

[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 95195396.6

[45]授权公告日 1999年11月17日

[11]授权公告号 CN 1046518C

[22]申请日 95.9.19 [24]颁证日 99.8.21

[21]申请号 95195396.6

[30]优先权

[32]94.9.30 [33]DE [31]P4434941.6

[32]95.2.6 [33]DE [31]19503825.8

[86]国际申请 PCT/EP95/03686 95.9.19

[87]国际公布 WO96/10572 德 96.4.11

[85]进入国家阶段日期 97.3.31

[73]专利权人 巴斯福股份公司

地址 联邦德国路德维希港

[72]发明人 H·J·特雷伯 W·鲁比什 B·贝尔

H·P·霍夫曼

[56]参考文献

WO9320077 1993.10.14 C07D487/04

审查员 陈真

[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 陈季壮

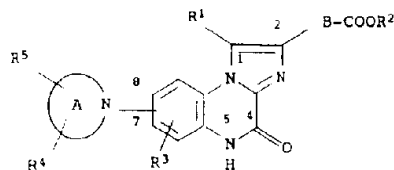
权利要求书 2 页 说明书 27 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新型的带杂环取代基的咪唑并啶啉酮及其制备方法和应用

[57]摘要

公开了下式的咪唑并啶啉酮及其制备方法

式中, R¹~R⁵、A 和 B 有说明书中的含义。新物质适用于控制各种疾病。

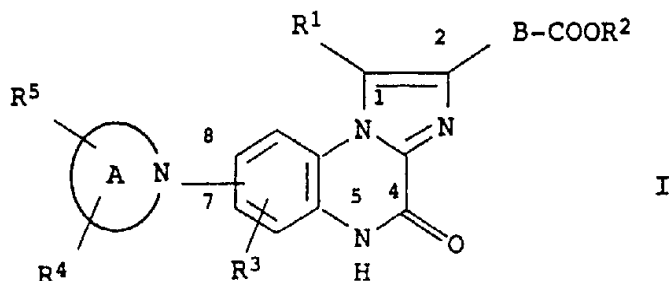


I

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种式 I 的咪唑并喹啉酮，以及它们的互变异构体和异构体以及生理上允许的盐，



式中， R^1 为氢、支链或直链 $C_1 \sim C_5$ 烷基或苯基、未取代的或被 1 或 2 个氯原子、1 个三氟甲基、1 个硝基或亚甲基二氧基取代的吡啶或噻吩基， R^2 为氢、 $C_1 \sim C_5$ 烷基或 $C_3 \sim C_8$ 二烷基氨基烷基， R^3 为氯或溴原子、三氟甲基、氰基或硝基，A 为未取代的或被 R^4 和 R^5 取代的五元杂环，它有 1 ~ 4 个氮原子或有 1 ~ 2 个氮原子和 1 个氧或硫原子，其中每一 R^4 和 R^5 可为相同的或不同的，为氢、 $C_1 \sim C_5$ 烷基、 $C_1 \sim C_5$ 羟乙基、苯基、氯原子、三氟甲基或硝基取代的苯基、或 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-C_1 \sim C_5$ 烷基、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^6\text{R}^7$ ($R^6=\text{H}$ 、 $C_1 \sim C_5$ 烷基， $R^7=\text{H}$ 、 $C_1 \sim C_5$ 烷基)、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8$ ($R^8=C_1 \sim C_5$ 烷基、苯基、未取代的或被氯原子或硝基或三氟甲基取代的苯基，或杂芳基) 或 $-\text{CH}_2\text{NHCONHR}^8$ 以及 B 为一个键或 $C_1 \sim C_5$ 亚烷基链

2. 权利要求 1 所要求的式 I 咪唑并喹啉酮用于生产控制神经变性疾病、中枢神经系统的神经中毒紊乱，特别是用于控制中风、脑和脊柱索创伤性损伤后，以及癫痫、焦虑状态和抑郁的药物的应用。

3. 一种口服、肠胃外或肠胃内给药的药物组合物，一次剂量为 0.1 ~ 100 毫克/千克体重，它除含有常规的药物辅助物质外还含有至少一种按权利要求 1 所述的咪唑并喹啉酮 I。

4. 一种静脉注射用药物组合物, 它除含有常规的药物辅助物质外还含有 0.001 ~ 10%(重量)至少一种按权利要求 1 所述的咪唑并喹喔啉酮 I。

新型的带杂环取代基的咪唑并 喹喔啉酮及其制备方法和应用

本发明涉及新型的带杂环取代基的咪唑并喹喔啉酮, 涉及其制备方法以及涉及它们用于控制各种疾病的应用。

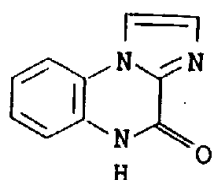
称为兴奋性氨基酸的物质, 特别是谷氨酸广泛存在于中枢神经系统中。这种兴奋性氨基酸作为谷氨酸受体的传递物质, 其中各种亚型是已知的。例如, 一种亚型称为特异激动剂 N—甲基—D—天冬氨酸 NMDA 受体。这种 NMDA 受体对于激动剂和拮抗剂有各种结合位。甘氨酸也可结合到 NMDA 受体上, 并调整天然激动剂谷氨酸的作用。在这一甘氨酸结合位的拮抗药因此可表现出对 NMDA 受体的拮抗剂作用; 并抑制这一受体的过度兴奋。

谷氨酸受体的其他亚型是 AMPA 受体和红藻氨酸受体, 它们以专一激动剂 2—氨基—3—羟基—5—甲基—4—异噁唑丙酸 (AMPA) 和红藻氨酸命名。这些受体的拮抗物与上述 NMDA 受体一样, 同样抑制过度兴奋。

在许多神经变性疾病或心理紊乱中出现谷氨酸含量升高, 并可能产生过度兴奋状态或中枢神经系统 (CNS) 中毒作用。

谷氨酸受体亚型的拮抗剂因此可用来治疗这些疾病。谷氨酸拮抗剂特别是包括 NMDA 拮抗剂及其抑扬调节剂 (如甘氨酸拮抗剂) 和 AMPA 拮抗剂所以适合于治疗神经变性疾病 (亨廷顿舞蹈病和帕金森病)、在低氧症、缺氧症或局部缺血后的神经中毒紊乱, 如中风后出现的, 或者作为镇癫药、抗抑郁药和抗焦虑药 (参见 *Arzneim. Forschung* 40 (1990) 511—514; *TIPS*, 11 (1990) 334—338 和未来的药物 14 (1989) 1059—1071)。

式 II 的许多咪唑并喹喔啉酮已被公开:



II

例如, DE—A3004750 和 DE—A3004751 公开了抗过敏作用的物质。此外, 在 US5166344 (= EP400583) 中, 已要求咪唑并噻啉酮作为磷酸二酯酶抑制剂用作心血管剂。

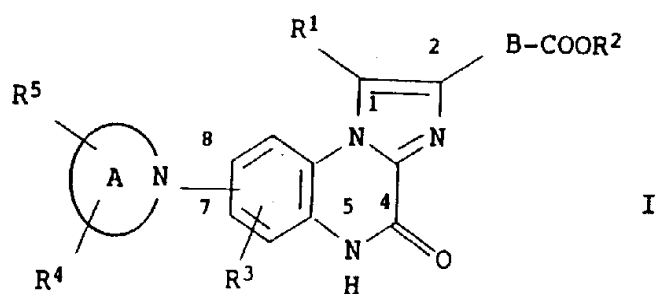
在 CNS 方面, US—A5182386 对咪唑并噻啉酮提出要求, 它们是 GABA 受体的拮抗剂或反激动剂, 可用于控制焦虑状态、睡眠紊乱、惊厥状态以及可用于提高记忆。

