \text{ Ni}$  的 THF 溶液存在的条件下经氢解作用 (氢气约 50 psi) 而有选择地还原。将催化剂滤除并蒸发滤液, 不必进一步精制即可用于步骤 (c)。

步骤 (c) 涉及式 (4) 描述的邻苯二胺衍生物与式 (5) 描述的适宜的草酸衍生物, 其中 R 为氢或烷基, 进行反应, 例如在酸性溶剂如 HCl 中在升高的温度优选约  $80^\circ\text{C}$  下。将该产物过滤并通过结晶精制。

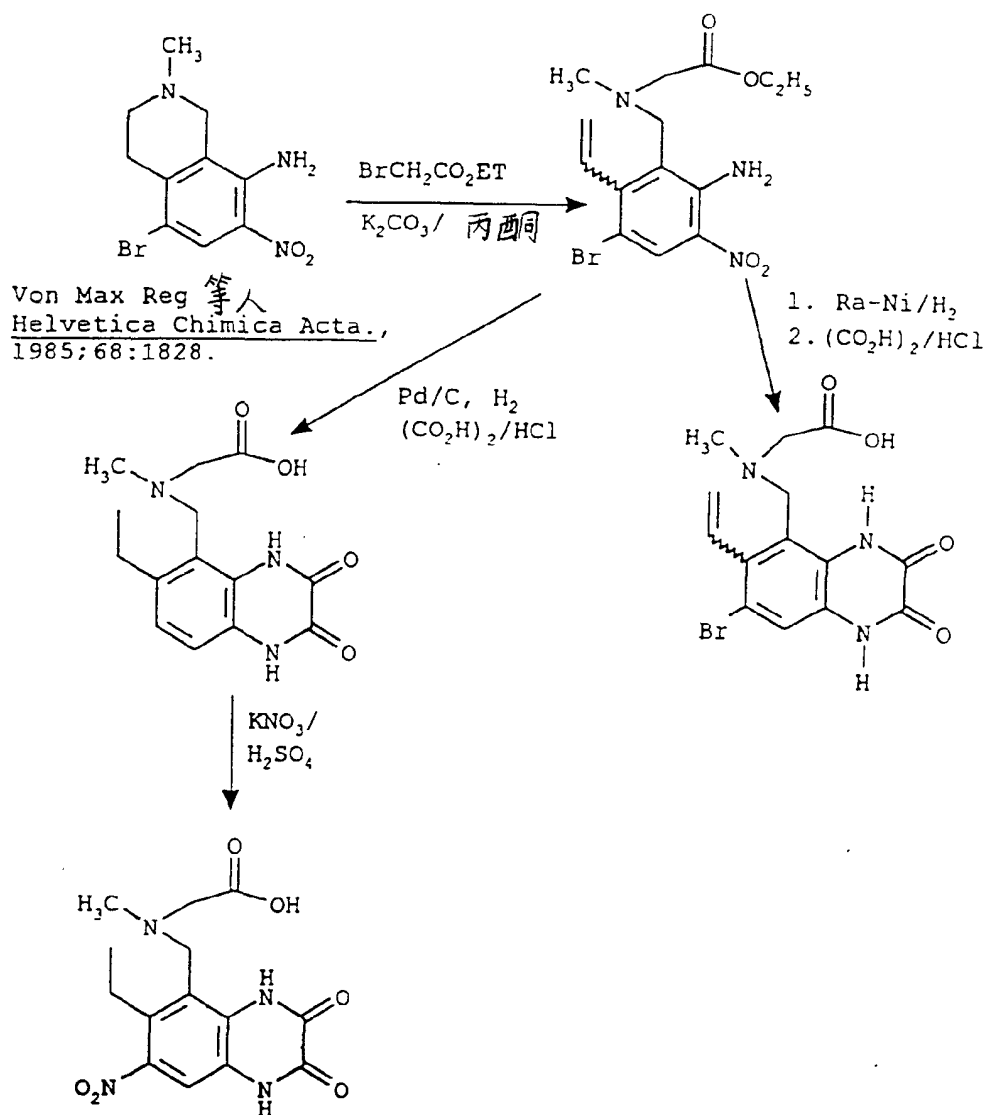
#### 方案 Ia



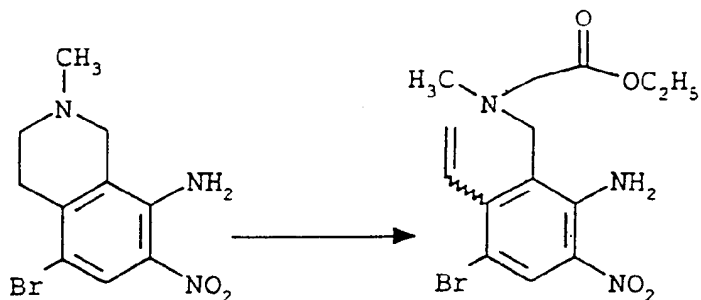
在上述方案 Ia 中, 步骤 (a) 涉及式 (1) 描述的确基苯胺衍生物在催化剂如 Ra Ni 在羟基化溶剂如甲醇中的溶液存在的条件下经氢解作用(氢气约 50 psi) 而有选择地还原。将催化剂滤除并蒸发母液, 式 (2) 所示的粗二胺不必另外精制即可用于下一步。

