

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/04

A61K 31/55

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97192864.9

[45] 授权公告日 2002 年 5 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1084747C

[22] 申请日 1997.3.4
 [21] 申请号 97192864.9
 [30] 优先权
 [32] 1996.3.8 [33] US [31] 60/013,528
 [86] 国际申请 PCT/GB97/00592 1997.3.4
 [87] 国际公布 WO97/32883 英 1997.9.12
 [85] 进入国家阶段日期 1998.9.7
 [73] 专利权人 曾尼卡有限公司
 地址 英国英格兰伦敦
 [72] 发明人 K·A·布鲁斯 M·J·查普德莱内
 W·J·弗拉泽
 L·E·加思尔-达文波尔特
 J·J·勒维斯
 [56] 参考文献
 EP0686636A1 1995.12.13 C07D487/04

A61K31/55

审查员 刘姝晶

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

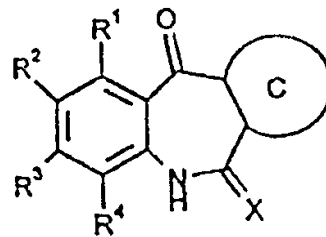
代理人 周慧敏

权利要求书 5 页 说明书 58 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 作为神经活性剂的吡咯并苯并氮杂卓衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式 I 的吡咯并苯并氮杂卓衍生物、含有它们的药用组合物以及用它们治疗神经性疾病的方法,其中:X 为 O 或 S;R¹、R²、R³和 R⁴独立为氢、全氟低级烷基、卤素、硝基或氰基;及 C 与其所连接的碳原子一起形成 5 元芳杂环。

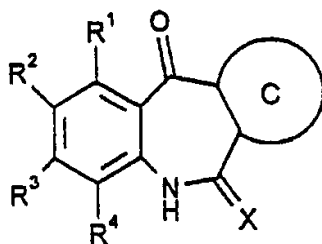


(I)

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物或其药学上可接受的碱性化合物的酸加成盐或其药学上可接受的酸性化合物的碱加成盐:



I

5

其中:

X 为 O 或 S;

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 独立为氢、卤素; 和

C 与其所连接的碳原子一起形成选自下列的 5 元芳杂环或其互变异构体:

10



其中 R 为氰基、-C(O)OR⁵, 其中 R⁵ 为氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、环烷基低级烷基、苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、低级烷硫基低级烷基、卤代低级烷基、三氟甲基低级烷基、低级烷基氨基、环烷基氨基或苯基低级烷基氨基,

15

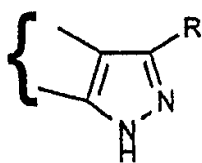
-C(O)NR⁶R⁷, 其中 R⁶ 和 R⁷ 独立为氢、苯基、苯基低级烷基、低级烷氧基低级烷基、羟基低级烷基、低级烷基、低级烷氧基、羟基或环烷基, 或 R⁶ 和 R⁷ 与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基,

甲酰基、苯基羰基、苯基、低级烷基羰基、全氟低级烷基、低级烷氧基羰基低级烷基、羧基低级烷基或苯基低级烷基羰基；

5 其中所述苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、苯基低级烷基氨基、苯基羰基或苯基低级烷基羰基可任选在其苯基上被一至三个相同或不同的选自下列的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、卤素、羟基和三氟甲基；

前提为当 C 与其所连接的碳原子一起形成三唑环时，至少 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 之一必须不为氢。

10 2. 权利要求 1 的化合物或其互变异构体，其中 C 与其所连接的碳原子一起形成具有下式的 5 元芳杂环：



其中 R 如权利要求 1 所定义。

15 3. 权利要求 2 的化合物，其中 R 为氰基、 $-C(O)OR^5$ ，其中 R^5 为氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、环烷基低级烷基、苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、低级烷硫基低级烷基、卤代低级烷基、三氟甲基低级烷基、低级烷基氨基、环烷基氨基或苯基低级烷基氨基，

$-C(O)NR^6R^7$ ，其中 R^6 和 R^7 独立为氢、苯基、苯基低级烷基、低级烷氧基低级烷基、低级烷基、低级烷氧基、羟基或环烷基，或 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基，

20 甲酰基、苯基羰基、苯基、低级烷基羰基、全氟低级烷基、低级烷氧基羰基低级烷基或羧基低级烷基；其中所述苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、苯基低级烷基氨基或苯基羰基可任选在其苯基上被一个选自下列的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、卤素、羟基和三氟甲基。

25 4. 权利要求 3 的化合物，其中 R 为氰基、 $-C(O)OR^5$ ，其中 R^5 为

氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、环烷基低级烷基、苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、低级烷硫基低级烷基、卤代低级烷基、三氟甲基低级烷基、低级烷基氨基、环烷基氨基或苯基低级烷基氨基，

5 $-C(O)NR^6R^7$ ，其中 R^6 和 R^7 独立为氢、苯基、苯基低级烷基、低级烷氧基低级烷基、低级烷基、低级烷氧基或羟基，或 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基，

甲酰基、苯基羰基、苯基、全氟低级烷基、低级烷氧基羰基低级烷基或羧基低级烷基。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为氢或卤素。

10 6. 权利要求 5 的化合物，其中 R 为氟基、 $-C(O)OR^5$ ，其中 R^5 为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯基、3-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、4-戊烯基、3-丁炔基、环丙基甲基、苯基、苯基甲基、苯基乙基、苯基丙基、3-苯基-2-丙炔基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、氯代乙基、氯代丙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基氨基、环己基氨基、叔丁基氨基、苯基甲基氨基，

15 $-C(O)NR^6R^7$ ，其中 R^6 和 R^7 独立为氢、苯基甲基、苯基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、丙基、甲基、甲氧基或羟基，或 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基，

20 甲酰基、苯基羰基、苯基、三氟甲基、叔丁氧基羰基甲基或羧基甲基。

7. 权利要求 6 的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 之一为氯，其它为氢。

8. 权利要求 7 的化合物，其选自下列化合物或其药学上可接受的盐：

25 7-氯代-3-(羧基)吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮，
7-氯代-3-氟基吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮，
7-氯代-3-三氟甲基吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮，

3-甲氧基羰基-7-氯代吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮,

7-氯代-3-(乙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮,

5 3-丙氧基羰基-7-氯代吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮,

7-氯代-3-(2-丙烯氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮,

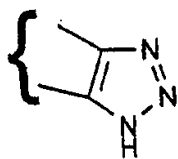
10 7-氯代-3-(异丙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮,

3-丁氧基羰基-7-氯代吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮,

3-(3-丁烯氧基羰基)-7-氯代吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮, 和

15 3-(3-丁炔氧基羰基)-7-氯代吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮。

9. 权利要求 1 的化合物或其互变异构体, 其中 C 与其所连接的碳原子一起形成具有下式的 5 元芳杂环:



20 10. 权利要求 9 的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为氢或卤素。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 之一为氯, 其它为氢。

25 12. 权利要求 11 的化合物, 其选自下列化合物或其药学上可接受的盐:

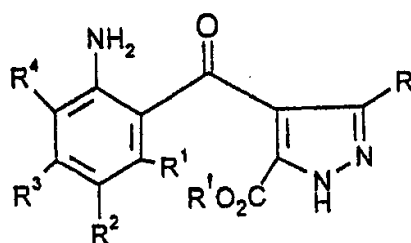
7-氯代-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮;
 6-氯代-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮; 和
 5-氯代-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮。

5 13. 权利要求 1 - 12 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗神经性疾病的药物中的应用。

14. 药用组合物, 它包含权利要求 1 - 12 中任一项的化合物以及药学上可接受的载体、辅助剂、稀释剂或溶媒。

15. 制备权利要求 1 的化合物的方法, 它包括:

(1) 用铵盐、2-羟基-吡啶或碱处理式 II 化合物:

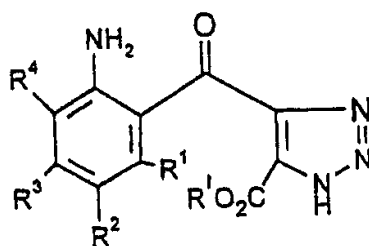


II

10

其中 R' 为低级烷基, R¹、R²、R³、R⁴ 和 R 如权利要求 1 所定义, 制备其中 C 为吡啶环的相应的式 I 化合物; 或

(2) 用碱或 2-羟基吡啶处理式 XIII 化合物:



XIII

15

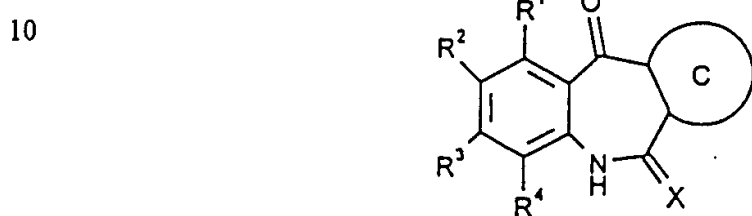
其中 R' 为低级烷基, R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如权利要求 1 所定义, 制备其中 C 为三唑环的相应的式 I 化合物。

说明书

作为神经活性剂的吡咯并苯并氮杂萘衍生物

5 本发明涉及吡咯并苯并氮杂萘(azolobenzazepine)衍生物、含有该衍生物的药用组合物以及其在治疗神经性疾病中的用途。

更具体地讲, 本发明涉及式 I 化合物或其药学上可接受的碱性化合物的酸加成盐或其药学上可接受的酸性化合物的碱加成盐:



15 其中:

X 为 O 或 S;

R¹、R²、R³和 R⁴独立为氢、全氟低级烷基、卤素、硝基或氰基;

和

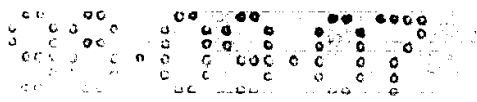
C 与其所连接的碳原子一起形成选自下列的 5 元芳杂环或其互变

20 异构体:



25

其中 R 为氰基、-C(O)OR⁵(其中 R⁵为氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、环烷基低级烷基、苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、低级烷硫基低级烷基、卤代低级烷基、三氟甲基低级烷基、低级烷氧基



低级烷基、羟基低级烷基、低级烷基氨基、环烷基氨基或苯基低级烷基氨基)、 $-C(O)NR^6R^7$ (其中 R^6 和 R^7 独立为氢、苯基、苯基低级烷基、低级烷氧基低级烷基、羟基低级烷基、低级烷基、低级烷氧基、羟基或环烷基, 或 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成选自下列的 5
5 元或 6 元非芳族杂环: 吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基和硫代吗啉基)、甲酰基、苯基羰基、苯基、低级烷基羰基、全氟低级烷基、低级烷氧基羰基低级烷基、羧基低级烷基或苯基低级烷基羰基; 其中所述苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、苯基低级烷基氨基、苯基羰基或苯基低级烷基羰基可任选在其苯基上被一至三个相同或不同的选自下列的取代基取代: 低级烷基、低级烷氧基、卤素、羟基和三氟甲
10 基;

前提为当 C 与其所连接的碳原子一起形成三唑环时, 至少 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 之一必须不为氢。

已发现式 I 化合物可以作为对 NMDA 受体复合物具有兴奋性的氨基酸如谷氨酸的拮抗剂并因此用于神经性疾病的治疗。
15

属于上述式 I 范围的化合物为那样一些化合物, 其中

X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 C 与上述所定义的相同; 和

R 为氟基、 $-C(O)OR^5$ (其中 R^5 为氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、环烷基低级烷基、苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、低级烷硫基低级烷基、卤代低级烷基、三氟甲基低级烷基、低级烷基氨基、环烷基氨基或苯基低级烷基氨基)、 $-C(O)NR^6R^7$ (其中 R^6 和 R^7 独立为氢、苯基、苯基低级烷基、低级烷氧基低级烷基、低级烷基、低级烷氧基、羟基或环烷基, 或 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成
20 吗啉基)、甲酰基、苯基羰基、苯基、低级烷基羰基、全氟低级烷基、低级烷氧基羰基低级烷基或羧基低级烷基; 其中所述苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、苯基低级烷基氨基或苯基羰基可任选在其苯基上被一个选自下列的取代基取代: 低级烷基、低级烷氧基、卤素、羟基和三氟甲基。
25

属于上述式 I 范围的其它化合物为那样一些化合物, 其中

X、R¹、R²、R³、R⁴和 C 与上述所定义的相同; 和

R 为氟基、-C(O)OR⁵(其中 R⁵ 为氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、环烷基低级烷基、苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、低级烷硫基低级烷基、卤代低级烷基、三氟甲基低级烷基、低级烷基氨基、环烷基氨基或苯基低级烷基氨基)、-C(O)NR⁶R⁷(其中 R⁶ 和 R⁷ 独立为氢、苯基、苯基低级烷基、低级烷氧基低级烷基、低级烷基、低级烷氧基或羟基, 或 R⁶ 和 R⁷ 与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基)、甲酰基、苯基羰基、苯基、全氟低级烷基、低级烷氧基羰基低级烷基或羧基低级烷基。

优选的上述式 I 化合物为那样一些化合物, 其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 独立为氢或卤素; X、C 和 R 与上述直接定义的相同。

特别优选的上述式 I 化合物为那样一些化合物, 其中:

X 和 C 与上述直接定义的相同;

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 独立为氢或卤素; 和

R 为氟基、-C(O)OR⁵(其中 R⁵ 为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯基、3-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、4-戊烯基、3-丁炔基、环丙基甲基、苯基、苯基甲基、苯基乙基、苯基丙基、3-苯基-2-丙炔基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、氯代乙基、氯代丙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基氨基、环己基氨基、叔丁基氨基、苯基甲基氨基)、-C(O)NR⁶R⁷(其中 R⁶ 和 R⁷ 独立为氢、苯基甲基、苯基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、丙基、甲基、甲氧基或羟基, 或 R⁶ 和 R⁷ 与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基)、甲酰基、苯基羰基、苯基、三氟甲基、叔丁氧基羰基甲基或羧基甲基。

更特别优选的上述式 I 化合物为那样一些化合物, 其中:

R¹、R²、R³ 或 R⁴ 之一为氟, 其它为氢; X、C 和 R 与上述直接定义的相同。

本发明优选的化合物包括下列化合物或其药学上可接受的盐:

7-氯代-3-(羧基)吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)-二酮,
7-氯代-3-氟基吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)-二酮,
7-氯代-3-三氟甲基吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)-二酮,

5 3-甲氧基羧基-7-氯代吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)-二酮,

7-氯代-3-(乙氧基羧基)吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)-二酮,

10 3-丙氧基羧基-7-氯代吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)-二酮,

7-氯代-3-(2-丙烯氧基羧基)吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)-二酮,

7-氯代-3-(异丙氧基羧基)吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)-二酮,

15 3-丁氧基羧基-7-氯代吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)-二酮,

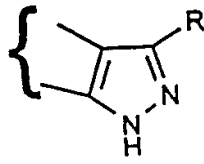
3-(3-丁烯氧基羧基)-7-氯代吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)-二酮, 和

20 3-(3-丁炔氧基羧基)-7-氯代吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)-二酮.