在许多出版物(如 EP374534 和 EP260467)中公开的谷氨酸拮抗剂主要是噻啉—2,3—二酮的衍生物。

例如, WO92/07847 涉及在苯型环中有杂环取代基的化合物。US5153196、US5196421 和 WO93/20077 涉及包括咪唑并噻啉酮在内的稠合杂环化合物。后者还公开了在环系的苯型部分用有 2—4 个氮原子的杂环化物取代。

但是, 所公开的作为谷氨酸拮抗剂的化合物在稠合咪唑环上只有烷基、三氟甲基或苯基取代基。现已发现, 在苯型部分中用杂环化物取代咪唑并噻啉酮以及在稠合咪唑环中的羧酸或其酯得到新型的谷氨酸拮抗剂。所以, 它们特别适合于治疗神经紊乱。

本发明涉及式 I 的新型咪唑并噻啉酮, 以及它们的互变异构体和异构体以及生理上允许的盐,



I

式中, R^1 为氢、支链或直链 $C_1 \sim C_5$ 烷基或苯基, 未取代的或被 1 或 2 个氟原子、1 个三氟甲基、1 个硝基或亚甲基二氧基取代的吡啶基或噻吩基; R^2 为氢、 $C_1 \sim C_5$ 烷基或 $C_3 \sim C_8$ 二烷基氨基烷基, R^3 为氟或溴原子、三氟甲基、氟基或硝基, A 为未取代的或被 R^4 和 R^5 取代的五元杂环, 它有 1~4 个氮原子或有 1~2 个氮原子和 1 个氧或硫原子, 其中每一 R^4 和 R^5 可为相同的或不同的, 为氢、 $C_1 \sim C_5$ 烷基、 $C_1 \sim C_5$ 羟乙基、苯基、氟原子、三氟甲基或硝基取代的苯基、或 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-C_1 \sim C_5$ 烷基、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^6\text{R}^7$ ($R^6 = \text{H}$ 、 $C_1 \sim C_5$ 烷基、 $R^7 = \text{H}$ 、 $C_1 \sim C_5$ 烷基)、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8$ ($R^8 = C_1 \sim C_5$ 烷基、苯基、未取代的或被氟原子或硝基或三氟甲基取代的苯基、或杂芳基) 或 $-\text{CH}_2\text{NHCONHR}^8$ 以及 B 为一个键或 $C_1 \sim C_5$ 亚烷基链。

优选的式 I 化合物是 R^1 为甲基、乙基或苯基的化合物。 R^2 优选为甲基或乙基, 或者氢原子。当 R^2 为氢时, 化合物是能与碱金属和碱土金属氢氧化物或有机含氮的碱形成盐的化合物。如果需要, 酸可通过如与氢氧化钠或三(羟甲基)甲胺生成盐的方法转变成水溶性形式。对于 R^3 来说, 优选的取代基是吸电子基团, 如 7 位的硝基或三氟甲基。

对于 A 来说, 优选的五元杂环是吡咯及其衍生物。优选的吡咯衍生物是 3-甲酰基吡咯、3-氨基吡咯的酰基衍生物(如苯甲酰基)或吡啶羧基衍生物, 或有芳胺基的衍生物, 以及特别强调苯甲酰基被硝基或 CF_3 基取代的。在有 2 个氮原子的五元环系中优选的是咪唑系及其衍生物, 还有苯并咪唑和吡唑, 有 3 个和 4 个氮原子的五元杂环的例子是 1, 2, 3-三唑、1, 2, 4-三唑及其衍生物, 以及四唑系。

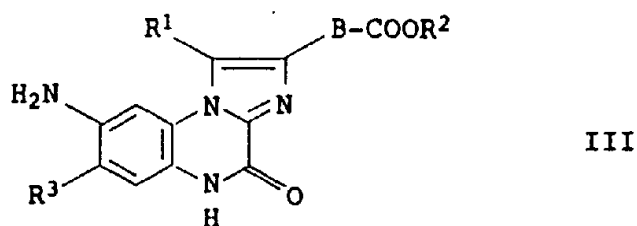
B 优选为一价键。

令人吃惊的是, 与以前公开的咪唑并喹啉酮相比, 有杂环取代基的本咪唑并喹啉酮有许多优点, 特别是有更高的活性。

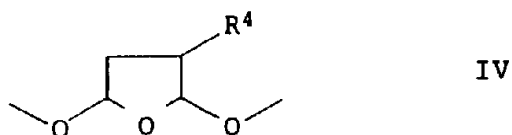
本发明的化合物可用许多种方法制备。

式 III 的 8-氨基咪唑并喹啉酮与 1, 4-二羰基化合物或琥珀

醛衍生物,或由它们得到的环状或无环缩醛,如式IV反应,生成吡咯,

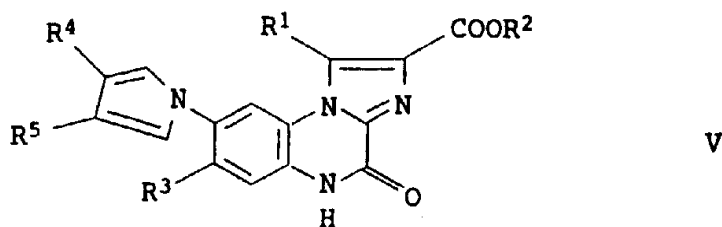


式中, R^1 、 R^3 和 B 有如上规定的含义, R^2 为烷基,



式IV的化合物可购得,或可用通常已知的操作方法制备。

转化成吡咯基化合物用常规的方法,优选在冰醋酸中,在 60~120°C 下进行,如在 C. Ferri, “有机合成反应”, Thieme Verlag 1978, 第 708 页及以下等描述的。本发明的吡咯基化合物 V 可用式 IV 适当取代的二酮或缩醛制备