步骤 (b) 涉及式 (2) 描述的邻苯二胺衍生物与草酸衍生物如草酸二甲酯或氯草酸乙酯, 优选草酸二水合物, 在酸如盐酸存在的条件下, 在羟基化溶剂, 优选水中进行反应。从反应混合物中沉淀出固体从而得到终产物 (3)。

### 方案 1

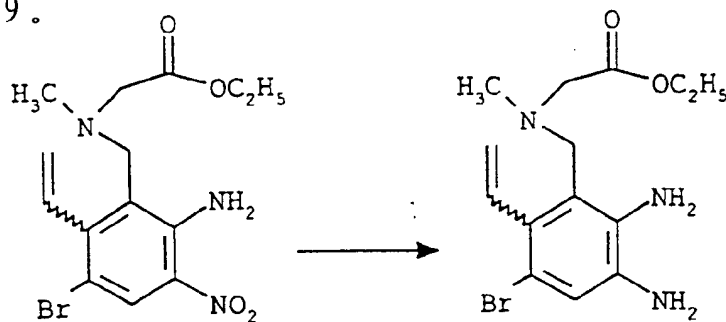


### 方案 1



〔(2-氨基-5-溴代-3-硝基-6-乙烯基-苄基)-甲基-氨基〕  
乙酸乙酯

向5-溴-2-甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-8-基胺(2.86g, 10mmol)和碳酸钾(2.76g, 20mmol)的丙酮(50ml)悬浮液中加入溴乙酸乙酯(1.67g, 10mmol)。该反应混合物边回流边搅拌直到TLC( $\text{SiO}_2$ , 石油醚:EtOAc, 1:1)显示完成。真空蒸发挥发性物质并向黄色残余物中加入水(150ml)。产物用EtOAc萃取( $2 \times 150\text{ml}$ )，EtOAc萃取液用水洗涤( $2 \times 50\text{ml}$ )并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。产物利用色谱法精制( $\text{SiO}_2$ , 石油醚:EtOAc, 95:5-75:25)。产率: 2.25g, 60%, mp 68-70 $^{\circ}\text{C}$ ; MS(CI):  $M+1=373$ 。  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_4$  的CHN计算值: C, 45.18; H, 4.87; N, 11.29。实测值: C, 45.46; H, 4.95; N, 10.99。

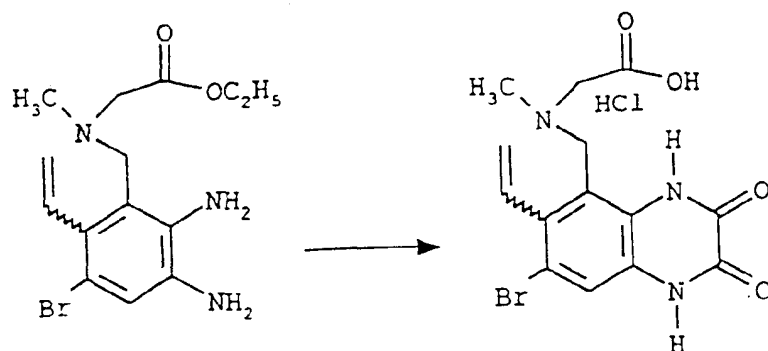


〔(2,3-二氨基-5-溴-6-乙烯基-苄基)-甲基-氨基〕  
乙酸乙酯

在帕尔仪器中, 将〔(2-氨基-5-溴代-3-硝基-6-乙烯基-苄基)-甲基-氨基〕乙酸乙酯(0.5g, 1.34mmol)和 $\text{Ra Ni}$ (0.5g)的THF(75ml)悬浮液氢化( $\text{H}_2$ , 50 psi)。将反应混合物过滤并蒸发滤液得到0.45g二胺, 不必精制即可进一步使用。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

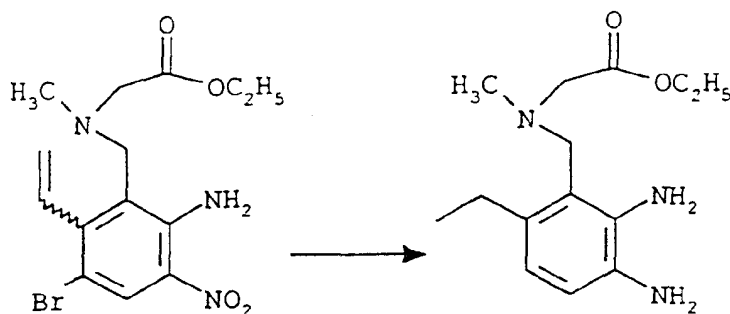
1.59 (t, 3H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.27 (s, 3H), 3.22 (s, 2H),  
3.79 (s, 2H), 4.03 (bs, 2H), 4.18 (q, 2H), 5.14 (dd,

1H,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 16$  Hz), 5.54 (dd, 1H,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 10$  Hz), 6.59 (m, 1H), 6.93 (s, 1H).