属于上述式 I 范围的另外的一组化合物为那样一些化合物, 其中 X 为 O 或 S;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为氢、全氟低级烷基、卤素、硝基或氰基; 和

25 C 与其所连接的碳原子一起形成下式的 5 元芳杂环或其互变异构体:



5 其中 R 为氰基、 $-C(O)OR^5$ (其中 R^5 为氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、环烷基低级烷基、苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、低级烷硫基低级烷基、卤代低级烷基、三氟甲基低级烷基、低级烷氧基低级烷基、羟基低级烷基、低级烷基氨基、环烷基氨基或苯基低级烷基氨基)、 $-C(O)NR^6R^7$ (其中 R^6 和 R^7 独立为氢、苯基、苯基低级烷基、低级烷氧基低级烷基、羟基低级烷基、低级烷基、低级烷氧基、羟基或环烷基，或 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成选自下列的 5 元或 6 元非芳族杂环：吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基和硫代吗啉基)、甲酰基、苯基羰基、苯基、低级烷基羰基、全氟低级烷基、低级烷氧基羰基低级烷基、羧基低级烷基或苯基低级烷基羰基；其中所述苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、苯基低级烷基氨基、苯基羰基或苯基低级烷基羰基可任选在其苯基上被一至三个相同或不同的选自下列的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、卤素、羟基和三氟甲基。

10

15

属于式 I 范围的另外的一组化合物为那样一些化合物，其中

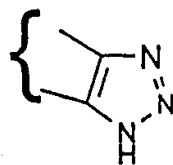
20 X 为 O 或 S；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为氢、全氟低级烷基、卤素、硝基或氰基；

和

C 与其所连接的碳原子一起形成下式的 5 元芳杂环或其互变异构体：

25



优选的后一组中的式 I 化合物为那样一些化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为氢或卤素; X 和 C 与上述直接定义的不同。

优选的后一组中的式 I 化合物为那样一些化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 之一为氯, 其它为氢, X 和 C 与上述直接定义的不同。

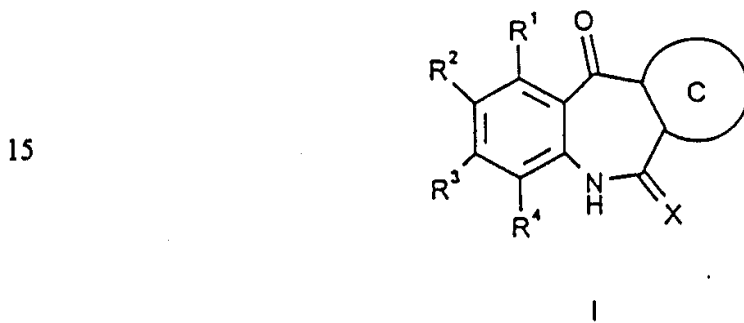
5 优选的式 I 化合物为下列化合物或其药学上可接受的盐:

7-氯代-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)-二酮;

6-氯代-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)-二酮; 和

5-氯代-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)-二酮。

10 本发明进一步涉及治疗神经性疾病的方法, 所述方法包括给予需要此治疗的病人有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的碱性化合物的酸加成盐或其药学上可接受的酸性化合物的碱加成盐:



其中:

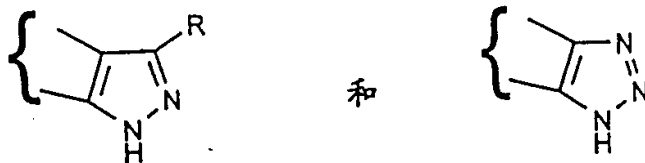
20 X 为 O 或 S;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为氢、全氟低级烷基、卤素、硝基或氰基;

和

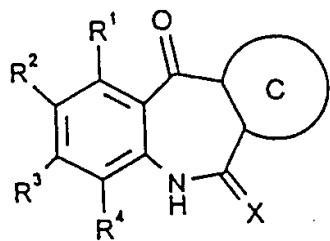
C 与其所连接的碳原子一起形成选自下式的 5 元芳杂环或其互变异构体:

25



其中 R 为氟基、 $-C(O)OR^5$ (其中 R^5 为氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、环烷基低级烷基、苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、低级烷硫基低级烷基、卤代低级烷基、三氟甲基低级烷基、低级烷氧基低级烷基、羟基低级烷基、低级烷基氨基、环烷基氨基或苯基低级烷基氨基)、 $-C(O)NR^6R^7$ (其中 R^6 和 R^7 独立为氢、苯基、苯基低级烷基、低级烷氧基低级烷基、羟基低级烷基、低级烷基、低级烷氧基、羟基或环烷基，或 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成选自下列的 5 元或 6 元非芳族杂环：吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基和硫代吗啉基)、甲酰基、苯基羰基、苯基、低级烷基羰基、全氟低级烷基、低级烷氧基羰基低级烷基、羧基低级烷基或苯基低级烷基羰基；其中所述苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、苯基低级烷基氨基、苯基羰基或苯基低级烷基羰基可任选在其苯基上被一至三个相同或不同的选自下列的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、卤素、羟基和三氟甲基。

本发明进一步涉及包括式 I 化合物，或其药学上可接受的碱性化合物的酸加成盐，或其药学上可接受的酸性化合物的碱加成盐以及药学上可接受的载体、辅助剂、稀释剂或溶媒的药用组合物：



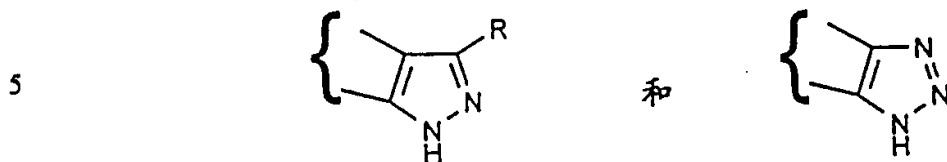
其中：

X 为 O 或 S；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为氢、全氟低级烷基、卤素、硝基或氟基；

和

C 与其所连接的碳原子一起形成选自下列的 5 元芳杂环或其互变异构体:



其中 R 为氟基、 $-C(O)OR^5$ (其中 R^5 为氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、环烷基低级烷基、苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、低级烷硫基低级烷基、卤代低级烷基、三氟甲基低级烷基、低级烷氧基低级烷基、羟基低级烷基、低级烷基氨基、环烷基氨基或苯基低级烷基氨基)、 $-C(O)NR^6R^7$ (其中 R^6 和 R^7 独立为氢、苯基、苯基低级烷基、低级烷氧基低级烷基、羟基低级烷基、低级烷基、低级烷氧基、羟基或环烷基, 或 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成选自下列的 5 元或 6 元非芳族杂环: 吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基和硫代吗啉基)、甲酰基、苯基羰基、苯基、低级烷基羰基、全氟低级烷基、低级烷氧基羰基低级烷基、羧基低级烷基或苯基低级烷基羰基; 其中所述苯基、苯基低级烷基、苯基低级炔基、苯基低级烷基氨基、苯基羰基或苯基低级烷基羰基可任选在其苯基上被一至三个相同或不同的选自下列的取代基取代: 低级烷基、低级烷氧基、卤素、羟基和三氟甲基;

10

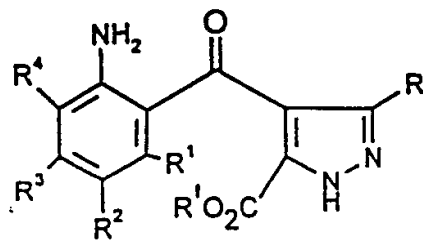
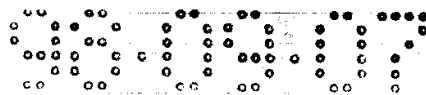
15

20

前提为当 C 与其所连接的碳原子一起形成三唑环时, 至少 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 之一必须不为氢。

本发明进一步涉及制备式 I 化合物的方法, 包括:

25 (1) 用铵盐、2-羟基吡啶或碱处理式 II 化合物:

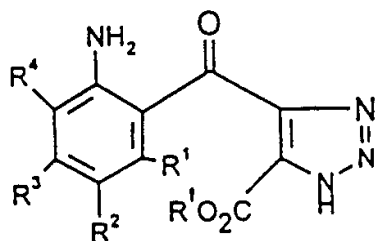


II

5

其中 R' 为低级烷基，制备其中 C 为吡唑环的相应的式 I 化合物；或

(2) 用碱或 2-羟基吡啶处理式 XIII 化合物：



XIII

10

其中 R' 为低级烷基，制备其中 C 为三唑环的相应的式 I 化合物。

本发明进一步涉及式 I 化合物在制备用于治疗神经性疾病的药物中的用途。

在此所用术语低级烷基指含有一至约六个碳原子的直链或支链烃链，因此包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、1-甲基丁基、3-甲基丁基、正戊基、1-甲基戊基、1-乙基丁基、正己基等。

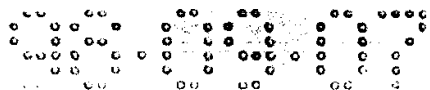
20

在此所用术语全氟低级烷基指含有一至约四个碳原子的直链或支链烃链，其中每一个氢原子已经被氟原子置换，因此包括三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基等。

25

在此所用术语卤素、卤代或卤化物指氯、溴、碘和氟。

在此所用术语低级链烯基指含有二至约七个碳原子的直链或支链不饱和的烃基，因此包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、



1-甲基-2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、异丁烯基、4-戊烯基、3-己烯基、5-己烯基、6-庚烯基等。

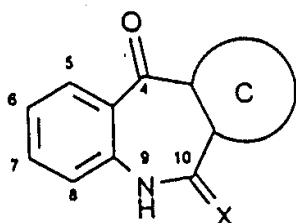
5 在此所用术语低级炔基指含有二至约七个碳原子的直链或支链不饱和的烃基，因此包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、4-戊炔基、5-己炔基、6-庚炔基等。

在此所用术语环烷基指 C₃-C₇ 饱和的单环烃基，因此包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

10 在此所用术语低级烷氧基指含有一至约六个碳原子的直链或支链烷氧基取代基，因此包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、1-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、戊氧基、1-甲基戊氧基、1-乙基丁氧基己氧基等。

在整个说明书中本发明的化合物被命名为吡咯并苯并氮杂萘衍生物并将按下列所示对环系原子编号：

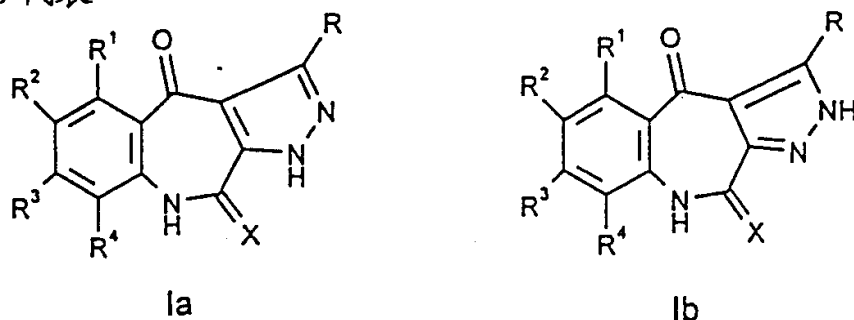
15



20

可以接受在式 I 化合物中由环 C 所代表的 5 元芳杂环可以以数种互变异构体的形式存在。例如(a)当 C 为吡唑环时，式 I 化合物可以由式 Ia 和 Ib 代表：

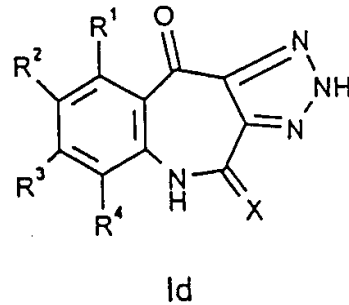
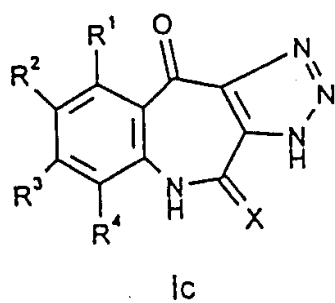
25



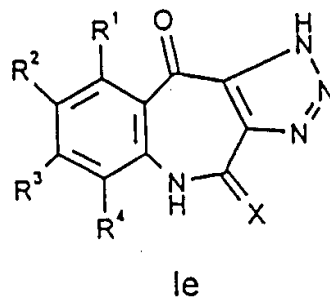
并分别被命名为吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)或(2H, 9H)-