用这一方法制备的吡咯化合物中的取代基 R^4 或 R^5 可用适合的方法变化,例如,醛基可还原成羟烷基或还原氨化成氨烷基。

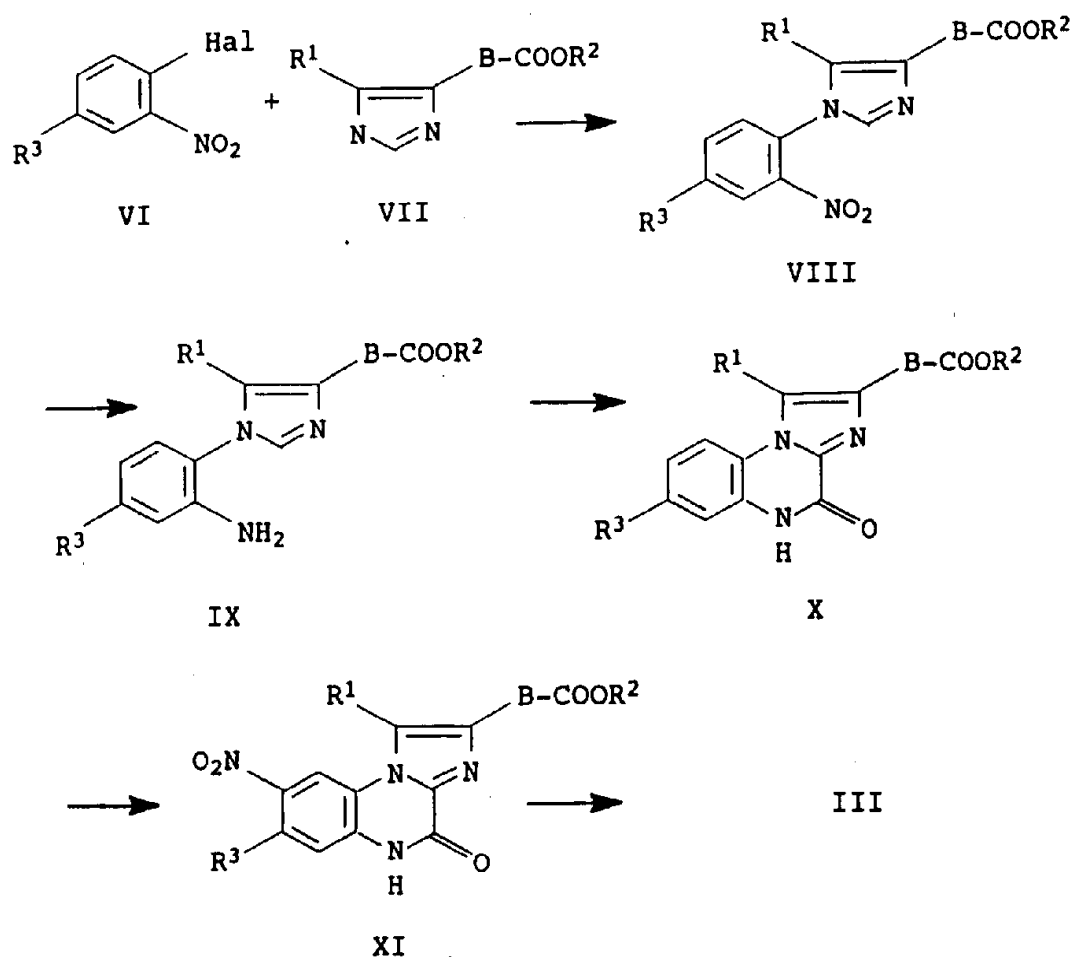
还原氨化通常在以下条件下进行: 5~80°C, 优选 10~30°C, 在

还原剂如氰基氢硼化钠或氢存在下,在加氢催化剂如钨/碳、铂/碳或阮内镍存在下,优选在极性有机溶剂如醇或二甲基甲酰胺中。

醛可用如在 R.C.Larock“综合的有机转化”,1989,VCH 出版社,第 838 页以下等描述的常规方法氧化成本发明的羧酸,氧化优选在溶剂如丙酮中,在 25℃ 下,用高锰酸钾进行。

式 VI 的起始化合物(其中 R³ 有上规含义,但不是硝基)可用类似 EP400583 中公开的方法制备,随后硝化和硝基还原,如反应图示 1 所示:

反应图示 1



在适合的溶剂如二甲基亚砷、二甲基甲酰胺或乙腈中,在 0~

140℃下,加入碱如碳酸钾,邻位卤素取代的硝基苯(VI)可与在N₁氮原子上未取代的咪唑VII反应是已知的。

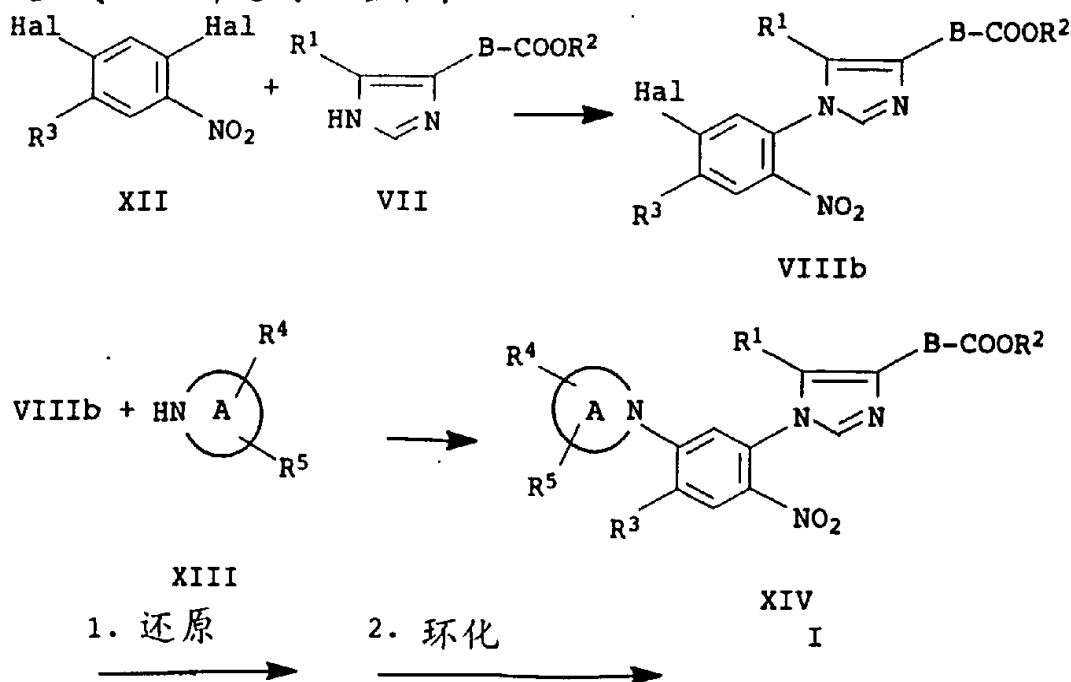
此外,卤素原子被4—取代的和4,5—二取代的咪唑取代通过对咪唑的最后在空间上受阻的氮原子的亲核攻击来进行,生成单一产物(VIII)也是已知的。

硝基化合物还原成苯胺衍生物IX可用常规方法进行,如用钨或镍催化剂或用二氯化锡催化加氢。式VI的邻—卤代硝基苯可购得或可用已知的方法制备。

环闭合生成咪唑并喹啉酮X在惰性的非质子传递溶剂中,在150~200℃下,用双活化的碳酸衍生物如光气、碳酸二苯酯或优选N,N'—羰基二咪唑进行。适合的溶剂是十氢萘、四氢萘,1,2—二氯苯或1,3—二甲基亚乙基脲或1,3—二甲基亚丙基脲。一种制备硝基化合物XI的方法包括用硝酸、硫酸/硝酸或硫酸/硝酸钾,在-10至20℃下使化合物X(R³为上述的,但不是硝基)硝化。

如上所述,硝基的还原得到适合于制备吡咯基化合物V的起始化合物III。

制备本发明物质的另一方法包括如以前所述首先有两个可交换卤素原子的硝基苯衍生物XII与咪唑衍生物VII反应,生成化合物VIIIb;然后与氮杂环化物XIII二次反应,生成化合物XIV;再进行硝基还原、环化生成如上所述的化合物:

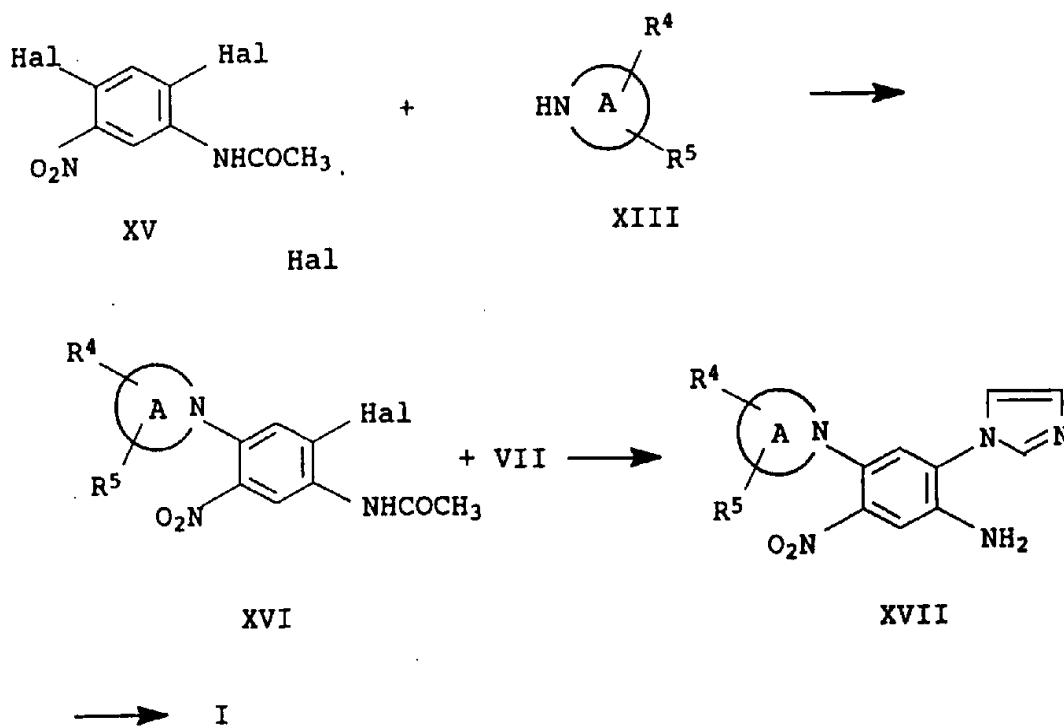


$R^1 \sim R^5$ 、A 和 B 有上述的含义。

特别优选的式 XIII 杂环化物是有可取代 NH 基的化合物，它们由氮杂环化物咪唑、吡唑、1,2,3—三唑、1,2,4—三唑和四唑得到。但是，适合的杂环化物还可含有另外的杂原子如氧原子或硫原子。

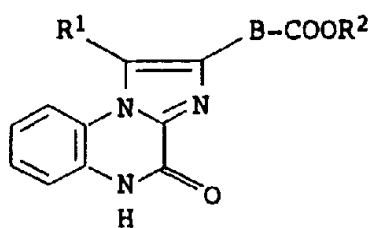
如果需要，该法也可用以下步骤进行：适合的有两个可交换卤素原子以及在最后环化的合适位置有被护氨基的硝基苯 XV 首先与所需的杂环化物 XIII 反应，然后与所需的咪唑衍生物 VII 反应，生成 XVI；除去氨基保护基后，得到 XVII；进行如前所述的环闭合：

反应图示 3

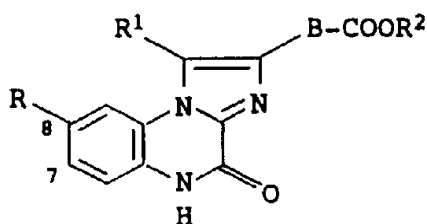


制备本发明化合物 I (其中 R³ 为硝基) 的另一方法包括化合物

XVIII 在 B 位 (XIX) 首先硝化, 然后还原成 XX

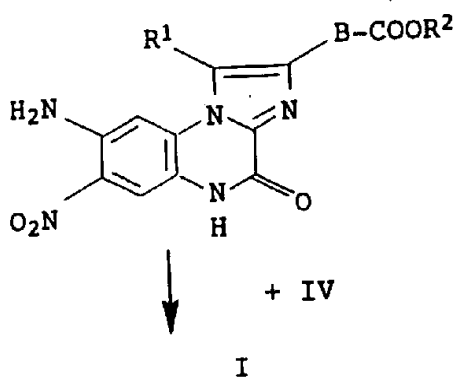


XVIII



R = NO₂ (XIX)
R = NH₂ (XX)

氨基的保护, 7 位重新硝化和释放邻-氨基硝基化合物 XX, 它们适合通过除去 2 保护基进一步与如咪喃衍生物 IV 反应。



XXI

式 I 的化合物, 其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、A 和 B 有上述含义, 可通过水解转化成式 I 的酸, 其中 R¹、R³、R⁴、R⁵、A 和 B 有上述的含义, 而 R² 为氢。

水解优选在碱性条件下,如在碱金属氢氧化物或碳酸氢钠存在下,在溶剂如水、低碳醇、四氢呋喃或其混合物中进行。如果需要,用这一方法制得的有机酸被转化成生理上允许的胺盐或金属盐。这特别是指碱金属如钠盐和钾盐、碱土金属如钙盐、其他金属如铝盐以及有机碱如吗啉、哌啶、单一、二—和三—乙醇胺或三(羟甲基)氨基甲烷的盐。

本发明的化合物是激动剂氨基酸谷氨酸的拮抗剂,特别是 NMDA 受体 AMPA 受体和红藻氨酸受体的甘氨酸结合位的拮抗剂。

它们适合在人体医学中作药剂,并可用于生产治疗神经变性疾病和中枢神经系统的神经中毒紊乱的药物以及用于生产解痉药、镇痉药、抗焦虑药和抗抑郁药。

化合物 I 的药理学活性在从鼠小脑分离的膜上进行了研究。为此该膜在有放射性标记物质³H—2—氨基—3—羟基—5—甲基—4—异噁唑丙酸(³H—AMPA)、[³H]—甘氨酸和[³H]—红藻氨酸的本发明化合物存在下培养,它们分别专一结合到 AMPA、NMDA 和红藻氨酸受体上。在这一培养后,用闪烁计数测量的放射性用来确定所述放射性受体配体结合到膜受体上的程度。本发明化合物对相关受体的亲合性由本发明化合物这一结合的浓度有关的替换来计算。离解常数 K_1 (作为亲合性的量度)用统计分析系统(SAS)的迭代非线性回归分析来确定,类似于 P.J.Munson 和 D.Rodbard 的配位程序(分析生物化学,107(1980)220,配体:配体结合体系表征的通用计算法)。

进行以下体外试验:

1. ³H—2—氨基—3—羟基—5—甲基—4—异噁唑丙酸(³H—AMPA)结合

为了制备膜材料,将新取的大鼠小脑用 15 倍体积的缓冲溶液 A (由 30mM α, α, α —三(羟甲基)甲胺盐酸(TRIS—HCl)和 0.5mM 乙二胺四乙酸(EDTA)组成,PH 7.4)用 Ultra—Turax[®]均质化。将悬浮液在 48000 转/分下离心分离 20 分钟。除去上层清液后,除含在沉积物中的含蛋白质的膜材料用在缓冲溶液 A 中悬浮的方法洗涤 3

次,然后每次在 48000 转/分下离心分离 20 分钟。然后将膜材料悬浮在 15 倍体积的缓冲溶液 A 中,在 37℃ 下培养 30 分钟。然后用离心分离洗涤蛋白质材料 2 次,悬浮和在 -70℃ 贮存一直到使用。