[(7-溴代-6-乙烯基-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹喔啉-5-基甲基)甲基氨基]乙酸盐酸盐

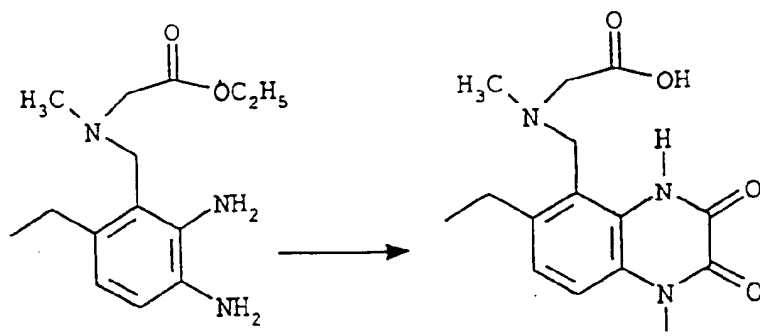
将[(2,3-二氨基-5-溴-6-乙烯基-苄基)-甲基-氨基]乙酸乙酯(0.45g)和草酸(0.327g, 2.6mmol)在HCl水溶液(2N)中的溶液加热到80℃。4小时后,将反应混合物冷却并用刮勺研制得到灰白色沉淀,将其过滤并干燥。从水:丙酮混合物中结晶。产率:0.162g, mp > 300℃。MS(CI):  $M + 1 = 368$ 。C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · HCl的CHN计算值: C, 41.56; H, 3.74; N, 10.38。实测值: C, 41.5; H, 3.87; N, 10.05。



[(2,3-二氨基-6-乙基-苄基)甲基-氨基]乙酸乙酯

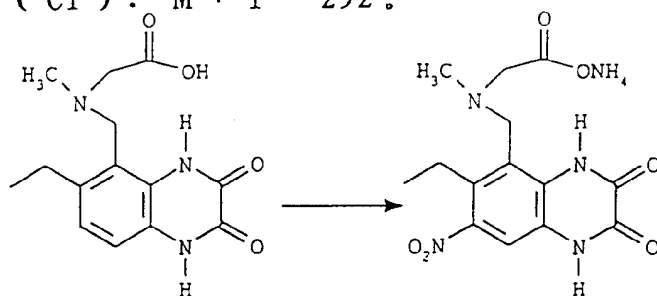
在帕尔仪器中,将[(2-氨基-5-溴代-3-硝基-6-乙烯基-苄基)-甲基-氨基]乙酸乙酯(0.5g, 1.34mmol)和KOAc(0.13g, 1.34mmol)的EtOH溶液经Pd/C(20%, 0.1g)氢化(H<sub>2</sub>, 50 psi)。将反应混合物过滤并在旋转蒸发器上蒸发该滤液得到半固体(0.42g),不必另外精制即可进一步使用。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.09 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz), 2.27 (s, 3H), 2.52 (q, 2H), 6.92 (s, 1H).



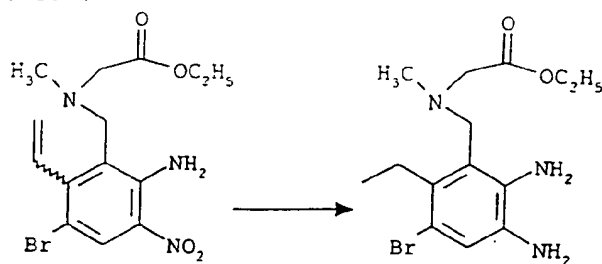
〔(6-乙基-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹喔啉-5-基甲基)甲基氨基〕乙酸

将〔(2,3-二氨基-6-乙基-苄基)-甲基-氨基〕乙酸乙酯 (0.42g) 和草酸二水合物 (0.327g, 2.6mmol) 在 HCl 水溶液 (2N, 20mL) 中的溶液加热到 90℃。将反应混合物搅拌 16 小时并冷却。分离浅黄色沉淀, 过滤并风干, 不必另外精制即可进一步使用。产率: 0.368g, 84%。MS (CI):  $M + 1 = 292$ 。



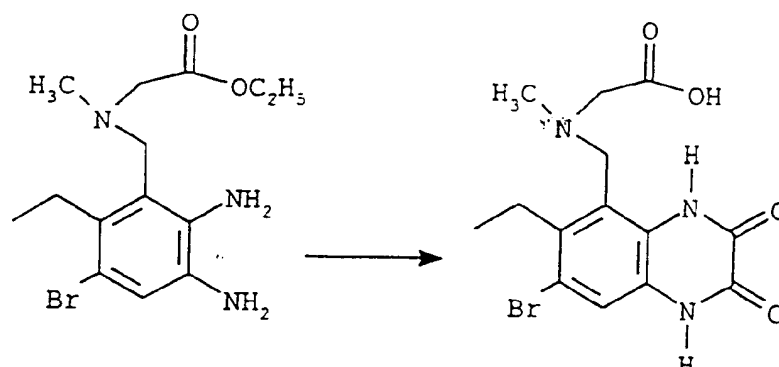
〔(6-乙基-7-硝基-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹喔啉-5-基甲基)甲基氨基〕乙酸铵盐

将〔(6-乙基-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹喔啉-5-基甲基)甲基氨基〕乙酸 (0.368g) 溶于浓硫酸 (5mL)。将该深色溶液冷却到 0℃ 并边搅拌边加入  $\text{KNO}_3$  (0.5g, 5mmol)。将该反应混合物加热至室温, 12 小时后用冰终止反应。将浅棕色残余物过滤, 母液用  $\text{NH}_3$  鼓泡碱化。得到浅绿色沉淀, 将其过滤并风干。产率: 0.100g, 25.4%, mp > 300℃。MS (CI):  $M + 1 = 337$ 。



〔(2,3-二氨基-5-溴代-6-乙基苄基)甲基氨基〕乙酸乙酯

在  $\text{Ra Ni}$  (0.2g) 存在下, 将〔(2-氨基-5-溴代-3-硝基-6-乙烯基-苄基)-甲基-氨基〕乙酸甲酯 (0.475g, 1.27mmol) 的  $\text{EtOH}$  (75mL) 溶液氢化 ( $\text{H}_2$ , 50 psi). 蒸发溶剂得到白色产物, 0.450g, 不必精制即可进一步使用。