二酮(当 X 为 O 时)或分别命名为 10-硫代-吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂革-4,10(1H, 9H)或(2H, 9H)-酮(当 X 为 S 时); 和(b)当 C 为三唑环时, 式 I 化合物可以由式 Ic、Id 和 Ie 表示并被命名为 1,2,3,-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革-4,10(1H, 9H)、(2H, 9H)或(3H, 9H)-二酮(当 X 为 O 时)或 10-硫代-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂革-4(1H, 9H)、(2H, 9H)或(3H, 9H)-酮(其中 X 为 S). 尽管在整个说明书中, 其中 C 为吡唑或三唑环的式 I 化合物分别是由式 Ia 和 Ic 代表的, 可以接受本发明意欲包括各种互变异构的形式(即 Ia-Ie)中的每一个或其混合物:

10



15

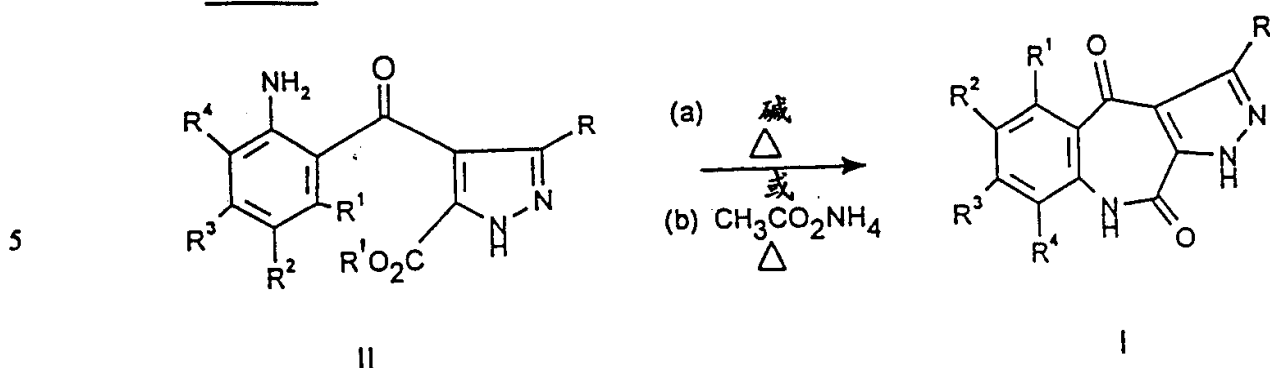


20

式 I 化合物, 其中 C 为吡唑环, X 为 O 的合成可以用流程 A 表

25 示:

流程 A



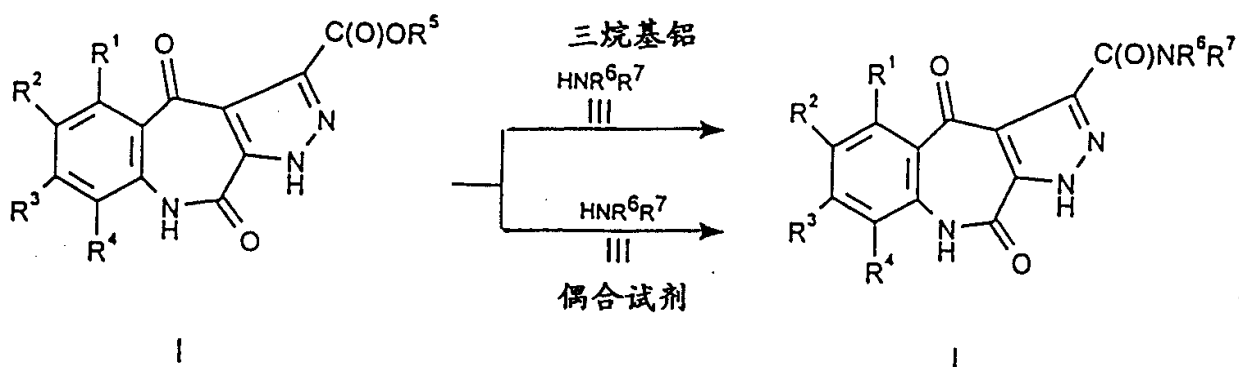
10 在约室温至所用溶剂的沸点(优选在所用溶剂的沸点)温度范围内, 在适当的有机溶剂例如甲苯中, 用约一摩尔的碱或 2-羟基吡啶, 优选 2-羟基吡啶处理适当取代的式 II 4-(2-氨基苯甲酰基)-1H-吡唑-5-羧酸酯(其中 R' 为低级烷基, 优选乙基), 然后去除有机溶剂并在约 160 °C 至约 170 °C 温度范围内加热残留物质得到式 I 化合物, 其中 C 为吡唑环, X 为 O. 或者在约室温至所用溶剂的沸点(优选在约 160 °C)温度范围内, 在适当的有机溶剂, 优选 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 用至少一摩尔的铵盐, 优选乙酸铵处理适当取代的式 II 化合物可以制备其中 C 为吡唑环和 X 为 O 的式 I 化合物.

15

或者, 可以按流程 B 所示制备各种式 I 化合物, 其中 X 为 O, C 为吡唑环, R 为 $-C(O)NR^6R^7$.

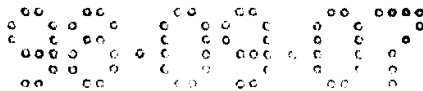
20

流程 B



25

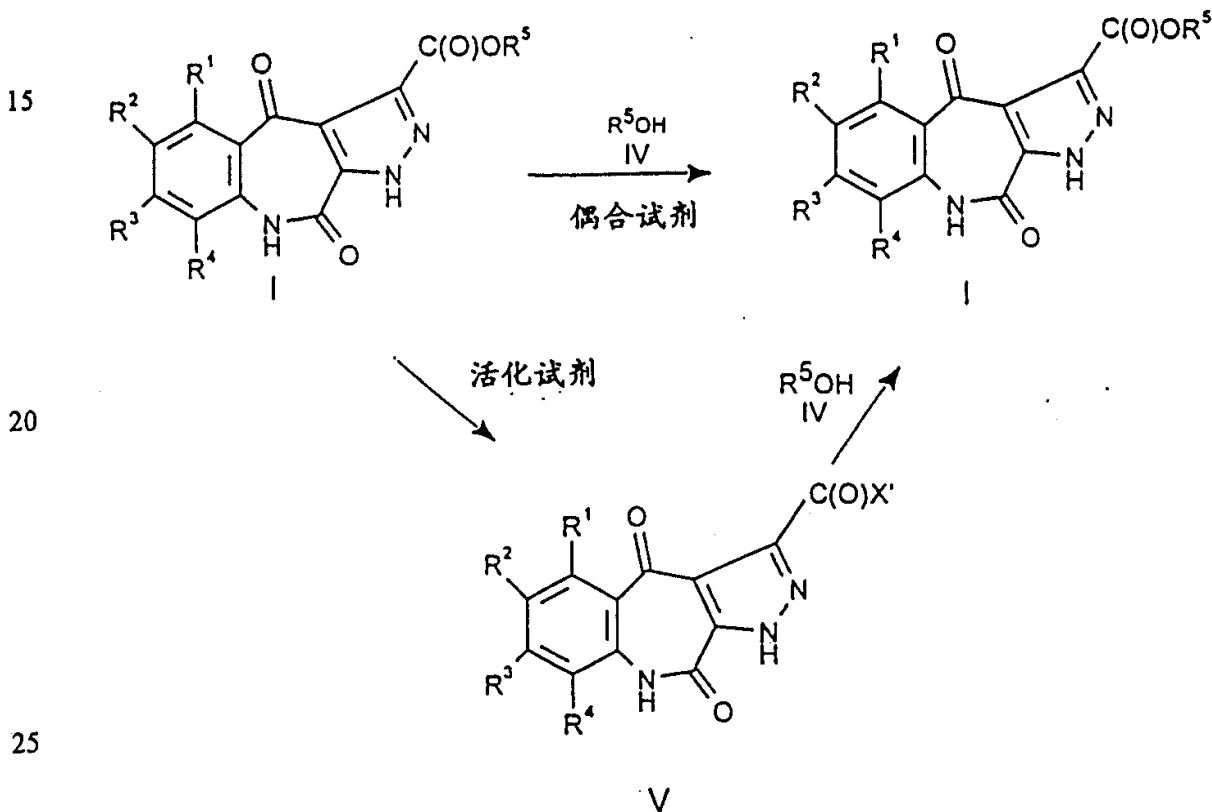
在约 0 °C 至约室温下, 在适当的有机溶剂, 例如甲苯中, 用摩尔

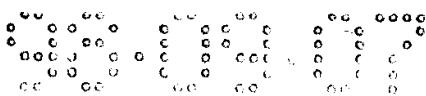


5 过量的二烷基铝-NR⁶R⁷试剂(通过在适当的有机溶剂优选甲苯中,用摩尔过量的式 III 的胺、HNR⁶R⁷处理摩尔过量的三烷基铝衍生物,优选三甲基铝来制备)处理式 I 化合物(其中 X 为 O, C 为吡唑环, R 为-C(O)OR⁵, R⁵为低级烷基,优选乙基)得到相应的式 I 化合物(其中 X 为 O, C 为吡唑环, R 为-C(O)NR⁶R⁷)。或者,可以在约室温至约 50 °C(优选约 50 °C)温度范围内,在适当的有机溶剂例如二甲基甲酰胺中用摩尔过量的偶合试剂,优选 1,1'-羰基二咪唑处理式 I 化合物(其中 X 为 O, C 为吡唑环, R 为-C(O)OR⁵, R⁵为氢),然后用摩尔过量的式 III 的胺处理得到式 I 化合物(其中 X 为 O, C 为吡唑环, R 为-C(O)NR⁶R⁷)。

10 或者,可以按流程 C 和 D 所示制备各种式 I 化合物,其中 X 为 O, C 为吡唑环, R 为-C(O)OR⁵, R⁵不为氢。

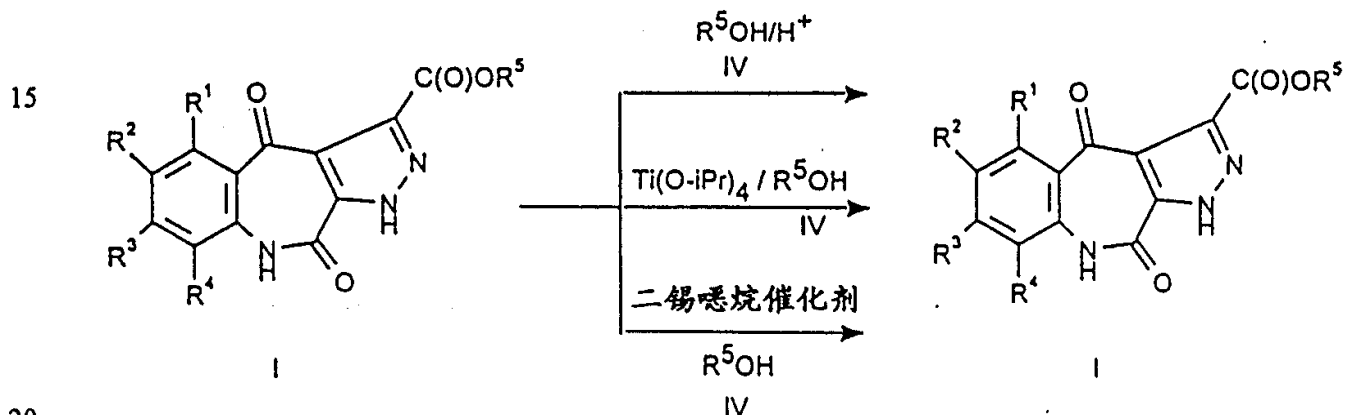
流程 C



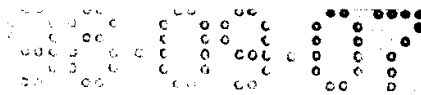


如流程 C 所示, 在约室温至约 70 °C 温度范围内, 在适当的有机溶剂, 例如二甲基甲酰胺中用摩尔过量的合适偶合试剂, 优选 1,1'-羰基二咪唑处理式 I 化合物(其中 X 为 O, C 为吡唑环, R 为 -C(O)OR⁵, R⁵ 为氢), 然后用摩尔过量的适当的式 IV 化合物(其中 R⁵ 不为氢)处理得到相应式 I 化合物(其中 X 为 O, C 为吡唑环, R 为 -C(O)OR⁵, R⁵ 不为氢)。或者, 在约室温下, 在适当卤化的溶剂, 例如含有数滴二甲基甲酰胺的二氯甲烷中, 用摩尔过量的活化剂例如草酰氯处理式 I 化合物(其中 X 为 O, C 为吡唑环, R 为 -C(O)OR⁵, R⁵ 为氢)得到式 V 化合物(其中 X' 为卤素, 优选氯)。然后可以在约室温至约 100 °C 温度范围内, 优选在约 100 °C 用过量的式 IV 化合物(其中 R⁵ 不为氢)处理式 V 化合物得到式 I 化合物(其中 X 为 O, C 为吡唑环, R 为 -C(O)OR⁵, R⁵ 不为氢)。

流程 D



如流程 D 所示, 适当取代的式 I 化合物(其中 X 为 O, C 为吡唑环, R 为 -C(O)OR⁵, R⁵ 为低级烷基, 优选乙基)可以经以下处理: (a) 在约室温至反应混合物的沸点温度范围内, 优选在反应混合物的沸点, 在酸催化剂例如盐酸存在下, 用摩尔过量的式 IV 化合物(其中 R⁵ 不是氢)处理, (b) 在约室温至反应混合物沸点温度范围内, 优选在反应混合物沸点, 在摩尔过量的异丙醇钛 IV 催化剂存在下用摩尔过量的式 IV 化合物(其中 R⁵ 不是氢)处理或(c) 在约室温至反应混合物沸点温度范