对于结合分析,将蛋白质材料在 37℃ 下解冻,在 48000 转/分下离心分离 2 次(每次 20 分钟),随后悬浮在缓冲溶液 B 中,缓冲溶液 B 由 50mM TRIS—HCl、0.1M 硫氰酸钾和 2.5mM 氯化钙组成,pH 值 7.1。随后,将 0.25 毫克膜材料、0.1 微居里 ^3H —AMPA(60 居里/毫摩尔)和化合物 I 溶于 1 毫升缓冲溶液 B 中,在冰中培养 60 分钟。将经培养的溶液通过 CF/B 过滤器(来自 Whatman 公司)过滤,它先用 0.5% 聚亚乙基亚胺处理至少 2 小时。然后用 5 毫升冷缓冲溶液 B 洗涤膜残留物,使结合的 ^3H —AMPA 与游离的 ^3H —AMPA 彼此分离。用闪烁计数法测量在膜材料中结合 ^3H —AMPA 的放射性后,用替换曲线的回归分析来确定 K_I 。

2. [^3H]—甘氨酸结合

为了制备用于 ^3H —甘氨酸结合分析用的膜;将新取的大鼠海马在 10 倍体积的制备缓冲溶液(50mM TRIS—HCl, 10mM EDTA)中用 Potter 均质器均质化。均匀液在 48000 转/分下离心分离 20 分钟。除去上层清液,通过再悬浮和在 48000 转/分下(每次 20 分钟)离心分离的方法洗涤小球中含的膜 2 次。将再悬浮的膜在液氮中冷冻并在 37℃ 下再融化。在另一洗涤步骤后,将膜悬浮液在振荡水浴中 37℃ 下培养 15 分钟。在另外 4 次洗涤步骤(每一情况中 48000 转/分离心分离 20 分钟并再悬浮在制备的缓冲溶液中)后,将膜贮存在 -70℃ 下一直到再使用。

将冷冻的膜在 37℃ 下融化,并用 48000 转/分下离心分离洗涤 2 次(每次 20 分钟),然后再悬浮在结合的缓冲溶液中(50mM TRIS—HCl, pH 7.4; 10mM MgCl_2)。培养混合物含 0.25 毫克蛋白质(膜)、25nM ^3H —甘氨酸(16 居里/毫摩尔)和在总计 0.5 毫升结合的缓冲溶液中的试验物质。加入 1mM 甘氨酸测定非特异性结合。在 4℃ 下培养 60 分钟后,通过 GF/B 过滤器过滤使结合的和游离的配体彼此分离,然后用约 5 毫升冰冷却的结合缓冲溶液洗涤。用液体闪烁

计数法测定过滤器上残留的放射性。用迭代非线性拟合程序或根据 Cheng 和 Prusoff 方程由替换曲线计算出离解常数。

3. [³H]—红藻氨酸的结合

为了制备用于 [³H]红藻氨酸结合分析的膜,将新取的大鼠小脑在 15 倍体积的制备缓冲溶液(30mM TRIS—HCl, pH 7.4, 0.5mM EDTA)中,用 Ultra—Turrax[®] 均质化。将均匀液在 48000 转/分下离心分离 20 分钟。除去上层清液,通过再悬浮在制备的缓冲溶液中并在 48000 转/分下离心分离的方法洗涤 3 次(每次 20 分钟)含在小球中的膜。第三次洗涤步骤后,在 37℃ 下培养膜。然后通过离心分离和再悬浮的方法将膜洗涤 2 次,并贮存在—70℃ 下一直到再使用。

将冷冻的膜在 37℃ 下解冻,悬浮在结合的缓冲溶液(50mM TRIS—HCl, pH 7.4)中,在 48000 转/分下离心分离 20 分钟。将存在于小球中的膜再悬浮在结合的缓冲溶液中。培养混合物含有 0.25 毫克蛋白质(膜)、0.058 微居里 [³H]—红藻氨酸(58 居里/毫摩尔)和在总计 1 毫升结合缓冲溶液中的试验物质。在 0.1mM 谷氨酸存在下测定非特异性结合。在冰上培养 60 分钟后,通过 CF/B 过滤器过滤的方法使结合的和游离的配体彼此分离,随后用 5 毫升冰冷却的结合缓冲溶液洗涤。CF/B 过滤器预先用 0.5% 聚亚乙基胺至少处理 2 小时。用非线性拟合程序或根据 Cheng 和 Prusoff 方程分析替换曲线和计算离解常数。

新型化合物很好地进行这些分析。

本发明的药物组合物除常规的药物辅助物质外还含有在治疗上有效数量的化合物 I。这些药物以常规的浓缩物形式存在,对于局部外用来说,例如可以粉剂和软膏存在。通常,这些物质的用量为 0.0001~1%(重量),优选 0.001~0.1%(重量)。

对于内用来说,制剂从单一剂量给药。在单一剂量中,每 1 千克体重给药 0.1~100 毫克。该组合物每天可以 1 次或多次剂量给药,取决于疾病性质和严重程度。

本发明的药物组合物除含有该物质外还含有常规适用于所需的给药方式的赋形剂和稀释剂。可用于局部外用的药物辅助物质例如

是乙醇、异丙醇、乙氧基化的蓖麻油、乙氧基化的氢化蓖麻油、聚丙烯酸、聚乙二醇、聚乙二醇硬脂酸酯、乙氧基化脂肪醇、液体石蜡、凡士林和羊毛脂。适合于内用的例子是内酯、聚乙二醇、乙醇、淀粉、滑石和聚乙烯基吡咯烷酮。

此外，抗氧化剂(如生育酚和丁基化的羟基苯甲醚)，香料添加剂、稳定剂、乳化剂和润滑剂也可存在。

除了本发明的物质外，在组合物中存在的物质以及用于生产药物组合物的物质在每种情况下都是毒理学上可接受的并与上述物质相容的。药物组合物用常规的方法生产，例如将该物质与常规的赋形剂和稀释剂混合。

该药物组合物可用各种方法给药，如口服、肠胃外、皮下、肠胃内和局部服用。因此，可能的形式是片剂、乳剂、浸剂和注射溶液、糊剂、软膏、凝胶、乳油、洗剂、粉末和喷剂。

实施例 1

4,5—二氢—1—甲基—8—(1—吡咯基)—7—三氟甲基—4—氧代咪唑并[1,2-a]喹啉—2—羧酸乙酯

a. 1—(2—硝基—4—三氟甲基苯基)—4—乙酯基—5—甲基咪唑

将 10.45 克 (0.05 摩尔) 2—氟—4—三氟甲基硝基苯、7.7 克 (0.05 摩尔) 4(5)—乙酯基—5(4)—甲基咪唑和 13.8 克碳酸钾于 100 毫升乙腈中的混合物回流 4 小时。

将 1000 毫升水加到冷却的反应混合物中，用 250 毫升二氯甲烷萃取混合物，用硫酸镁干燥二氯甲烷相。蒸发干燥的溶液，用乙醚研制使残留物晶化。

产量: 11.4 克 (理论值的 66%)，熔点: 142—144°C

b. 1—(2—氨基—4—三氟甲基苯基)—4—乙酯基—5—甲基咪唑

用 2 克钯/碳催化剂 (10% Pd)，在 100 毫升乙醇中，在常压、常温下使 11.6 克 (0.034 摩尔) 上述化合物 a 加氢。氢增量停止后，从溶液中除去催化剂，然后在减压下蒸发，用少量乙醚使残留物晶化。

产量:9.8克(理论值的93%),熔点:189~190℃。

c.4,5—二氢—1—甲基—7—三氟甲基—4—氧代咪唑并[1,2—
a]喹啉—2—羧酸乙酯

在搅拌下,将上述7.3克(0.0233摩尔)化合物b和4.2克(0.0259摩尔)N,N'—羰基二咪唑于100毫升1,2—二氯苯中煮沸2.5小时。冷却后,用吸滤过滤出固体,用丙酮/乙醚洗涤。