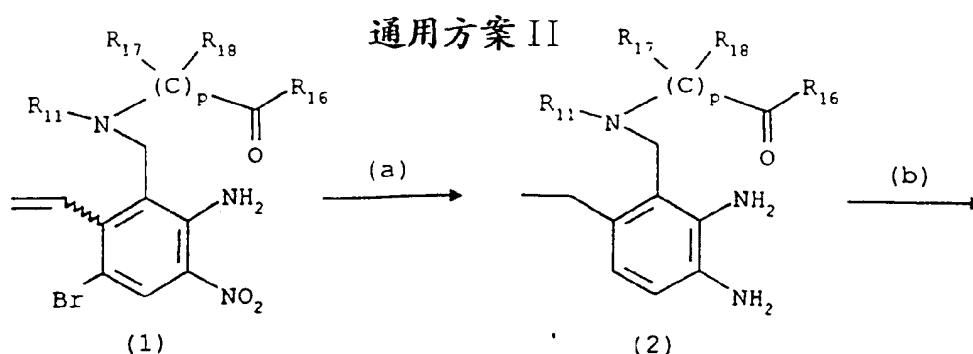


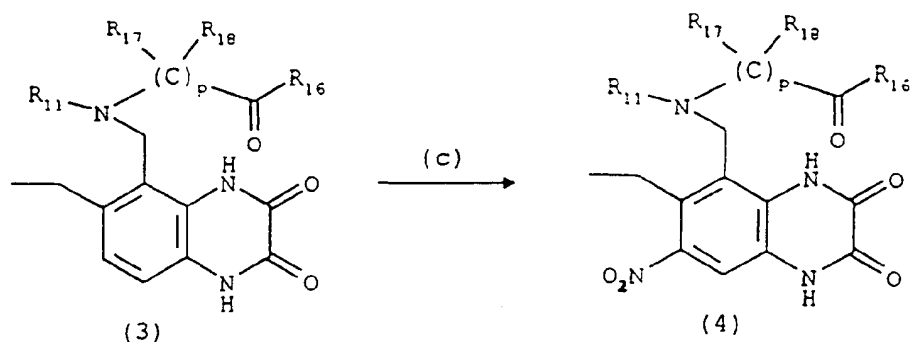
〔(7-溴代-6-乙基-2,3-二氧化-1,2,3,4-四氢-喹啉-5-基甲基)甲基氨基〕乙酸

边搅拌边向〔(2,3-二氨基-5-溴代-6-乙基苄基)甲基氨基〕乙酸乙酯 (0.450g) 的  $\text{HCl}$  (5N, 5mL) 溶液中加入草酸二水合物 (0.327g, 2.6mmol)。将该反应混合物加热到  $90^\circ\text{C}$ , 16 小时后再加入额外的草酸二水合物 (0.163g, 1.3mmol)。冷却 2 小时后, 将白色沉淀 (0.037g) 分离, 其为杂质。进一步冷却所分离的灰白色固体, 将其过滤并用水和甲醇洗涤并干燥。产率: 0.174g, 34%,  $\text{mp} > 245 - 248^\circ\text{C}$ 。

$\text{MS (CI): } \text{M}-\text{CO}_2\text{H}+1 = 326$

( $-\text{CO}_2\text{H}$ ).  $^1\text{H-NMR } \text{CDCl}_3$ : ( $\delta$  ppm) 1.15 (t, 3H,  $\text{J} = 8.5 \text{ Hz}$ ), 2.84 (s, 3H), 3.11 (q, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.71 (s, 2H,  $\text{D}_2\text{O}$ -exchanged), 7.56 (s, 1H)。