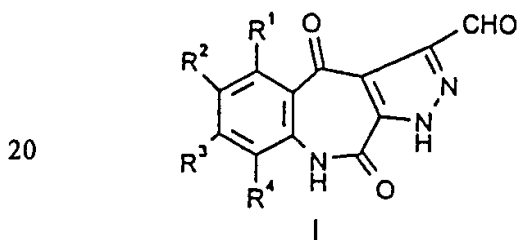
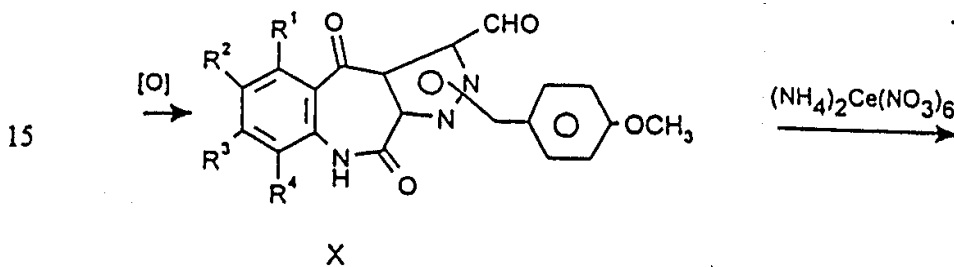
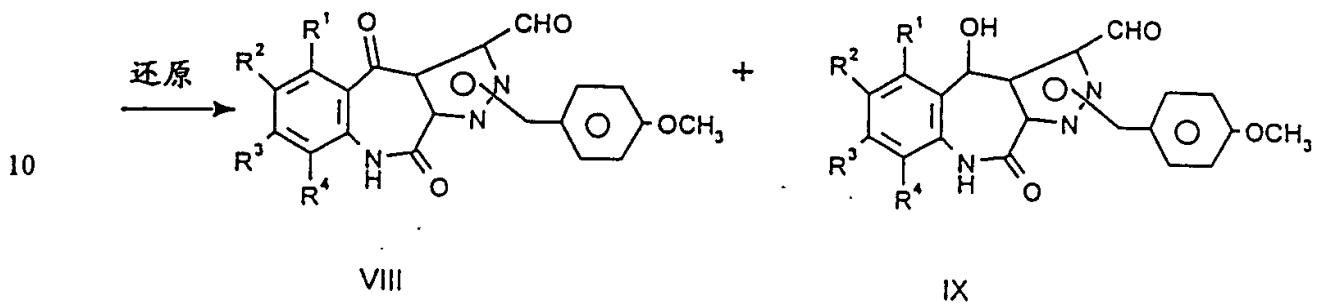
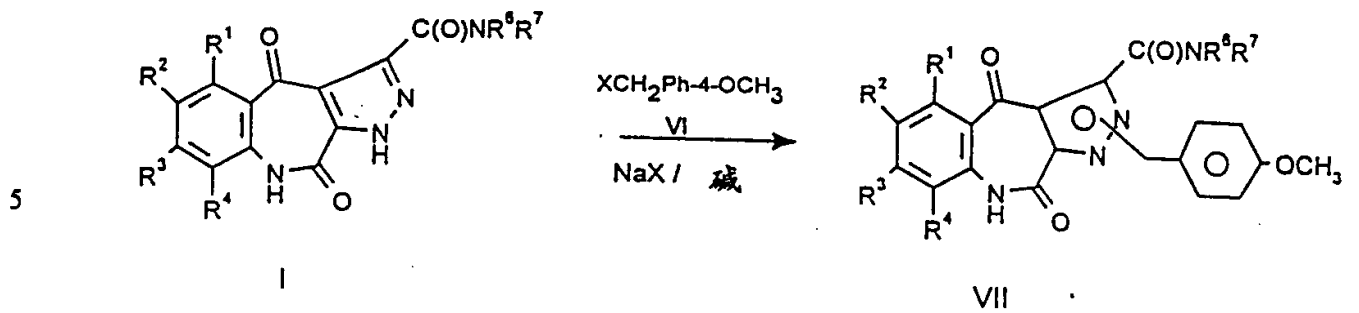
5 围内, 优选在反应混合物沸点, 在至少 1 摩尔的二锡噁烷(distannoxane) 催化剂存在下, 优选 1-羟基-3-(异硫氰酸根合)四丁基二锡噁烷, 在适当的有机溶剂例如甲苯中, 用摩尔过量的式 IV 化合物(其中 R^5 不是氢) 处理得到相应的式 I 化合物, 其中 X 为 O, C 为吡唑环, R 为 $-C(O)OR^5$ 且 R^5 不是(a)氢或(b)在原料中存在的 R^5 基团。

10 在需要其中 X 为 O, C 为吡唑环和 R 为甲酰基的式 I 化合物的那些情况下, 优选按流程 E 所示进行反应。在约 0°C 至约室温温度范围内, 在卤化钠, 优选碘化钠存在下, 及在过量的适当的碱例如碳酸钠存在下, 在适当的有机溶剂例如二甲基甲酰胺中, 用过量的式 VI(其中 X 为卤素, 优选氯)的烷基化试剂处理适当取代的式 I 化合物, 其中 X 为 O, C 为吡唑环, R 为 $-C(O)NR^6R^7$, R^6 为低级烷基, R^7 为低级烷氧基, 优选 R^6 为甲基, R^7 为甲氧基, 得到式 VII 化合物。然后在约 -78°C 温度下, 在适当的有机溶剂例如四氢呋喃中, 用适当的还原剂例如氢化二异丁基铝(DIBALTM)处理式 VII 化合物得到式 VIII 和 IX 化合物。然后在约室温温度下在过量的碱优选吡啶存在下, 在适当卤化的有机溶剂例如二氯甲烷中, 可以用过量的适当氧化剂优选氧化铬(VI)处理式 VIII 和 IX 化合物得到式 X 化合物。然后在约室温温度下, 在适当的有机溶剂/水混合物例如乙腈/水中, 用过量的硝酸高铈铵处理式 X 化合物得到其中 X 为 O, C 为吡唑环和 R 为甲酰基的所需的式 I 化合物。

15

20

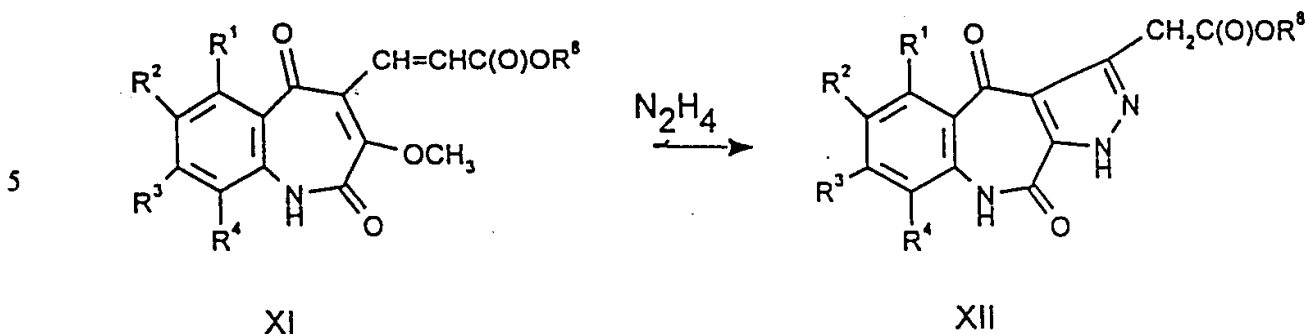
流程 E



在其中 X 为 O，C 为吡唑环和 R 为低级烷氧基羰基低级烷基的式 I 化合物的那些情况下，优选按流程 F 所示进行反应：

25

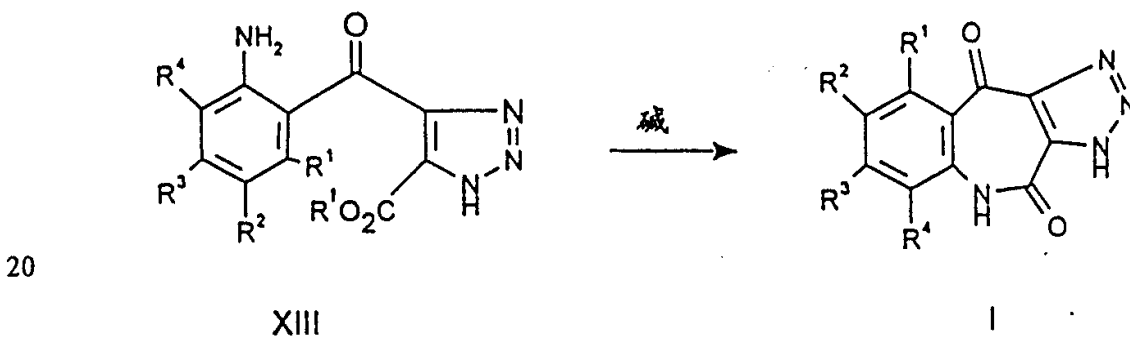
流程 F



10 在约室温温度下，在适当的醇溶剂例如甲醇中，用过量的肼处理式 XI 的适当取代的 2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂萘衍生物(其中 R⁸ 为低级烷基)得到所需的式 XII 化合物(其中 X 为 O，C 为吡唑环，R 为低级烷氧基羰基低级烷基的式 I 化合物)。

其中 C 为三唑环和 X 为 O 的式 I 化合物的合成可以如流程 G 所示。

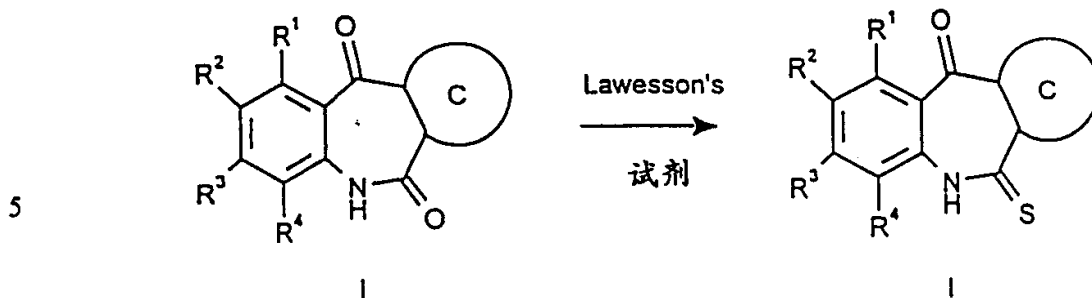
15 流程 G



25 在约室温至约 170 °C 温度范围内，在适当的有机溶剂例如四氢呋喃中，用摩尔过量的碱例如叔丁醇钾或 2-羟基吡啶处理适当取代的式 XIII 4-(2-氨基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸酯(其中 R' 为低级烷基，优选乙基)得到式 I 的适当的三唑衍生物。

可以如流程 H 所示制备其中 X 为 S 的式 I 化合物:

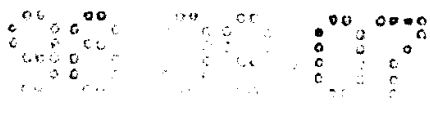
流程 H



在约室温温度下，在适当的有机溶剂例如甲苯中，用 Lawesson 氏试剂 (2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫代-2,4-二磷杂丁环 (diphosphetane)-2,4-二硫化物)，优选 0.5 当量，处理其中 X 为 O 的适当取代的式 I 化合物得到相应的其中 X 为 S 的式 I 化合物。

可以使用传统的和化学领域的技术人员熟知的简单的化学转化进行式 I 化合物官能团的变化以产生式 I 的其它化合物。例如，(1) 在适当的偶合试剂例如 1,1'-羰基二咪唑存在下，用乙酸铵处理酸可以得到相应的酰胺(C(O)NH₂)衍生物，(2) 酯水解后得到相应的羧酸衍生物，(3) 用三卤氧化磷，优选三氯氧化磷处理氨基甲酰基(-C(O)NH₂)得到相应的腈(-CN)衍生物，和(4) 用活化剂例如五氯化磷或草酰氯处理羧酸衍生物得到相应的酰卤，随后用式 III(HNR⁶R⁷)的胺处理该酰卤得到含有-C(O)NR⁶R⁷基团的相应的式 I 化合物。

可以接受式 I 的某些化合物具有一或多个不对称碳原子，因此可以存在多种立体异构体形式，即对映体、非对映体和外消旋形式。此外，式 I 的部分化合物，即那些含有双键的化合物对于双键而言可以存在立体异构体(E 和 Z)并可以分离。此外，部分式 I 化合物也可以显示多晶现象。除非特别指明外，本发明意欲包括任何对映体、非对映体、外消旋体、立体异构体(E/Z)或多晶形式或其混合物。根据下列方法，可以分离不同的立体异构形式：(a) 可以由手性原料合成独立的对映体或用化学领域熟知的传统的方法例如手性层析、非对映体盐的分步结晶等方法拆分外消旋体；和(b) 用化学领域熟知的传统的方法例