产量:5.1克(理论值的64.5%),熔点:270~271℃。

d.4.5—二氢—1—甲基—8—硝基—7—三氟甲基—4—氧代咪唑并[1,2—
a]喹啉—2—羧酸乙酯

用50毫升浓硫酸和50毫升硝酸($d=1.50$)的混合物,在室温下使5.0克(0.015摩尔)上述化合物c硝化72小时,然后在60℃硝化1小时。将混合物冷却,然后倒入冰中,用吸滤法过滤出产物并用水洗涤。

产量:3.9克(理论值的70%),熔点:284—286℃。

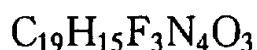
e.8—氨基—4,5—二氢—1—甲基—7—三氟甲基—4—氧代咪唑并[1,2—
a]喹啉—2—羧酸乙酯

将12克(0.031摩尔)上述化合物d溶于200毫升沸腾的冰醋酸中,随后在15分钟内将15克铁粉分份加入。30分钟后,用吸滤法过滤出沉淀,并用乙酸、水和甲醇洗涤。

产量:10克(理论值的91%),熔点:300℃。

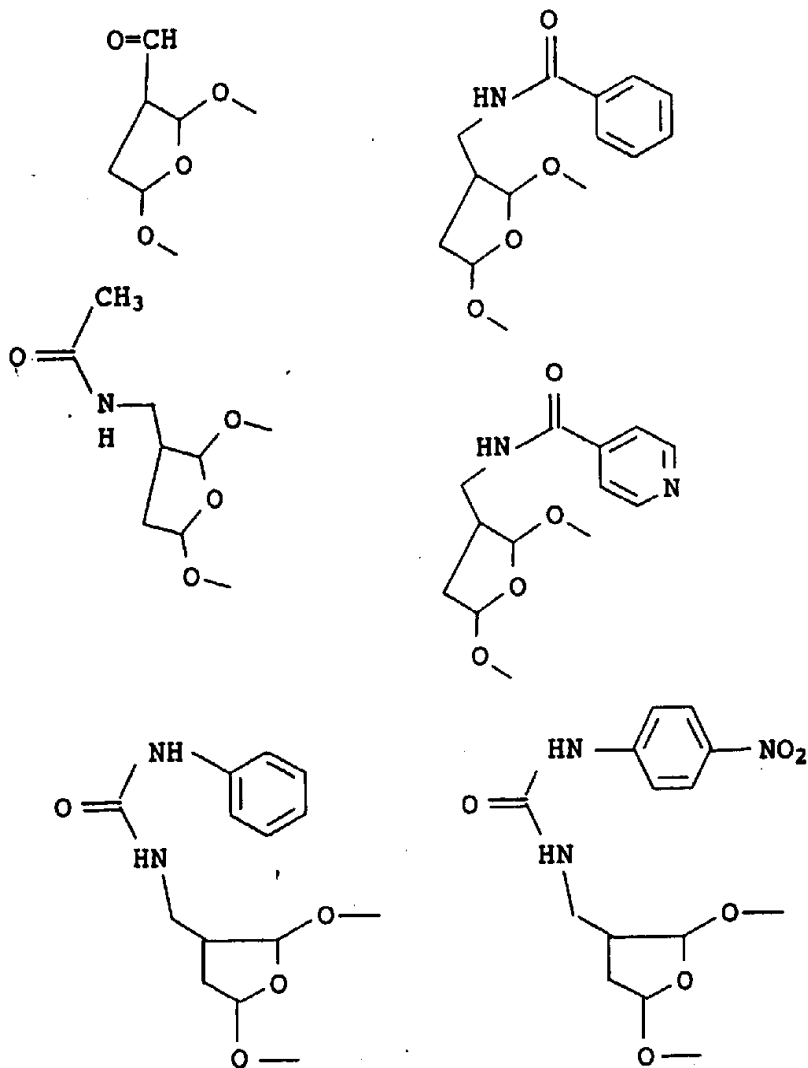
f.将1.5克(0.0042摩尔)上述化合物e吸收在30毫升冰醋酸中,加入1.12克(0.085摩尔)2,5—二甲氧基四氢呋喃,在预热的油浴中将混合物迅速加热到沸点,一直到制得溶液。5分钟后将混合物迅速冷却,用吸滤法过滤出沉淀,并用乙酸和乙醚洗涤。

产量:0.75克(理论值的44%),熔点:290~295℃。

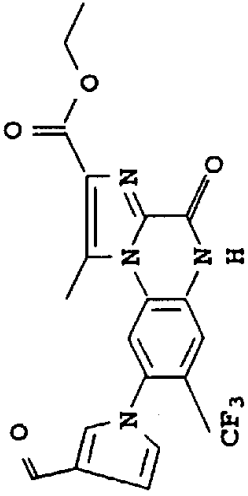
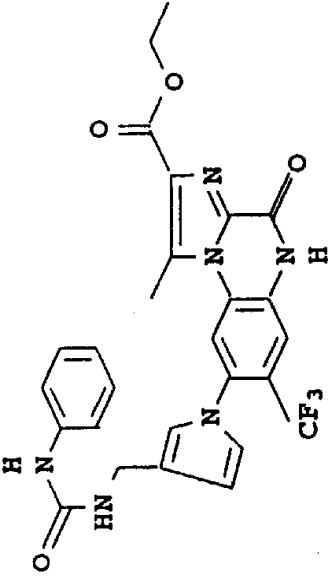


按1f方法,用3位取代的2,5—二甲氧基四氢呋喃衍生物制备另外一些化合物。

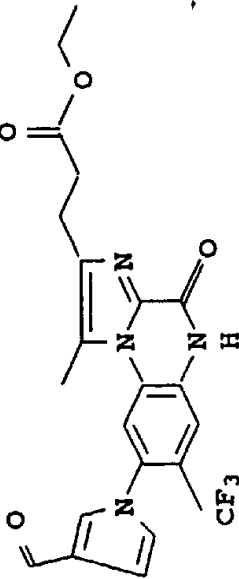
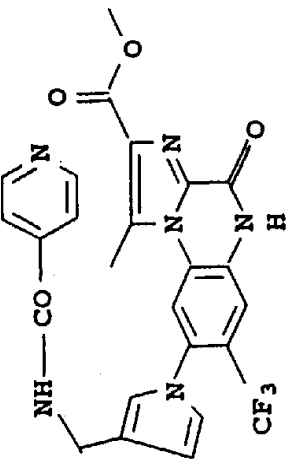
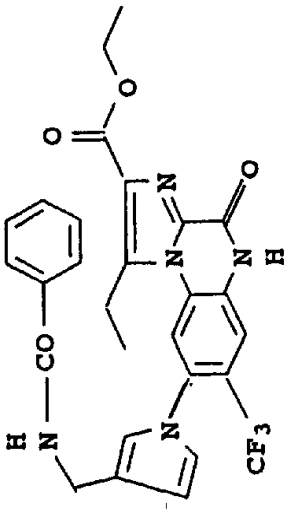
2,5—二甲氧基四氢呋喃衍生物:



由它制得的化合物列入表 I :

实施例	结构式	分子式	熔点
2		C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₄	292 - 296°C
3		C ₂₇ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₄	>300°C