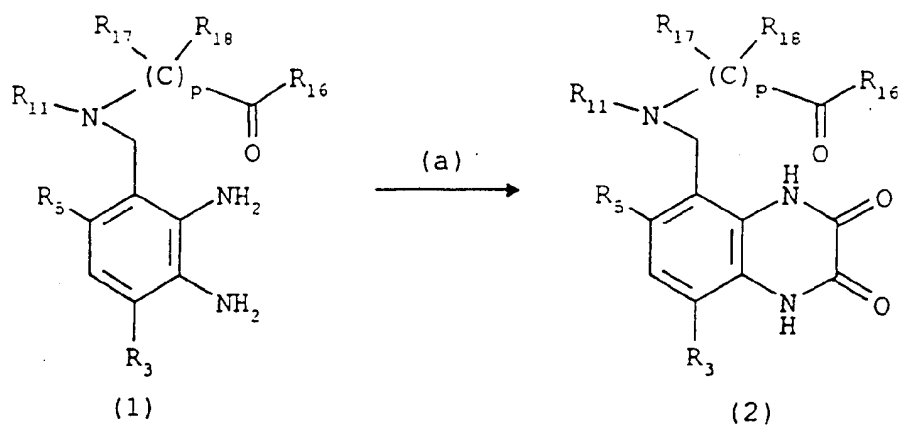


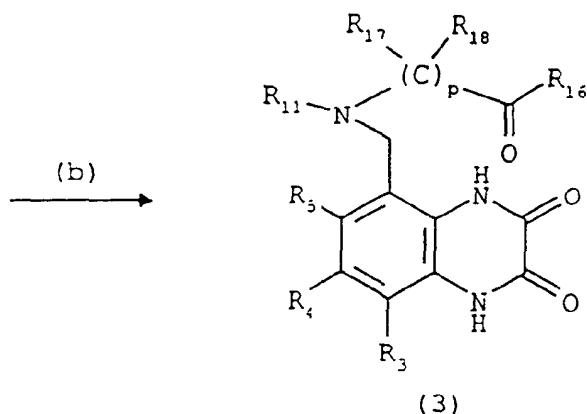
在上述方案 II 中, 步骤 (a) 涉及式 (1) 描述的确基苯胺衍生物在羟基化溶剂如乙醇的溶液中, 在催化剂 Pd/C 存在的条件下, 经氢解作用(氢气约 50 psi)而还原。将该反应物过滤, 滤液蒸发得到式 (2) 所示的粗邻苯二胺, 其不必另外精制即可进一步使用。

步骤 (b) 涉及式 (2) 所示的邻苯二胺衍生物与草酸衍生物, 优选草酸二水合物, 在酸如盐酸存在下, 在羟基化溶剂, 优选水的溶液中进行反应。将该反应混合物加热到约沸点温度, 优选 90 °C, 保持约 16 小时。冷却时产物 (3) 从反应混合物中沉淀, 过滤并风干。

步骤 (c) 涉及式 (3) 所示的喹喔啉 2,3 - 二酮衍生物与硝化剂, 优选硝酸钾, 在酸性溶剂如 TFA 或硫酸中, 在约 0 °C 下进行反应。将该反应混合物倒入冰水中并过滤。滤液用氨中和得到式 (4) 所示的预期产物。

### 方案 IIa

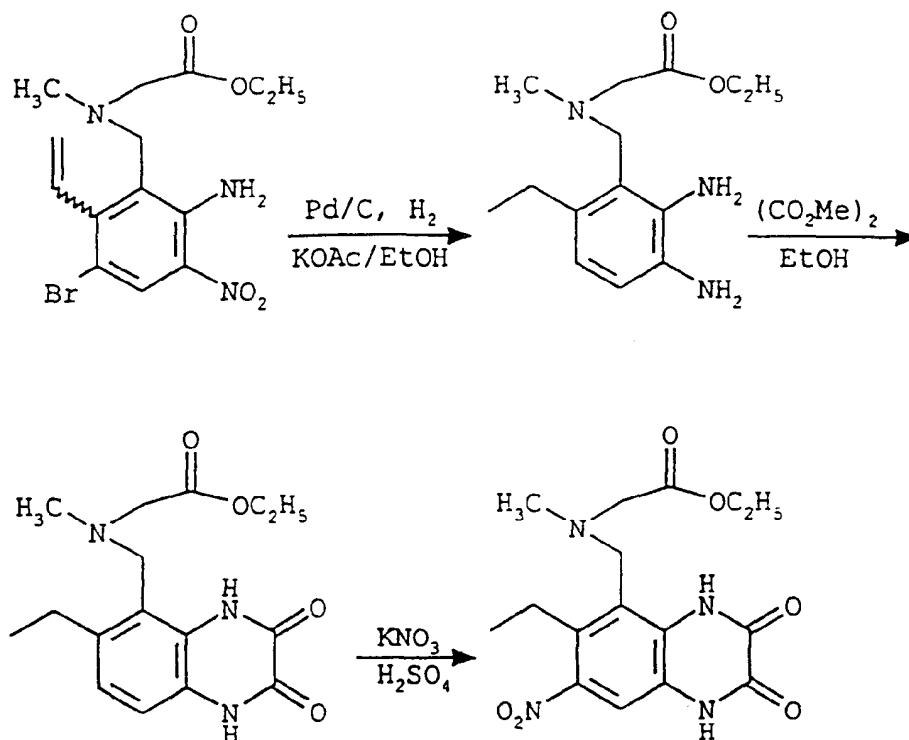


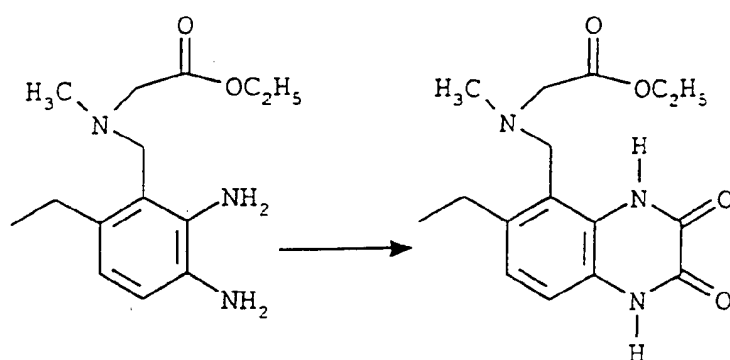


在上述方案 IIa 中, 步骤 (a) 涉及式 (1) 所示的邻苯二胺衍生物与  $\alpha$ -二羰基化合物, 优选草酸二甲酯在羟基化溶剂如甲醇中进行反应。该反应在高温下, 优选在回流温度下进行 4 - 20 小时, 优选 16 小时。通过反应混合物的部分蒸发分离出产物并过滤沉淀, 进一步利用结晶精制。

步骤 (b) 涉及方案 (2) 中所示的喹喔啉 2,3-二酮衍生物的亲电芳香取代, 优选在 0 °C 到室温下, 利用硝化混合物如硝酸钾/硫酸或  $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ , 优选用硝酸钾/硫酸进行硝化。反应混合物在室温下搅拌约 3 - 8 小时并倒在冰上。将分离出的固体过滤。如果没有分离出固体, 则用碱将滤液中和, 优选用氨, 从而得到产物。