如层析、分步结晶等方法分离非对映体和 E/Z 立体异构体。

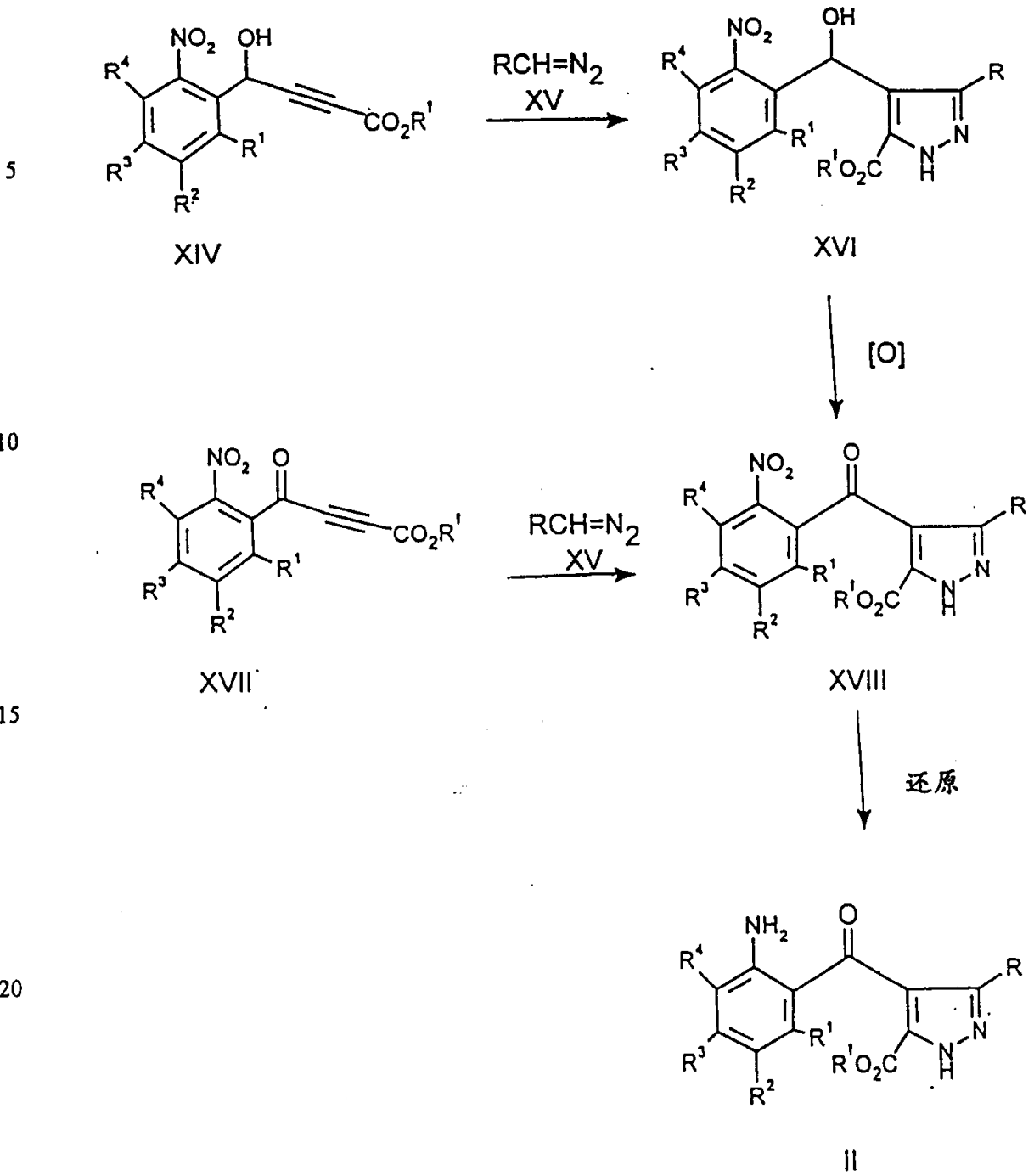
式 I 化合物可以以游离碱形式和以酸加成盐的形式使用，两种形式都属于本发明的范围。酸加成盐是一更方便的应用形式，因此在实际中盐形式使用的量超过碱形式使用的量。可以用于制备酸加成盐的酸优选包括这样一些酸，即当它们与游离碱结合时形成药学上可接受的盐，也就是说，当以这些盐的药用剂量在动物生物体中使用时，所述盐的阴离子是相对无害的，因此由于阴离子所产生的副作用不影响游离碱的原有的有益的作用。在实施本发明时，可以方便地使用游离碱或盐酸盐、富马酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐或马来酸盐的形式。然而，由其它无机酸和有机酸衍生的适当的药学上可接受的盐也属于本发明的范围。通过本领域熟知的标准的方法制备碱性化合物的酸加成盐，包括(但不限于)将游离碱溶于含有适当酸的醇水溶液中并通过蒸发所述溶液分离所述盐，或使游离碱与酸在有机溶剂中反应，在此情况下直接分离其盐，或用第二种有机溶剂使其沉淀，或通过浓缩所述溶液获得所述盐。尽管优选碱性化合物的医疗上可接受的盐，但是所有的酸加成盐均属于本发明的范围。即使仅仅需要特定的盐作为中间体，例如当在纯化或鉴定时形成盐，或当用作在通过例如离子交换方法制备医学上可接受的盐的中间体时，所有的酸加成盐均可以用作游离碱的来源。

同样，含有酸性官能团的式 I 化合物如羧酸也可以以游离酸形式和以碱加成盐的形式使用，且两者均属于本发明的范围。碱加成盐为更方便的使用形式，因此在实际中盐形式的用量超过游离酸形式的用量。可以用于制备碱加成盐的碱优选包括那些当与游离酸结合时形成药学上可接受的盐的碱，也就是说，当以这些盐的药用剂量在动物生物体中使用时，所述盐的阳离子是相对无害的，因此由于阳离子所产生的副作用不影响游离酸原有的有益的作用。可以通过使游离酸与碱，例如碱金属或铵氢氧化物或有机碱像烷基胺、二烷基胺或三烷基胺、吗啉、哌啶或三乙醇胺反应制备碱加成盐。如果需要，可以通过

用适当的酸水溶液处理盐由碱加成盐再生游离酸。

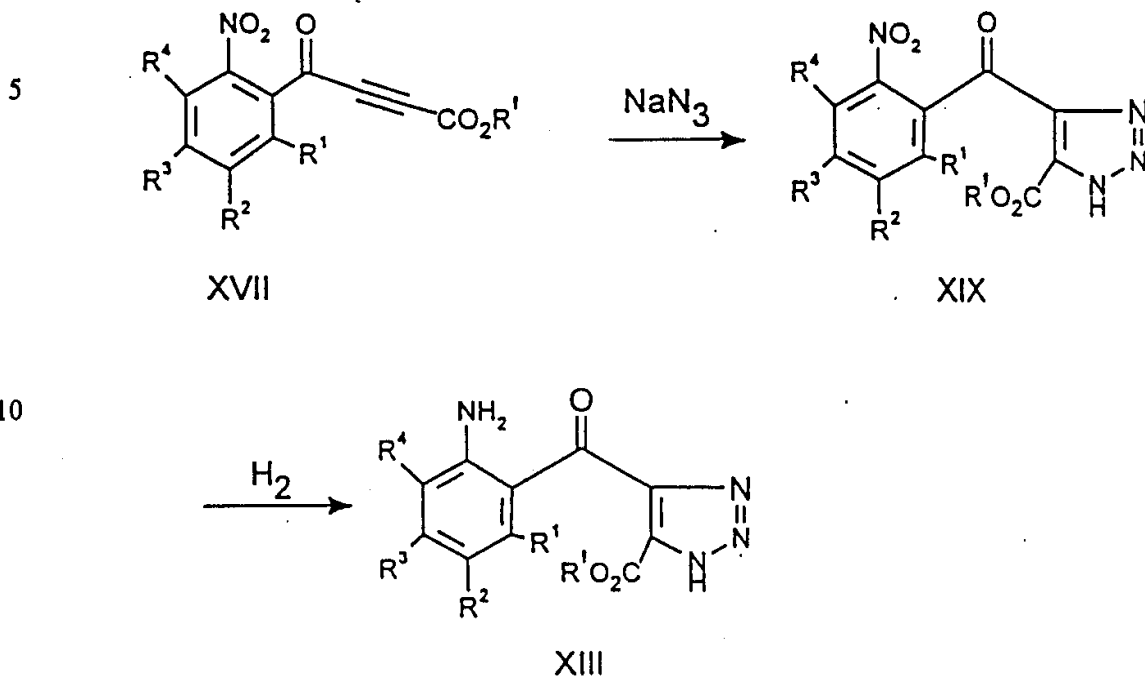
如流程 I 所示，可以制备式 II 的适当取代的 4-(2-氨基苯甲酰基)-1H-吡唑-5-羧酸酯衍生物，它们是式 I 化合物合成所需的。在约室温至所述反应混合物沸点温度范围内，在适当的有机溶剂，例如乙醚或四氢呋喃中，用至少 1 摩尔的式 XV 的重氮化合物处理式 XIV 适当取代的 4-(2-硝基苯基)-4-羟基-2-丁炔酸酯得到式 XVI 的 4-(2-硝基苯基羟甲基)-1H-吡唑-5-羧酸酯衍生物。然后可以在约室温下，在摩尔过量的碱，优选吡啶存在下，在卤化溶剂例如二氯甲烷中，用摩尔过量的氧化剂，例如氧化铬(VI)处理式 XVI 化合物得到式 XVIII 的 4-(2-硝基苯甲酰基)-1H-吡唑-5-羧酸酯衍生物。或者，可以在约室温下，在适当的有机溶剂例如四氢呋喃中，用摩尔过量的式 XV 的重氮化合物处理式 XVII 的 4-(2-硝基苯基)-4-氧代-2-丁炔酸酯制备式 XVIII 化合物。然后在约 0 °C 至所述反应混合物的沸点温度范围内，在过量的酸优选盐酸存在下，在适当的溶剂优选乙醇/水(当使用亚硫酸氢钠时)或甲醇(当使用硼化镍时)中，用摩尔过量的适当的还原剂，例如(1)亚硫酸氢钠或(2)硼化镍处理式 XVIII 化合物得到式 II 化合物。

流程 I



根据流程J所示可以制备适当取代的式XIII化合物，它是合成其中C为三唑环的式I化合物所需的：

流程J



15

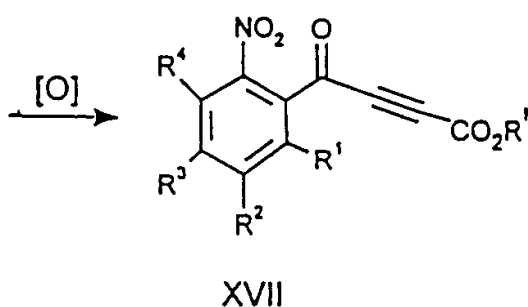
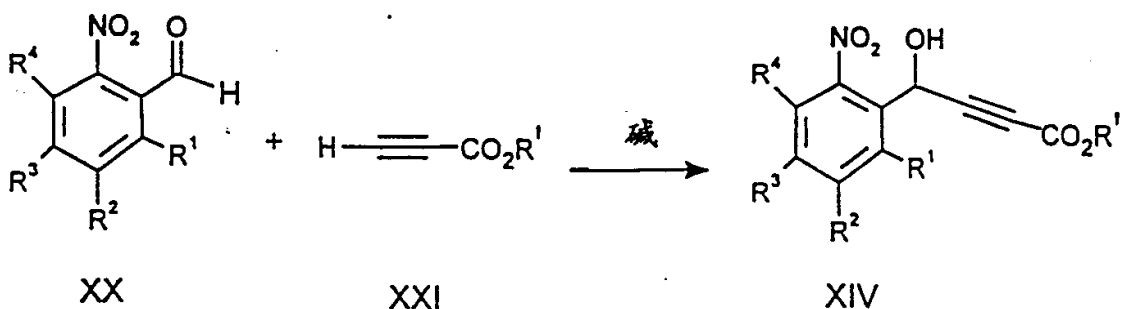
在约 0 °C 至约室温温度范围内，在适当的有机溶剂优选二甲基甲酰胺中，可以用摩尔过量的叠氮化钠处理式 XVII 的适当取代的 4-(2-硝基苯基)-4-氧代-2-丁炔酸酯得到式 XIX 的 4-(2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸酯。然后，在催化剂优选 PtO₂ 存在下，在适当的有机溶剂或溶剂混合物优选乙醇/氯仿的混合物中，在约 50psi 将式 XIX 化合物氢化得到式 XIII 化合物。

20

可以根据流程K所示制备适当取代的式XIV和XVII化合物(它们为合成式II和XIII化合物所需的)：

25

流程 K



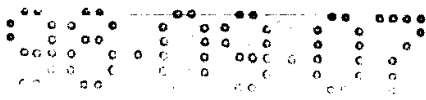
15 在约 - 78 °C 至约室温, 优选在约 - 78 °C 下, 在摩尔过量的碱, 优选 n-BuLi 存在下, 在适当的有机溶剂例如四氢呋喃中, 使适当取代的式 XX 的醛与摩尔过量的式 XXI 的炔(其中 R1 为低级烷基, 优选乙基)反应得到式 XIV 化合物。然后在约 0 °C 至约室温温度范围内, 在适当卤化的溶剂, 例如二氯甲烷中, 用摩尔过量的氧化剂, 例如二氧化锰处理式 XIV 化合物得到式 XVII 化合物。

20

可以根据 PCT WO 94/29275(1994 年 12 月 22 日公开, 在此引入全部内容作参考)所述方法制备式 XI 化合物。式 III、IV、VI、XV、XX 和 XXI 化合物或者可以由商业获得, 或者可以根据本领域所知的方法制备, 或者根据下列实施例所述方法制备。

25 下列实施例将进一步说明本发明, 而不限制本发明。除特别说明外:

(i) 温度以摄氏温度 °C 给出; 操作在室温或环境温度, 即在 18 - 25 °C 温度范围内进行;



(ii)溶剂的蒸发在减压(600-4000 帕斯卡; 4.5-30 mmHg)条件下在旋转蒸发仪上进行, 浴温为 60 °C;

(iii)快速层析在由 J. T. Baker 获得的 40 μ m 硅胶的快速层析填料上进行; 薄层层析(TLC)在 Analtech 0.25mm 硅胶 GHLF 板(Art 21521 由 Analtech, Newark, DE, USA 获得)上进行;

(iv)所述反应的进行程度和产物的鉴定以及产物的均一性用一种或多种下列方法评价: 薄层层析(TLC)、高压液相层析(HPLC)或气相层析(GLC);

(v)熔点是未校正的, (dec)指分解; 所给出的熔点由所制备的物质获得的熔点; 多晶现象可以导致在部分制备中不同的熔点的物质的分离;

(vi)本发明化合物的结构是根据合成的方式、一种或多种下列分析方法而确定的: 微量分析(元素分析)数据、红外光谱或核磁共振(NMR)光谱或质谱;

(vii)给出产量和反应时间仅仅为了说明;

(viii)减压的压力以绝对压力单位帕斯卡(pa)给出; 其它压力以计示压力单位巴(bars)给出;

(ix)化学符号具有其通常的意义; 也使用了下列缩写: V(体积), W(重量); mp(熔点), L[升], ml(毫升), mmol(毫摩尔), g[克], mg(毫克), min(分钟), hr(小时);