实施例	结构式	分子式	熔点
4		$C_{27}H_{23}F_3N_7O_6$	225 - 230°C
5		$C_{22}H_{20}F_3N_5O_4$	198 - 200°C

实施例	结构式	分子式	熔点
6		C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄	235 - 239°C
7		C ₂₆ H ₂₁ F ₃ N ₆ O ₄	268 - 270°C
8		C ₂₇ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₄	230 - 231°C

实施例 9

4,5—二氢—8—(2,5—二甲基—1—吡咯基)—1—甲基—7—三氟甲基—4—氧代咪唑并[1,2—*a*]喹啉—2—羧酸乙酯

将 1.0 克(0.0028 摩尔)实施例 1e 的化合物与 2 克乙酰丙酮化物一起在 25 毫升乙酸中煮沸,在 5 分钟后得到溶液。再加热 10 分钟后,将混合物冷却,用吸滤法过滤出沉淀,用乙醚洗涤,在减压下干燥。

产量:0.9 克(理论值的 75%),熔点 $>300^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$

实施例 10

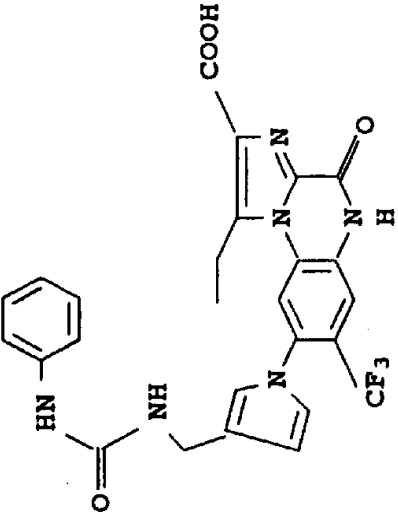
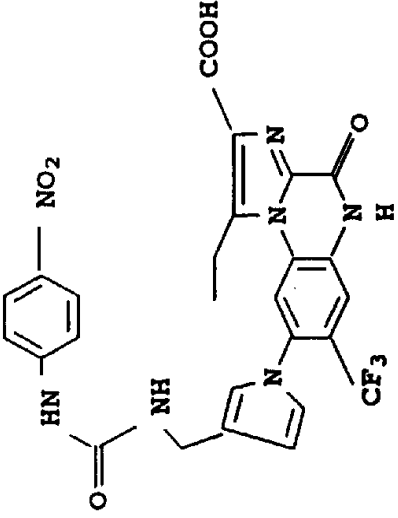
4,5—二氢—1—甲基—8—(1—吡咯基)—7—三氟甲基—4—氧代咪唑并[1,2—*a*]喹啉—2—羧酸

通过在 80°C 下短时加热,将 0.5 克实施例 1f 中制备的酯溶于 1 克 LiOH 于 50 毫升水中的溶液中。几小时后,用乙酸将混合物酸化到 pH 值 5,用吸滤法过滤出沉淀,在减压下干燥。

产量:0.4 克(理论值的 86%),熔点 $>300^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$

用类似的方法,由实施例 2—9 的醚制得以下的化合物:

实施例	结构式	分子式	熔点
11		C ₁₈ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₄	>300°C
12		C ₂₅ H ₁₉ F ₃ N ₆ O ₄	>300°C

实例例	结构式	分子式	熔点
13		C ₂₆ H ₂₁ F ₃ N ₆ O ₄	>300°C
14		C ₂₆ H ₂₀ F ₃ N ₇ O ₆	290 - 295°C

实施例	结构式	分子式	熔点
15		C ₂₅ H ₁₈ F ₃ N ₇ O ₆	>300°C
16		C ₂₅ H ₁₉ F ₃ N ₆ O ₄	>300°C

实例例	结构式	分子式	熔点
17		$C_{19}H_{15}F_3N_4O_3$	> 300°C
18		$C_{20}H_{15}F_3N_4O_4$	> 300°C
19		$C_{25}H_{18}F_3N_5O_4$	298 - 300°C

20. 4, 5—二氢—8—(1—咪唑基)—1—甲基—7—三氟甲基—4—氧代咪唑并[1, 2—*a*]喹啉—2—羧酸

a. 1—(5—氟—2—硝基—4—三氟甲基苯基)—4—乙酯基—5—甲基咪唑

按实施例 1a, 由 2, 4—二氟—5—硝基苯并三氟化物和 4(5)—乙酯基—5(4)甲基咪唑制备。

熔点: 118—119°C, $C_{14}H_{11}ClF_3N_3O_4$

b. 4—(4—乙酯基—5—甲基—1—咪唑基)—2—(1—咪唑基)—5—硝基苯并三氟化物

将 5 克(0.013 摩尔)实施例 1a 中制得的产物和 1.8 克(0.026 摩尔)咪唑于 100 毫升乙腈中的溶液回流 120 小时。然后蒸出溶剂, 用乙酸乙酯和水处理残留物, 分离出溶剂相, 用水洗一次以上, 干燥和蒸发。用二异丙醚于四氢呋喃中的 99:1 混合物研制残留物后使产物晶化。

熔点: 160~162°C, $C_{17}H_{14}F_3N_5O_4$

c. 2—(4—乙酯基—5—甲基—1—咪唑基)—4—(1—咪唑基)—5—三氟甲基苯胺

将 3.5 克实施例 1b 的产物于 50 毫升乙酸中的溶液加热煮沸, 然后将 5.6 克铁粉分份加入。20 分钟后, 用吸滤法过滤混合物, 在减压下蒸发溶液, 加入水, 用乙酸乙酯萃取混合物 2 次。然后用碳酸钠洗涤萃取物, 一直到不含酸为止, 将溶液干燥和蒸发, 用乙醚蒸煮残留物。

产量: 1.8 克(理论值的 55%), 熔点: 265~266°C。

d. 最终产物的制备

将 0.7 克(0.002 摩尔)20c 得到的化合物和 0.5 克 1.1'—羰基二咪唑于 50 毫升 1, 2—二氟苯中的溶液回流 2 小时, 冷却后用吸滤法过滤出制得的沉淀, 用热的甲醇/异丙醇混合物洗涤。

得到以下结果, 产量 0.2 克(理论值的 25%), 熔点 265~270°C, $C_{18}H_{14}F_3N_5O_3$ 。

用类似的方法, 由不同的起始化合物得到以下化合物:

21.4,5—二氢—1—甲基—8—(2—甲基—1—咪唑基)—7—三
氟甲基—4—氧代咪唑并[1,2-a]喹喔啉—2—羧酸乙酯

熔点 $>300^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$

22.4,5—二氢—1—甲基—8—(1,2,4—三唑—1—基)—7—三
氟甲基—4—氧代咪唑并[1,2-a]喹喔啉—2—羧酸乙酯

熔点 $291-293^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$

用氢氧化锂如在实施例 10 中一样水解,由实施例 19—21 的化
合物制得以下化合物:

23.4,5—二氢—8—(1—咪唑基)—1—甲基—7—三氟甲基—
4—氧代咪唑并[1,2-a]喹喔啉—2—羧酸

熔点 $291-293^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$

24.4,5—二氢—1—甲基—8—(2—甲基—1—咪唑基)—7—三
氟甲基—4—氧代咪唑并[1,2-a]喹喔啉—2—羧酸

熔点 $>300^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$

25.4,5—二氢—1—甲基—8—(1,2,4—三唑—1—基)—7—三
氟甲基—4—氧代咪唑并[1,2-a]喹喔啉—2—羧酸

熔点 $>300^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$

26.4,5—二氢—1—乙基—8—(1—咪唑基)—7—三氟甲基—
4—氧代咪唑并[1,2-a]喹喔啉—2—羧酸

熔点 $>300^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$

27.4,5—二氢—8—(3—甲酰基—1—吡咯基)—1—甲基—7—
硝基—4—氧代咪唑并[1,2-a]喹喔啉—2—羧酸乙酯

a. 原料的制备

通过 2—氟硝基苯与 4(5)乙酯基—5(4)甲基—咪唑反应,随后
加氢和与 N,N'—羰基二咪唑环闭合来制备 4,5—二氢—1—甲基—
4—氧代咪唑并[1,2-a]喹喔啉—2—羧酸乙酯。

b.4,5—二氢—1—甲基—8—硝基—4—氧代咪唑并[1,2-a]喹
喔啉—2—羧酸乙酯

在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 、搅拌下,将 25 克(0.09 摩尔)上述在 a)中描述的物质
份份加到 300 毫升 100%浓度的硝酸中。15 分钟以后,将混合物倒

入冰中,用吸滤法过滤,用丙酮处理残留物,得到产物晶体。

产量:26克(理论值的82%),熔点 $>300^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$

c. 4,5-二氢-8-乙酰氨基-1-甲基-4-氧代咪唑并[1,2-a]喹啉-2-羧酸乙酯

上述b)中的化合物在煮沸的乙酸中用铁粉还原。

产量:理论值的66%,熔点 $>300^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$

d. 4,5-二氢-8-乙酰氨基-1-甲基-7-硝基-4-氧代咪唑并[1,2-a]喹啉-2-羧酸乙酯

在 20°C 下,将1克上述d)中的化合物分份加入25毫升100%浓度的硝酸中,随后搅拌5分钟进行硝化。

产量:0.8克(理论值的70%),熔点 $>300^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_6$

e. 4,5-二氢-8-氨基-1-甲基-7-硝基-4-氧代咪唑并[1,2-a]喹啉-2-羧酸乙酯

通过洗将化合物加热到 70°C ,然后缓慢冷却到室温的方法,用盐酸选择性水解上述化合物d)。

产量:1.4克(理论值的35%),熔点 $>300^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_5$

f. 最终产物的制备

如在实施例1f中那样,将1.0克(0.003摩尔)e)中得到的化合物与1.0克2,5-二甲氧基-3-甲酰基四氢嘧啶在煮沸的冰醋酸中反应。

产量:0.3克(理论值的24%),熔点 $220\sim 225^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_6$

28. 4,5-二氢-1-甲基-8-(2-甲基-1-咪唑基)-7-硝基-4-氧代咪唑并[1,2-a]喹啉-2-羧酸乙酯

a. 5-乙酰氨基-4-氟-2-(2-甲基-1-咪唑基)硝基苯

通过在 50°C 下搅拌72小时,使3克(0.0138摩尔)5-乙酰氨基-2,4-二氟-1-硝基苯与1.1克(0.0135摩尔)2-甲基咪唑和5克碳酸钾反应。为了处理,用吸滤法过滤反应混合物,在减压下蒸发,用柱色谱法(硅胶,二氯甲烷+5%甲醇)纯化。

产量:1.0克(理论值的26%),熔点 $209\sim 210^{\circ}\text{C}$ (从异丙醇中), $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_3$

b. 5-氨基-2-(2-甲基-1-咪唑基)-4-(4-乙酯基-5-甲基-1-咪唑基)硝基苯

在 100 毫升二甲基甲酰胺中, 在 120℃ 下搅拌 2 小时, 使 6.0 克 (0.022 摩尔) a) 所述的化合物与 3.4 克 (0.022 摩尔) 4(5)-乙酯基-5(4)-甲基咪唑和 6 克碳酸钾反应。为了处理, 用吸滤法过滤混合物, 在减压下蒸发溶液, 加水, 用二氯甲烷萃取混合物。将干燥和蒸发后得到的残留物从异丙醇中结晶 (产量 3.5 克, 为理论值的 39%), 然后在 60℃ 下与 100 毫升盐酸搅拌 4 小时, 为了处理, 在减压下用蒸馏法基本上除去盐酸, 在 0℃ 下用稀氨水中和产物, 用二氯甲烷萃取。用柱色谱法纯化残留物。

产量: 1 克

c. 通过在 160~170℃ 搅拌 2 小时, 使 1.0 克 b) 所述的化合物与于 50 毫升 1,2-二氯苯中的 0.6 克 N,N'-羰基二咪唑反应。冷却到 50℃ 后, 倾倒入溶液, 用热丙酮处理残留物, 用吸滤法过滤。蒸发滤液得到 0.1 克所需的化合物。

熔点 265~270℃, $C_{18}H_{16}N_6O_5$

29.4, 5-二氢-1-甲基-8-(1-咪唑基)-7-硝基-4-氧代咪唑并[1,2-a]喹啉-2-羧酸乙酯

a. 5-氨基-4-氟-2-(1-咪唑基)硝基苯

在 0℃ 下将 12 克 (0.068 摩尔) 5-氨基-2,4-二氟硝基苯缓慢加到 4.7 克咪唑 (0.069 摩尔) 和 2.1 克氢氧化钠 (80% 油中; 0.07 摩尔) 的溶液中, 然后在这一温度下搅拌数小时。用水稀释混合物, 用二氯甲烷萃取几次。干燥和蒸发后, 残留物从异丙醇中重结晶。

产量: 7.1 克 (理论值的 45%), 熔点 211~212℃。

b. 5-氨基-2-(1-咪唑基)-4-(4-乙酯基-5-甲基-1-咪唑基)硝基苯

用于 30 毫升二甲基甲酰胺中的 0.82 克氢氧化钠 (80% 油中; 0.027 摩尔) 预处理 4.2 克 (0.027 摩尔) 4(5)-乙酯基-5(4)-甲基咪唑 1 小时, 然后加入 6.1 克 (0.027 摩尔) 上述 a) 中的化合物, 并将混合物搅拌过夜。在处理以前将混合物在 50℃ 下加热 1 小时。为

了处理,加入水,然后加入3毫升乙酸,用乙酸乙酯萃取混合物,随后干燥和蒸发。用乙醚/异丙醇(95+5)处理后,得到化合物晶体。

产量:4.2克(理论值的42%),熔点213~215℃

c. 最终产物的制备

将1.0克b)中描述的化合物按实施例28c反应,得到的本实施例的化合物产量为0.3克(理论值的24%)。

熔点328~330℃, $C_{18}H_{13}N_5O_6$

实施例28和29的化合物如在实施例10中描述的用氢氧化锂水解,得到以下化合物:

30.4, 5—二氢—1—甲基—8—(1—咪唑基)—7—硝基—4—氧代咪唑并[1,2—*a*]喹喔啉—2—羧酸

熔点>300℃, $C_{15}H_{10}N_6O_5$

31.4, 5—二氢—1—甲基—8(2—甲基—1—咪唑)—7—硝基—4—氧代咪唑并[1,2—*a*]喹喔啉—2—羧酸

熔点>300℃, $C_{16}H_{12}N_6O_5$

32.4, 5—二氢—8—(3—甲酰基—1—吡咯基)—1—甲基—7—硝基—4—氧代咪唑并[1,2—*a*]喹喔啉—2—羧酸

实施例27的化合物按实施例10描述的用氢氧化锂水解得到上述化合物。

熔点>300℃, $C_{17}H_{11}N_5O_6$