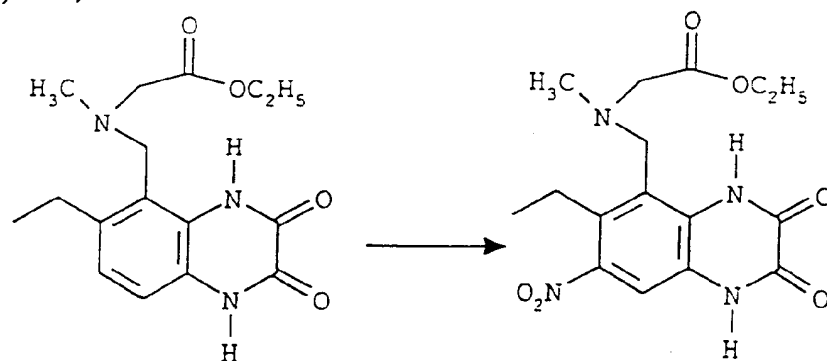
### 方案 2



方案 2

〔 ( 6 - 乙基 - 2,3 - 二氧代 - 1,2,3,4 - 四氢 - 喹喔啉 - 5 - 基甲基 ) 甲基氨基 〕 乙酸乙酯

将〔 ( 2,3 - 二氨基 - 6 - 乙基苄基 ) 甲基氨基 〕 乙酸乙酯 ( 0.57g, 1.9mmol ) 和草酸二甲酯 ( 0.472g, 4mmol ) 的 EtOH ( 5mL ) 溶液加热回流 16 小时。部分蒸发溶剂后, 将该反应混合物冷却, 得到浅黄色沉淀 0.828g。该产物利用柱色谱法精制 ( SiO<sub>2</sub>, 石油醚: EtOAc, 95 : 5 - 75 : 25 )。产率: 0.274g, 45 %。MS ( CI ): M + 1 = 320。C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的 CHN 计算值: C, 60.18; H, 6.63; N, 13.16。实测值: C, 59.87; H, 6.63; N, 12.74。