(x)除另外指明外, 溶剂的比例以体积:体积(v/v)为单位给出;

(xi)除特别指明外, 反应在氮气环境下进行; 并且

(xii)术语连续层析指下列过程: 将溶剂(一半至三分之二的量)装至单颈的圆底烧瓶中并配有压力平衡的加液漏斗, 顶端有回流冷凝器。将玻璃棉塞塞入加液漏斗活塞的上方, 向加液漏斗中加入硅胶至一半至三分之二。打开活塞, 使所述化合物的溶液流至硅胶的顶部, 向所述装置内通入氮气。加热烧瓶中的溶剂使其回流至冷凝器并滴于硅胶顶部, 流经硅胶, 回到圆底烧瓶中。纯化的过程可以通过对烧瓶中的

溶液进行薄层层析监测。可以简单地通过转换烧瓶获得组分或改变溶剂。

实施例 1

(a)4-(4-氯代-2-硝基苯基)-4-羟基-2-丁炔酸乙酯

5 用 70 分钟将正丁基锂(37.5ml 2.37M 的己烷溶液, 88.9mmol)滴加至丙炔酸乙酯(8.96ml, 88.4mmol)的 THF(100ml)冷却(-78 °C)的溶液中, 以维持内部温度低于 - 78 °C 的温度。再加入 THF(5ml)洗涤加液漏斗。将 4-氯代-2-硝基苯甲醛(14.88g, 80.2mmol)的 THF(30ml)溶液转移至加液漏斗中, 并用 47 分钟滴加(维持所述反应温度低于 - 70 °C)。再加入
10 THF(5ml)洗涤加液漏斗。于 - 70 °C, 将所述溶液搅拌 90 分钟, 然后温热至 - 60 °C。迅速加入冰乙酸(18.3ml, 316mmol)。用 60 分钟使所述溶液温热至 10 °C, 并倾至乙醚(900ml)中。用饱和的碳酸钠水溶液(2x450ml)和饱和的氯化钠水溶液(1x450ml)洗涤产生的溶液。经无水硫酸钠干燥有机层, 过滤并在旋转蒸发仪上浓缩。该产物经快速层析纯化, 用乙酸乙酯:己烷(90:10)洗脱得到为红色油状物的目标化合物
15 (14.73g, 64.8%)。

可以根据下述制备 4-氯代-2-硝基苯甲醛原料: 于室温氮气环境下, 将甲硼烷二甲基硫 (156ml, 1.55mol)加至 4-氯代-2-硝基-苯甲酸 (313.0g, 1.55mol)和无水四氢吡喃(2L)的搅拌的溶液中至约加入 30ml
20 为止。然后将所述反应混合物加热至微回流。在加热维持微回流温度下滴加(3ml/min)剩余的甲硼烷二甲基硫。加入完成后, 在回流下继续加热 2.5 小时。再向所述反应混合物中加入甲硼烷二甲基硫(20ml, 0.2mol)并继续加热 10 分钟。使所述反应混合物冷至室温, 在水吸气器真空下浓缩所述反应混合物。真空干燥残留物, 然后溶于二氯甲烷
25 (1.7L)中, 于氮气环境下将所述溶液加至(用 15 分钟)氯铬酸吡啶鎓 (375g, 1.74mol)和二氯甲烷(3L)的搅拌的混合液中。于室温下继续搅拌 0.5 小时, 然后在回流下将所述反应混合物加热 1.5 小时。再加入氯代铬酸吡啶鎓(110g, 0.51mol)并在回流下继续加热 1.5 小时。将所述反应

混合物冷至室温，在搅拌下加入乙醚(3L)。通过 CELITE™ 过滤所述混合物，用乙醚(2x500ml)冲洗滤饼。合并滤液和洗涤液，通过硅胶(1200ml)和(1200ml)过滤两次。在水吸气器真空下浓缩滤液。真空干燥残留物得到为黄色粉末的 4-氯代-2-硝基-苯甲醛(247.32g, 86%)。

5 (b) 4-[(4-氯代-2-硝基苯基)羟甲基]-1H-吡唑-3,5-二羧酸二乙酯

将 4-(4-氯代-2-硝基苯基)-4-羟基-2-丁炔酸乙酯(5.00g, 17.7mmol) 和重氮乙酸乙酯(2.75g, 26.5mmol)的乙醚(43.3ml)的溶液回流 5 天。冷至室温后，进行所述反应混合物的层析，用乙酸乙酯:己烷(20:80, 30:70, 40:60 和 50:50)洗脱。合并所有含有所需化合物的组分，在旋转蒸发仪上浓缩，将产物在甲苯(总体积 225ml)中重结晶两次，得到为白色固体的目标化合物(4.15g, 59%, mp 60 °C)。

或者按下述制备目标化合物:

于氮气环境并搅拌下，将 4-(4-氯代-2-硝基苯基)-4-羟基-2-丁炔酸乙酯(253g, 0.89mol)、重氮乙酸乙酯(102g, 0.89mol)和无水四氢吡喃(1.4L)加热回流 3 天。再加入重氮乙酸乙酯(40.0g, 0.35mol)，在回流下继续加热 18 小时。在水吸气器真空下去除溶剂。将残留物(409g)溶于甲苯(800ml)中并缓慢将己烷(800ml)加至所述溶液中，将产生的混合物搅拌 1 小时。过滤混合物。用己烷(1L)洗涤滤饼，干燥得到褐-黄色粉末(216.4g)。将该褐-黄色粉末溶于热的甲苯(1.0L)中，滴加己烷(1L)至热的搅拌的溶液中。使搅拌的混合物冷至室温，同时搅拌过夜。过滤所述混合物。用己烷(2x500ml)洗涤滤饼，于 50 °C 真空干燥得到为灰白色粉末的目标化合物(202.55g, 57%)。于水吸气器真空下浓缩上述滤液。将残留物(123g)置于硅胶(5L)柱上，用二氯甲烷:甲醇 99.5:0.5 至 98:2 快速洗脱又得到为灰白色粉末的目标化合物(9.85g, 2.78%)。

25 (c) 4-(4-氯代-2-硝基苯甲酰基)-1H-吡唑-3,5-二羧酸二乙酯

用 37 分钟将氧化铬(VI)(17.48g, 174.8mmol)加至吡啶(27.6ml, 349.5mmol)的二氯甲烷(400ml)溶液中。用 9 分钟将 4-[(4-氯代-2-硝基苯基)羟甲基]-1H-吡唑-3,5-二羧酸二乙酯(11.56g, 29.1mmol) 以固体形

式加入。于室温下将所述反应混合物搅拌 44 小时。过滤所述溶液，用盐酸水溶液(500ml, 3N)洗涤有机层。用乙酸乙酯(3x250ml)和二氯甲烷(3x250ml)萃取水层。合并产生的有机萃取物，并在旋转蒸发仪上浓缩得到粗品固体(10.92g)。该产物经层析纯化，用二氯甲烷:2-丙醇(98:2, 96:4 和 94: 6)洗脱。从甲苯(250ml)中重结晶混合的组分，得到所需的产物。合并层析得到的纯品组分和重结晶产物，得到为白色固体的目标化合物(9.85g, 86%, mp 168 °C)。

或者按下述制备目标化合物:

于氮气环境下，用 35 分钟将吡啶(481.6g, 6.08mol)滴加至氧化铬(VI)(304.56g, 3.05mol)(注意: 向氧化铬(VI)中加入吡啶是一个极其危险的步骤，因此优选将氧化铬(VI)加至吡啶中)和二氯甲烷(6L)的机械搅拌的悬浮液中。加入吡啶后，将所述反应物搅拌 40 分钟，然后于室温下，用 0.5 小时滴加 4-[(4-氯代-2-硝基苯基)羟甲基]-1H-吡唑-3,5-二羧酸二乙酯(202.5g, 0.507mol)的二氯甲烷(1.3L)溶液。于室温下继续搅拌过夜。加入 CELITE™(205g)和另外的 Collins 试剂[氧化铬(VI)(50g, 0.5mol)和吡啶(120.3g, 1.52mol; 二氯甲烷(1L))], 将所述反应混合物搅拌 4 天。过滤所述反应混合物。用二氯甲烷(3L)洗涤滤饼，过滤。合并滤液和洗涤液，在水吸气器真空下浓缩。将残留物溶于乙酸乙酯(2L)中，通过短的硅胶柱(3L)过滤该溶液。在水吸气器真空下浓缩所述滤液。将固体残留物溶于热的甲苯(800ml)中，然后在搅拌下加入己烷(800ml)。使所述混合物冷至室温，然后过滤。用己烷(2x500ml)洗涤滤饼，于 50 °C 真空干燥得到为白色粉末的目标化合物(186.08g, 93%)。

(d)4-(4-氯代-2-氨基苯甲酰基)-1H-吡唑-3,5-二羧酸二乙酯

将 4-(4-氯代-2-硝基苯甲酰基)-1H-吡唑-3,5-二羧酸二乙酯(8.7g, 22.25mol)加至无水乙醇(265ml)中。将所述混合物搅拌 20 分钟，然后缓慢加热至回流。用 4 小时分次加入亚硫酸氢钠(15.29g, 87.86mmol)的水(85.5ml)溶液。将所述溶液回流 4 天。使所述混合物冷却，滤除固体。在旋转蒸发仪上浓缩有机层得到黄色固体(18.23g)。该粗品产物经

快速层析纯化，用乙酸乙酯:己烷(15:85, 25:75, 30:70)洗脱得到黄色固体(3g)。将含有无机物质和产物的混合组分在旋转蒸发仪上浓缩，产物继续层析，用氯仿:2-丙醇(98:2)洗脱。将所述产物在旋转蒸发仪上浓缩，并与从第一个柱上得到的纯品组分合并，得到为黄色固体的目标化合物(合并后重量为 5.2g, 64%, mp 201 °C)。

或者，按下述制备目标化合物：于氮气环境搅拌下，将乙酸镍(444g, 1.78mol)和水(6.6L)的混合液冷至 8 °C；然后在维持反应物温度在 8 °C 至 12 °C 之间，用 1.5 小时滴加硼氢化钠(271g, 7.16mol)的水(3.55L)溶液。然后在 8 °C - 12 °C 将所述反应混合物搅拌 1.5 小时。通过垂熔玻璃漏斗过滤所述反应混合物，同时保持黑色滤饼湿润(注意：如果干燥的话，该黑色粉末可能引火)。首先用水(6X2L)洗涤滤饼，然后用乙醇(2X2L)洗涤，最后用甲醇(1L)洗涤。将甲醇湿润的滤饼(Ni₂B, 易引火)转移至加有甲醇(8L)的 22L 烧瓶中。加入 4-(4-氯代-2-硝基苯甲酰基)-1H-吡唑-3,5-二羧酸二乙酯(111.0g, 0.28mol)的盐酸(2.52L)溶液。将所述反应混合物加热至 64 °C，并保持于 64 °C 6 小时；然后冷至室温，并通过 CELITE™ 过滤。用甲醇(2X2L)洗涤 CELITE™ 层。合并滤液和洗涤液，在水吸气器真空下蒸馏去除甲醇。向所述反应物中加入水(1L)，过滤该混合物。用水(2X500ml)洗涤滤饼，于 40 °C 真空下干燥得到为黄色固体的目标化合物(98.81g, 96%)。

(e)7-氯代-3-(乙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)二酮

向 2-羟基吡啶(1.30g, 13.69mmol)的甲苯(400ml)溶液中加入 4-(4-氯代-2-氨基苯甲酰基)-1H-吡唑-3,5-二羧酸二乙酯(5g, 13.69mmol)。将所述混合物回流 2 天，然后蒸馏去除溶剂，于 171 - 172 °C 将残留的固体加热 4 天。使固体冷却，经连续层析，用二氯甲烷洗脱 2 小时去除原料。用氯仿:2-丙醇(97:3)洗脱残留于柱上的原料 4 天。每天用新鲜的溶剂代替接收烧瓶中的溶剂。过滤前两个接收瓶中的溶剂得到为白色固体的目标化合物(1.65g, 38%, mp 290 °C)。或者，优选用乙醇/氯仿

(7:93)从柱上洗脱目标化合物。

或者，按下述制备目标化合物：于 160 °C 氮气环境同时搅拌下，将 4-(4-氯代-2-氨基苯甲酰基)-1H-吡唑-3,5-二羧酸二乙酯(133.64g, 0.365mol)、乙酸铵(2.82g, 0.0365mol)和 1-甲基-2-吡咯烷酮(267ml)的混合液加热 14 小时。冷至室温后，在搅拌下将所述反应混合物倾至水(4L)中。继续搅拌 0.5 小时，然后过滤所述混合物。将滤饼悬浮于水(3L)中，搅拌 0.5 小时，过滤。用水(3X600ml)洗涤滤饼，真空干燥得到灰白色粉末(110.3g)。用二氯甲烷(1L)洗涤该产物，真空干燥得到灰白色粉末(105.23g)。使该样品从冰乙酸中重结晶，过滤。用水洗涤滤饼，于 50 °C 真空干燥得到为白色粉末的目标化合物(67.7g, 59%)。

实施例 2

7-氯代-3-[(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基]吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)二酮

将 2-甲氧基乙胺(0.93ml, 10.7mmol)加至三甲基铝的甲苯溶液(5.34ml, 10.7mmol)中，将所述溶液搅拌 0.5 小时。将部分该溶液(0.63ml)加至 7-氯代-3-(乙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)二酮(171mg, 0.534mmol)的甲苯(1.3ml)溶液中。于室温下将产生的溶液搅拌 4.5 小时，然后加入盐酸水溶液(1.6ml, 1N)和水(50ml)骤冷。分层，用乙酸乙酯(5x30ml)和二氯甲烷(5x30ml)萃取水层。在旋转蒸发仪上浓缩合并的有机层得到粗品固体(70mg)。用水(300ml)稀释水层，连续用氯仿(250ml)萃取 64 小时。在旋转蒸发仪上浓缩氯仿层得到固体(60mg)。合并两次所得固体，经快速层析纯化，用二氯甲烷:2-丙醇(95:5, 90:10, 80:20)洗脱得到目标化合物(产率为 41%, m.p. 287-291 °C)。或者，可优选用乙醇:氯仿(7:93)洗脱从柱上得到目标化合物。