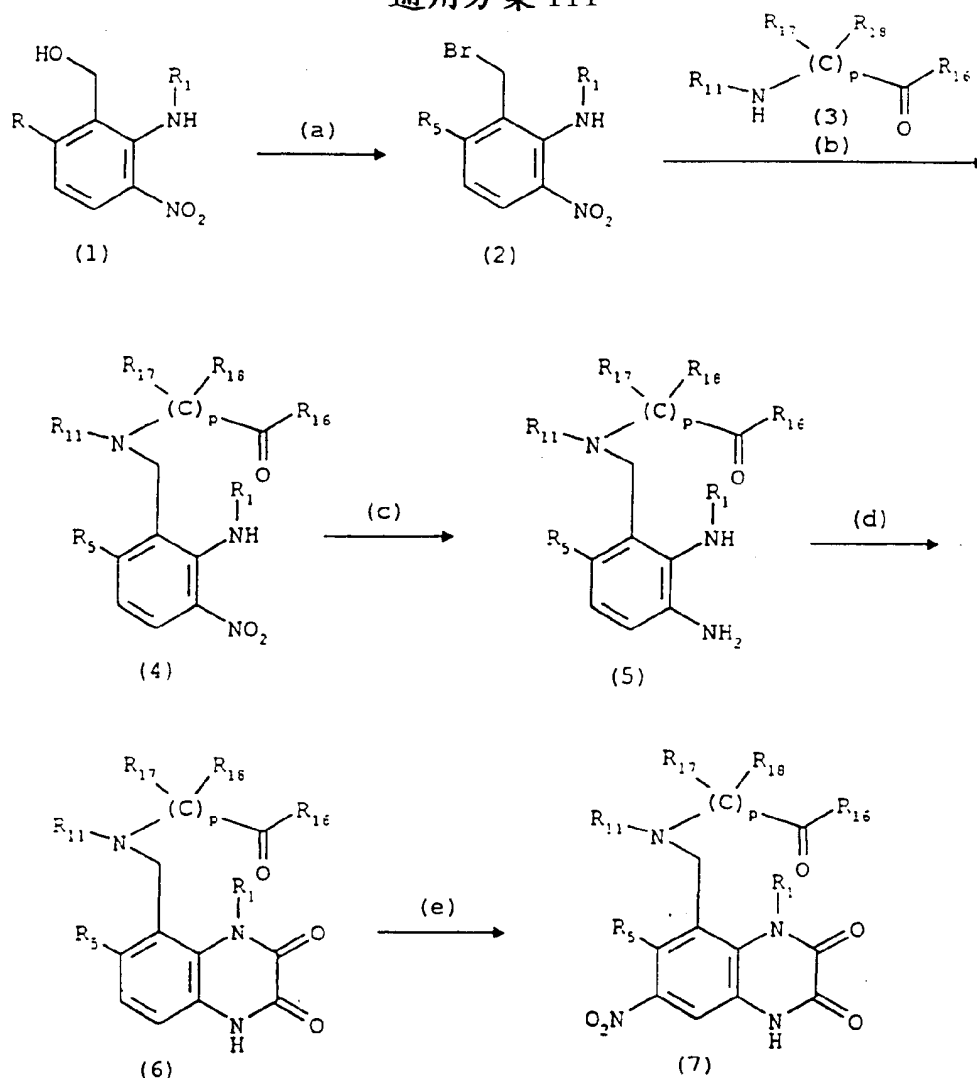


〔 ( 6 - 乙基 - 7 - 硝基 - 2,3 - 二氧代 - 1,2,3,4 - 四氢 - 喹喔啉 - 5 - 基甲基 ) 甲基氨基 〕 乙酸乙酯

在 0℃ 下, 边搅拌边向〔 ( 6 - 乙基 - 2,3 - 二氧代 - 1,2,3,4 - 四氢 - 喹喔啉 - 5 - 基甲基 ) 甲基氨基 〕 乙酸乙酯 ( 0.175g, 0.57mmol ) 的浓硫酸 ( 2mL ) 溶液中加入 KNO<sub>3</sub> ( 0.071g, 0.71mmol )。将反应混合物搅拌 16 小时并倒在冰上。将棕色沉淀过滤, 用水洗涤并干燥。产物利用柱色谱法精制 ( SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>: MeOH, 95 : 5 - 80 : 20 )。产率: 0.135g, 65 %, mp 110℃ ( 泡腾 ), 185℃。MS ( CI ): M + 1 = 365。C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

的 CHN 计算值: C, 52.74; H, 5.53; N, 15.38。实测值: C, 52.98; H, 5.48; N, 15.0。

### 通用方案 III



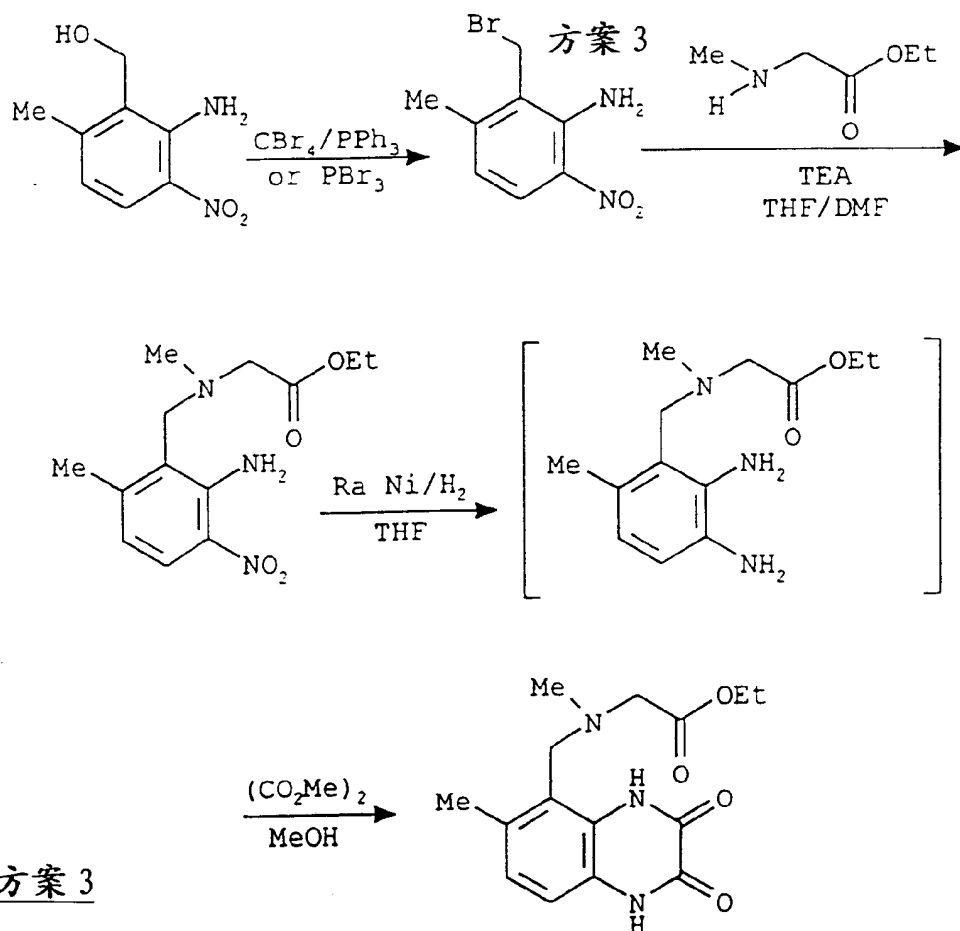
在上述方案 III 中, 步骤 (a) 涉及利用溴化剂如磷酰溴或四溴化碳三苯膦混合物, 在醚溶剂如二乙醚存在的条件下, 在 0 °C 到室温下将式 (1) 描述的苄醇衍生物溴化。蒸发反应物得到粗产物, 利用柱色谱法将其精制, 得到式 (2) 描述的预期的苄基溴。

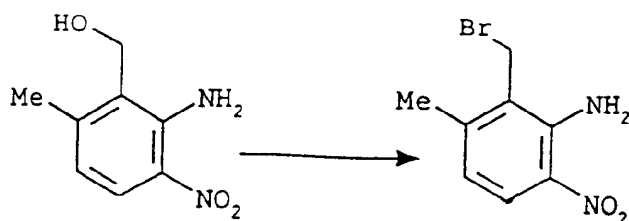
步骤 (b) 涉及苄基溴 (2) 与式 (3) 描述的氨基酸衍生物, 在碱如三乙胺存在下, 在溶剂混合物如 THF 和 DMF 中, 在室温下反应。反应物搅拌约 18 小时后蒸发干燥。产物用氯化溶剂如氯仿萃取并用水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。粗产物利用硅胶柱色谱法精制, 以溶剂的混合物如氯仿和甲醇洗脱。

步骤(c)涉及式(4)描述的确基苯胺衍生物的还原, 是利用  $\text{Ra Ni}$  作为催化剂, 在醚或羟基化溶剂, 优选四氢呋喃的溶液中, 经氢化作用(氢气约 50 psi)而实现的。将催化剂过滤除去, 滤液蒸发, 不必进一步精制即可用于步骤(d)。

步骤(d)涉及式(5)描述的邻苯二胺衍生物与草酸衍生物, 优选草酸二甲酯, 在羟基化溶剂, 优选甲醇中, 在回流温度下进行反应。减压蒸发该反应混合物, 得到的固体用甲醇研制并过滤。将产物(6)干燥并用于步骤(e)。

步骤(e)涉及在  $0 - 5^\circ\text{C}$  下, 式(6)描述的喹啉 2,3-二酮衍生物与硝化剂如硝酸钾, 在酸性溶剂如 TFA 或硫酸, 优选硫酸中进行反应。反应物搅拌约 8 小时后倒入冰水中。将该深色反应混合物过滤, 滤液用气态氨中和。将得到的产物(7)通过结晶或柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ), 以不同比例的  $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH}$  混合物洗脱来进行精制。

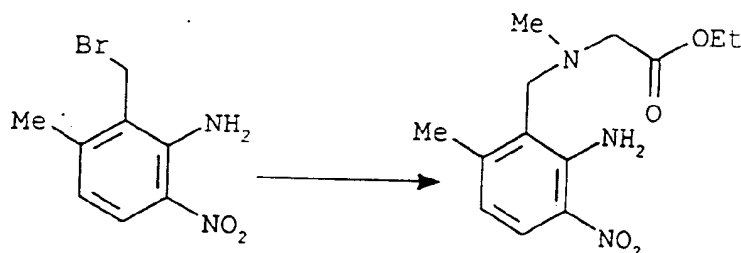




### 2-溴甲基-3-甲基-6-硝基苯胺

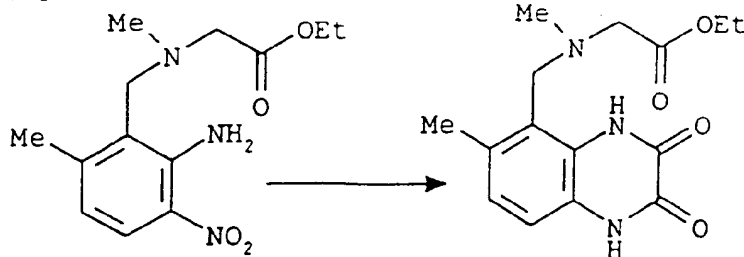
在氮气氛下,边搅拌边向  $\text{CBr}_4$  (2.18g, 6.6mmol) 和  $\text{PPh}_3$  (1.73g, 6.6mmol) 的无水乙醚 (100mL) 溶液中加入 (2-氨基-6-甲基-3-硝基苯基) 甲醇 (1.08g, 5.9mmol)。用 TLC ( $\text{SiO}_2$ , 石油醚: EtOAc, 1: 1) 监测后反应停止。将该反应混合物过滤并蒸发滤液。将深黄色残余物用色谱法纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 石油醚: EtOAc, 9: 1 - 8: 2)。黄色固体, 0.620g, 43%。H-NMR,

$\text{CDCl}_3$ : 2.38 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.45 (bs, 2H), 6.57 (d, 1H, 8.7 Hz), 8.03 (d, 1H, 8.7 Hz)。



### [(2-氨基-6-甲基-3-硝基-苄基)甲基氨基]乙酸乙酯

边搅拌边向肌氨酸乙酯盐酸盐 (0.765g, 5mmol) 的 DMF : THF (1 : 1, 10mL) 悬浮液中加入三乙胺 (1.01g, 10mmol)。15 分钟后, 再加入 2-溴甲基-3-甲基-6-硝基苯胺 (0.6g, 2.44mmol)。反应混合物在室温下搅拌 18 小时并蒸发干燥。产物用  $\text{CHCl}_3$  (100mL) 萃取, 用水洗涤并用  $\text{MgSO}_4$  干燥。蒸发溶剂得到油状物 (0.711g), 将其用色谱法纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 石油醚: EtOAc, 95: 5 - 80: 20)。桔黄色固体。产率: 0.530g, 77%。MS (CI):  $M + 1 = 282$ 。



〔(6-甲基-2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹喔啉-5-基甲基)甲基氨基〕乙酸乙酯

在帕尔仪器中, 将〔(2-氨基-6-甲基-3-硝基苄基)甲基氨基〕乙酸乙酯(0.49g)的 THF (75mL) 溶液经 Ra Ni (0.2g) 氢化 ( $H_2$ , 50psi)。将该反应混合物过滤, 深色固体(0.500g)用草酸二甲酯(0.295g, 2.5mmol)的 MeOH 溶液处理。将该反应混合物回流 16 小时并蒸发干燥。产物用  $CHCl_3$  (100mL) 萃取, 用水洗涤并干燥 ( $MgSO_4$ )。粗产物(0.689g)用色谱法精制 ( $SiO_2$ ,  $CHCl_3$ : MeOH, 100 - 95: 5) 得到黄色固体。产率: 0.38g, 62%。MS (CI):  $M + 1 = 306$ 。