实施例 3

7-氯代-3-(二丙基氨基甲酰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)二酮

将二丙胺(1.29ml, 9.38mmol)加至三甲基铝的甲苯溶液(4.68ml,

9.38mmol)中, 将所述溶液搅拌 45 小时。将部分该溶液(1.9ml)加至 7-氯代-3-(乙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(500mg, 1.56mmol)的甲苯(2ml)溶液中。再加入甲苯(7ml)。于室温下将所述溶液搅拌 70 分钟, 然后用 1N 盐酸(.3ml)骤冷。分层, 用乙酸乙酯(3X50ml)萃取水层。用 1N 盐酸和水(25ml)洗涤合并的有机层, 通过旋转蒸发浓缩。粗品残留物经层析纯化, 用己烷:乙酸乙酯(95:5-50:50)洗脱得到目标化合物(产率为 31%, m.p. 270 °C)。

实施例 4

7-氯代-3-(N-苄基氨基甲酰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

将苄胺(1.34ml, 12.5mmol)加至三甲基铝的甲苯溶液 (6.25ml, 12.5mmol)中, 将所述溶液搅拌 30 分钟。将产生的部分溶液(795 μ l)加至 7-氯代-3-(乙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(200mg, 0.625mmol)的甲苯(1.56ml)溶液中。于室温下将产生的溶液搅拌 48 小时, 然后用盐酸水溶液(1.88ml, 1N)和水(30ml)骤冷。用二氯甲烷(5X25ml)萃取水层。合并有机层, 过滤不溶性物质, 干燥得到目标化合物(203mg, 产率 85%, m.p. 335-336 °C)。

实施例 5

7-氯代-3-(吗啉代羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

将吗啉(268 μ L, 3.06mmol)加至三甲基铝的甲苯溶液(1.56ml, 3.13mmol)中, 将所述溶液搅拌 20 分钟。将产生的部分溶液(365 μ l)加至 7-氯代-3-(乙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(100mg, 0.313mmol)的甲苯(0.760ml)溶液中。于室温下将产生的溶液搅拌 4 小时, 然后用盐酸水溶液(1.88ml, 1N)和水(50ml)骤冷。用氯仿(7X50ml)和乙酸乙酯(3X50ml)萃取水层。在旋转蒸发仪上浓缩合并的有机层。粗品产物经快速层析纯化, 用氯仿:2-丙醇(99:1-80:20)洗脱得到目标化合物(89.9mg, 产率 80%, m.p. 347 °C)。

实施例 6

7-氯代-3-[N,N-双(2-乙氧基乙基)氨基甲酰基]吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)二酮

5 将双-(2-乙氧基乙基)胺(560 μ L, 3.13mmol)加至三甲基铝的甲苯溶液(1.56ml, 3.13mmol)中, 将所述溶液搅拌 20 分钟。将产生的部分溶液(424 μ l)加至 7-氯代-3-(乙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)二酮(100mg, 0.313mmol)的甲苯(780 μ l)溶液中。于室温下将产生的溶液搅拌 4.5 小时, 然后用盐酸水溶液(1.5ml, 1N)和水(20ml)骤冷。用乙酸乙酯(3X50ml)萃取水层, 在旋转蒸发仪上浓缩有机层。粗品产物经快速层析纯化, 用氯仿:2-丙醇(99:1-80:20)洗脱得到目标化合物(60.8mg, 产率 45%, m.p. 202 $^{\circ}$ C)。

实施例 7

7-氯代-3-[N,N-双(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基]吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)二酮

15 将双-(2-甲氧基乙基)胺(560 μ L, 3.13mmol)加至三甲基铝的甲苯溶液(1.56ml, 3.13mmol)中, 将所述溶液搅拌 20 分钟。将产生的部分溶液(403 μ l)加至 7-氯代-3-(乙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)二酮(100mg, 0.313mmol)的甲苯(780 μ l)溶液中。于室温下将产生的溶液搅拌 24 小时, 然后用盐酸水溶液(1.8ml, 1N)和水(15ml)骤冷。用氯仿(7X25ml)萃取水层。合并有机层并在旋转蒸发仪上浓缩。粗品产物经快速层析纯化, 用氯仿:2-丙醇(99:1-95:5)洗脱得到目标化合物(421mg, 产率 67%, m.p. 207 - 209 $^{\circ}$ C)。

实施例 8

7-氯代-3-[N-甲氧基-N-甲基氨基)羰基]吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)二酮

25 向盐酸 N,O-二甲基羟胺(550mg, 5.6mmol)中加入三甲基铝的甲苯溶液(2.8ml, 5.6mmol), 于 0 $^{\circ}$ C 将所述溶液搅拌 15 分钟。于 0 $^{\circ}$ C 将产生的部分溶液(1.5ml)加至 7-氯代-3-(乙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮

杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(300mg, 0.938mmol)的甲苯(5ml)溶液中。使产生的溶液温热至室温并搅拌4小时。然后用盐酸水溶液(8.4ml, 1N)和水(50ml)骤冷。用二氯甲烷(8X30ml)萃取水层, 经旋转蒸发浓缩有机层得到固体(160mg)。然后将水层连续层析, 用二氯甲烷洗脱19小时。经
5 旋转蒸发浓缩其有机层得到固体(190mg)。合并两次得到的固体, 经快速层析纯化, 用二氯甲烷:2-丙醇(100%二氯甲烷至99:10)洗脱。合并收集的组分并经旋转蒸发浓缩得到目标化合物(220mg, 产率70%, m.p. 287 °C)。

实施例9

10 7-氯代-3-(羧基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

将7-氯代-3-(乙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(6g, 18.75mmol)在氢氧化钠水溶液(206ml, 0.2N)中的溶液回流135分钟。将所述混合物冷至室温, 加入冰乙酸(30ml)。过滤不溶性物质并干燥得到为黄色固体的目标化合物(5.1g, 产率94%, m.p. >400 °C
15 dec)。

实施例10

7-氯代-3-[[叔-丁基氨基]氧基]羰基吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

将7-氯代-3-(羧基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮
20 (400mg, 1.37mmol)(实施例9的化合物)和1,1'-羰基二咪唑(334mg, 2.06mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(16ml)中的溶液搅拌1小时。一次性加入盐酸N-叔-丁基羟胺(516mg, 4.11mmol), 并于室温下将所述溶液搅拌17小时。向产生的溶液中加入水(20ml)。过滤不溶性物质, 用热的甲醇(3X20ml)洗涤得到目标化合物(300mg, 产率60%, m.p. 258 °C)。

25 实施例11

7-氯代-3-[[环己基氨基]氧基]羰基吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

将7-氯代-3-(羧基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

(300mg, 1.03mmol)(实施例 9 的化合物)和 1,1'-羰基二咪唑(251mg, 1.55mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(12ml)中的溶液搅拌 1 小时。一次性加入盐酸 N-环己基羟胺(469mg, 3.09mmol), 并于室温下将所述溶液搅拌 2 小时。向产生的溶液中加入水(15ml)。过滤不溶性物质并干燥得到目标化合物(286mg, 产率 72%, m.p. 220 °C)。

实施例 12

7-氯代-3-[[[异丙基氨基]氧基]羰基]吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

将 7-氯代-3-(羧基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(300mg, 1.03mmol)(实施例 9 的化合物)和 1,1'-羰基二咪唑(251mg, 1.55mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(12ml)中的溶液搅拌 1 小时。一次性加入盐酸 N-异丙基羟胺(345mg, 3.09mmol), 并于室温下将所述溶液搅拌 55 分钟。向产生的溶液中加入水(40ml), 产生沉淀, 经过滤分离。此粗品产物经快速层析纯化, 用氯仿:2-丙醇(98:2-96.5:3.5)洗脱得到目标化合物(167mg, 产率 47%, m.p. 224 °C)。

实施例 13

7-氯代-3-[[[苄氨基]氧基]羰基]吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

将 7-氯代-3-(羧基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(100mg, 0.344mmol)(实施例 9 的化合物)和 1,1'-羰基二咪唑(83.5mg, 0.515mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(1.4ml)中的溶液搅拌 1 小时。将盐酸 N-苄基羟胺(82.2mg, 0.515mmol)、三乙胺(71.7 μ l, 0.515mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)置于另一个烧瓶中。将该溶液搅拌 20 分钟。将所述羟胺溶液加至酰基咪唑溶液中, 于 70 °C 将产生的溶液搅拌 1 小时。使所述溶液冷至室温, 并加入水(10ml)。过滤不溶性物质并干燥得到目标化合物(110mg, 产率 81%, m.p. 169 - 179 °C dec)。

实施例 14

7-氯代-3-(氨基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二

酮

将7-氯代-3-(羧基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮 (1g, 3.44mmol)(实施例 9 的化合物)和 1,1'-羧基二咪唑(0.64mg, 3.95mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(25ml)中的溶液搅拌 64.5 小时。一次性加入乙酸铵(0.796mg, 10.33mmol), 接着再加入 N,N-二甲基甲酰胺(15ml)。于室温下将所述溶液搅拌 3.75 小时, 真空浓缩 45 分钟。用水(3X20ml)洗涤残留物。过滤不溶性物质并干燥得到目标化合物(967mg, 产率 97%, m.p. 224 - 225 °C)。

实施例 15

10 7-氯代-3-(苯氧基羧基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

将7-氯代-3-(羧基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮 (500mg, 1.72mmol)(实施例 9 的化合物)和 1,1'-羧基二咪唑(418mg, 2.58mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(7ml)中的溶液搅拌 16.75 小时。一次性加入苯酚(486mg, 5.16mmol), 并于 70 °C 将所述溶液搅拌 24 小时。向产生的溶液中加入水(30ml), 产生沉淀, 经过滤分离。此粗品产物经快速层析纯化, 用氯仿:2-丙醇(98:2-90:10)洗脱得到目标化合物(330mg, 产率 53%, m.p. 265 °C)。

实施例 16

20 7-氯代-3-(苄氧基羧基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

将7-氯代-3-(羧基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮 (500mg, 1.72mmol)(实施例 9 的化合物)和 1,1'-羧基二咪唑(418mg, 2.58mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(7ml)中的溶液搅拌 13 分钟。一次性加入苄醇(534 μ l, 5.16mmol)。并于室温下将所述溶液搅拌 17.5 小时, 于 55 °C 搅拌 2.75 分钟。使所述溶液冷至室温, 加入水(10ml)。过滤不溶性物质并干燥得到目标化合物(360mg, 产率 55%, m.p. 254 °C)。

实施例 17

7-氯代-3-(2-丙烯氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

向7-氯代-3-(羧基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(500mg, 1.7mmol)(实施例9的化合物)的二氯甲烷(15ml)的溶液中加入
5 N,N-二甲基甲酰胺(2滴), 然后一次性加入草酰氯(300 μ l, 3.4mmol). 于室温下将产生的溶液搅拌24小时, 旋转蒸发浓缩, 并向残留物中加入烯丙醇(15ml). 于100 $^{\circ}$ C将所述混合物加热15分钟并通过旋转蒸发浓缩. 残留物经快速层析纯化, 用二氯甲烷:甲醇(95:5)洗脱得到为固体的目标化合物(358mg, 产率63%, m.p. 247 - 249 $^{\circ}$ C).

10 实施例18

7-氯代-3-(异丙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

使7-氯代-3-(乙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(500mg, 1.56mmol)、2-丙醇(60ml)和浓盐酸(3滴)的溶液经历
15 三个缓慢蒸馏(用6小时)部分去除溶剂, 然后回流过夜的循环. 第三个循环后, 通过旋转蒸发去除溶剂, 粗品产物经快速层析纯化, 用二氯甲烷:2-丙醇(95:5 - 85:15)洗脱得到为白色固体的目标化合物(256mg, 产率48%, m.p. 291 $^{\circ}$ C). 或者, 根据下述表1所示的实施例18所述可以制备目标化合物.

20 实施例19

7-氯代-3-氟基吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

将7-氯代-3-(氨基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(590mg, 2.03mmol)(实施例14的化合物)的三氯氧化磷(2.56ml)中的溶液回流70分钟. 在常压和106 $^{\circ}$ C下蒸馏去除过量的三氯氧化磷.
25 向剩下的深棕色残留物中加入水(40ml). 用乙酸乙酯(4X50ml)萃取水相. 合并有机相, 经硫酸镁干燥, 过滤并在旋转蒸发仪上浓缩得到为棕色/金黄色固体的目标化合物(约216mg, 产率39%, m.p. 370 $^{\circ}$ C dec).

实施例 20

(a) 1-(4-甲氧基苯基甲基)-7-氯代-3-[(N-甲氧基-N-甲基-氨基)羰基]吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮或 2-(4-甲氧基苯基甲基)-7-氯代-3-[(N-甲氧基-N-甲基氨基)羰基]吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(2H, 9H)二酮

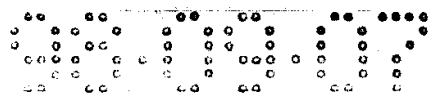
于 0 °C 向 7-氯代-3-[(N-甲氧基-N-甲基氨基)羰基]吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(1.7g, 5.07mmol)(实施例 8 的化合物)溶液中加入 N,N-二甲基甲酰胺(25ml)和碘化钠(154mg, 1.03mmol)。于 0 °C 将所述溶液搅拌 10 分钟, 加入碳酸钠(639mg, 6.03mmol)和乙醇(17 μ l)。将所述溶液搅拌 15 分钟, 加入 4-甲氧基苄基氯(811mg, 5.18mmol)。于室温下将所述溶液搅拌 16 小时。用饱和的氯化铵(84ml)骤冷所述溶液, 用乙酸乙酯(10X40ml)彻底萃取。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并经旋转蒸发浓缩得到黄色油状固体。将此粗品物质经快速层析纯化, 用环己烷:乙酸乙酯(90:10-70:30)洗脱得到一种纯的目标化合物区域异构体(regioisomers)(1g, 44%); R_f 0.51 (1:1 乙酸乙酯:己烷)。

实施例 20

(b) 1-(4-甲氧基苯基甲基)-7-氯代-3-甲酰基吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮或 2-(4-甲氧基苯基甲基)-7-氯代-3-甲酰基吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

将来自上述实施例 20(a)的单一区域异构体(955mg, 2.10mmol)在 THF(48ml)中的溶液冷至 - 78 °C, 加入在二氯甲烷中的氯化二异丁基铝(14.7ml, 14.7mmol)。于 - 78 °C 将所述溶液搅拌 165 分钟, 然后加入甲醇(24 滴)和水(220ml)。用乙酸乙酯(5X30ml)萃取水层。合并有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并经旋转蒸发浓缩得到粗品固体(722mg)。将水层静置 17 小时, 然后用乙酸乙酯(2X200ml)再萃取。如上所述处理有机层。合并所有的粗品物质得到固体(772mg, 粗品产率 81%)。

用 10 分钟分两次向吡啶(1.80ml, 22.8mmol)的二氯甲烷(17ml)溶液



5 中加入氧化铬(VI)(1.15g, 11.5mmol). 将产生的混合物搅拌 30 分钟. 向该溶液中加入前面分离的固体(760mg), 并将所述溶液搅拌 24 小时. 通过倾出分离二氯甲烷溶液, 用二氯甲烷(5X50ml)洗涤残留物. 用 1N 盐酸水溶液(187ml)洗涤合并的有机层. 用水(200ml)稀释水萃取物, 用二氯甲烷(5X200ml)和乙酸乙酯(3X200ml)萃取. 合并所有的有机层, 过滤, 旋转蒸发部分浓缩, 经无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发浓缩得到淡棕色粉末. 将此粗品物质经快速层析纯化, 用氯仿:乙酸乙酯(80:20)洗脱得到为白色固体的目标化合物(509mg, 62%; R_f 0.67, 己烷:乙酸乙酯 1:1).

10 实施例 20

(c)7-氯代-3-甲酰基吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

15 于室温下将由以上实施例 20(b)得到的 1-(4-甲氧基苯基甲基)-7-氯代-3-甲酰基吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮或 2-(4-甲氧基苯基甲基)-7-氯代-3-甲酰基吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(2H, 9H)二酮(400mg, 1.01mmol)和硝酸高铷铵(2.2g, 4.03mmol)的乙腈(12ml)和水(4ml)混合液中的溶液搅拌 17 小时, 过滤. 顺序用乙腈(12ml)和水(4ml)的混合液和丙酮(10ml)洗涤分离的固体. 用乙酸乙酯萃取乙腈-水溶液. 将上述得到的固体物质与乙酸乙酯萃取物合并, 旋转蒸发去除溶剂. 用热的甲醇(1X20ml, 然后 1X10ml)洗涤残留物, 干燥得到目标化合物(25mg, 9%).

20 实施例 21

(a)4-(4-氯代-2-硝基苯甲酰基)-3-苯甲酰基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

25 于室温下将 4-(4-氯代-2-硝基苯基)-4-氧代-2-丁炔酸乙酯(根据实施例 48(a)中所述制备)(1.2g, 4.11mmol)和重氮乙酰苯(1.2g, 8.22mmol, 根据 Org. Syn. Coll. 第 VI 卷, 第 386-388 页制备)的四氢呋喃(THF)(21.6ml)中的溶液搅拌 16 小时. 旋转蒸发浓缩所述反应物, 经快速层析纯化, 用己烷:乙酸乙酯(90:10, 80:20, 70:30)洗脱得到目标化合物

(1.3g, 74.3%); R_f 0.38 (1:1 乙酸乙酯:己烷).

(b) 4-(4-氯代-2-氨基苯甲酰基)-3-苯甲酰基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

5 根据实施例 23(d)中所述相似的方法, 用溴化镍处理 4-(4-氯代-2-硝基苯甲酰基)-3-苯甲酰基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.2g, 2.81mmol)得到粗品产物。将粗品产物经快速层析纯化, 用己烷:乙酸乙酯(75:25-50:50)洗脱得到为固体的目标化合物(620mg, 56%)。

(c) 3-苯甲酰基-7-氯代吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

10 于 146 °C 将 4-(4-氯代-2-氨基苯甲酰基)-3-苯甲酰基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(620mg, 1.56mmol)、1-甲基-2-吡咯烷酮(4ml)和乙酸铵(120mg, 1.56mmol)加热 16.5 小时。将温度升至 160 °C 1 小时。使所述溶液冷至室温, 加入水(60ml)。过滤不溶性物质(468mg), 干燥, 经两次快速层析, 用己烷:乙酸乙酯(90:10-50:50)洗脱得到不纯的产物。将粗品固体与乙醇(15ml)研磨, 用乙醇(3X10ml)洗涤, 干燥得到目标化合物(30.5mg, 15 产率 5.6%, m.p. 370 - 373 °C dec.)。

实施例 22

(a) N-苄氧基苯亚甲基胺

20 将苯甲醛(6.65g, 62.7mmol)加至乙醇(100ml)、碳酸钾(8.98g, 65mmol)和盐酸 O-苄基羟胺(10.0g, 62.7mmol)的混合物中。将所述混合物回流 5 小时, 冷至室温, 用水(500ml)稀释。用乙酸乙酯(500ml)萃取水溶液。用水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并旋转蒸发浓缩得到为黄色油状的目标化合物(14.96g, 119%)。

(b) 盐酸 N,O-二苄基羟胺

25 于 0 °C 向来自实施例 22(a)的 N-苄氧基苯亚甲基胺(3.0g, 14.2mmol)的二氯甲烷(30ml)溶液中加入二甲基苯基硅烷(3.09ml, 20.3mmol), 接着加入三氟乙酸(3.92ml, 50.6mmol)。使所述溶液温热至室温, 搅拌 16 小时。旋转蒸发浓缩所述溶液。向粗品油状物中加入二氯甲烷(20ml)和氯化氢的二氯甲烷饱和溶液(20ml)。过滤不溶性物质(300mg), 旋转蒸

发浓缩所述溶液。向粗品油状物中加入氯化氢的乙醚饱和溶液(20ml)。再加入乙醚(100ml)，过滤不溶性物质。将得到的固体与以上最初过滤的固体合并得到目标化合物(1.57g, 45%)。

5 (c) 7-氯代-3-[(N-羟基-N-苄胺)羰基]吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)二酮

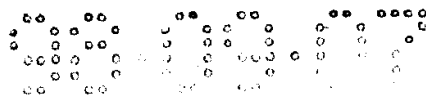
于 50 °C 将 7-氯代-3-(羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)二酮(459mg, 1.7mmol)(实施例 9 的化合物)和 1,1'-羰基二咪唑(421mg, 2.6mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(3ml)中的溶液加热 1 小时。一次性加入盐酸 N,O-二苄基羟胺(1.3mg, 5.24mmol)，于 50 °C 将所述溶液加热 1 小时。将所述反应物冷至室温，加入水(35ml)。用乙酸乙酯(3X10ml)萃取水层。旋转蒸发浓缩有机层至体积 15ml，过滤不溶性物质。旋转蒸发浓缩有机层，向残留物中加入甲醇(10ml)。过滤不溶性物质，合并所有的固体，干燥得到白色固体(500mg)。向该固体中缓慢加入 10 % 氢氧化钠水溶液(10-13ml)至 pH 11。过滤去除不溶性物质，向碱性溶液中加入浓的冰乙酸(3-4ml)至固体沉淀出来。过滤不溶性物质，干燥得到目标化合物(259mg, 40.3%, m.p. 282-285 °C)。

实施例 23

(a) 2,2,2-三氟重氮乙烷

向 3,3,3,-三氟乙胺盐酸盐(14.8g, 109mmol)的水(55ml)溶液中加入乙醚(82ml)，接着加入亚硝酸钠(8.2g, 119mmol)。用 TEFLON™ 塞密封所述反应物，于室温下搅拌 3 小时。分离各层，测量乙醚层体积为 82ml。根据下述测定乙醚溶液的三氟重氮乙烷的浓度为 0.7M，产率为 52.5%(6.31g)的 2,2,2-三氟重氮乙烷。

将每份 1.00ml 的醚制的三氟重氮乙烷加至剧烈搅拌的过量的 p-甲苯磺酸一水化物(510mg, 2.68mmol)的乙醚(10ml)的溶液中。加入水(10ml)，接着加入数滴酚酞指示剂。用 0.2N 氢氧化钠水溶液(9.9ml)滴定所述混合物至粉红色终点，证明与 2,2,2-三氟重氮乙烷反应已消耗 0.7mmol 的对-甲苯磺酸。



(b) 3-三氟甲基-4-[(4-氯代-2-硝基苯基)(羟基)甲基]-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

5 将来自上述实施例 23(a)的醚制的 2,2,2-三氟重氮乙烷溶液(80ml, 56mmol)加至 4-(4-氯代-2-硝基苯基)-4-羟基-2-丁炔酸乙酯(3.09g, 10.9mmol)中, 于室温下将所述溶液搅拌 3 天。TLC 显示有残留的原料(R_f 0.67, 1:1 乙酸乙酯:己烷)和两个新的产物(R_f 0.36, 0.48)。通过缓慢加入对-甲苯磺酸的乙醚溶液骤冷过量的 2,2,2-三氟重氮乙烷。

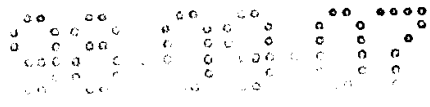
10 如上所述完全重复该步骤(实施例 23(a)和(b))(第二次测得 2,2,2-三氟重氮乙烷的浓度为 0.54M, 产量为 4.78g, 40%), 合并产生的乙醚溶液, 用水(1x50ml 然后 2x75ml)和饱和的氯化钠水溶液(1X75ml)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到桔红色油状物(20g)。将该物质经快速层析纯化(己烷:乙酸乙酯, 90:10 然后 80:20)得到纯的目标化合物(2.39g, 28%)和区域异构体的混合物(0.88g)。

(c) 4-(4-氯代-2-硝基苯甲酰基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

15 将氧化铬(VI)(CrO_3 , 2.828g, 28.28mmol)加至吡啶(4.58ml, 56.63mmol)的二氯甲烷(70ml)溶液中, 于室温下将所述混合物搅拌 15 分钟。向产生的酒红色溶液中加入 3-三氟甲基-4-[(4-氯代-2-硝基苯基)(羟基)甲基]-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.64g, 4.17mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液。于室温下将产生的混合物搅拌 4 天。从深色粘稠的残留物中倾出二氯甲烷溶液, 用乙醚(3X100ml)洗涤所述残留物。合并二氯甲烷和乙醚萃取物, 顺序用 1N 盐酸水溶液(2X100ml)和饱和的氯化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤, 经旋转蒸发浓缩得到为黄色固体的目标化合物 1.33g(82%)。

(d) 4-(4-氯代-2-氨基苯甲酰基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

25 通过缓慢(15 分钟以维持内部温度在 10 °C 和 16 °C 之间)向冷却的(用冰水浴冷至 10 °C)乙酸镍(II)四水化物 [$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$](2.02g, 8.12mmol)的水(30ml)的溶液中加入硼氢化钠(NaBH_4 , 1.22g, 32.25mmol)的水(16ml)(浑浊)溶液产生硼化镍(Ni_2B , PYROPHORIC)。随着硼氢化



钠溶液的加入立即产生粒状黑色沉淀。加入完毕后，于 10 - 15 °C 将所述混合物搅拌 2 小时。通过悬浮于滤液上方的倒置的漏斗通入氮气，在氮气环境下通过中级垂熔玻璃漏斗真空过滤分离黑色沉淀。用水(3X10ml)和乙醇(3X10ml)洗涤黑色沉淀，得到 1.06g 精细黑色粉末。将该物质立即用于下面的反应；将该物质放置过夜后使用得不到令人满意的效果。

将新鲜制备的硼化镍(1.06g)加至 4-(4-氯代-2-硝基苯甲酰基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(437.0mg, 1.116mmol)的乙醇(20ml)溶液中，接着加入 1.0N 盐酸水溶液(5.0ml)。于 60 °C 将该混合物搅拌 30 分钟，然后于室温下搅拌过夜(17 小时)。将所述反应混合物倾至水(250ml)中，用乙醚(2X250ml)萃取。过滤有机层去除残留的黑色固体，顺序用水(250ml)和饱和的氯化钠水溶液(250ml)洗涤，经无水硫酸镁干燥，过滤，旋转蒸发浓缩得到 0.42g 黄绿色固体。将该物质溶于乙酸乙酯(50ml)中，预吸附于 4.1g 硅胶上，然后上于 40g(2.84X14.2cm)硅胶快速层析柱的顶端。用己烷-乙酸乙酯(90:10 然后 80:20)洗脱该柱得到为淡黄色固体的目标化合物 235.6mg(58.4%)。

(e)7-氯代-3-三氟甲基吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮

向 4-(4-氯代-2-氨基苯甲酰基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(360mg, 0.997mmol)的甲苯(50ml)溶液中加入 2-羟基吡啶(93.9mg, 0.988mmol)。蒸馏去除甲苯，于 170 °C 将残留物加热 2 天。将烧瓶冷至室温，加入二氯甲烷(20ml)。过滤不溶性物质得到粗品固体(284mg)。将粗品物质连续层析，用二氯甲烷(100ml)和二氯甲烷:2-丙醇(98:2, 200ml)洗脱。旋转蒸发浓缩各组分，发现含有聚乙烯管的污染物。合并组分，通过硅胶塞柱快速层析去除污染物，用己烷、己烷:乙酸乙酯(95:5, 90:10)、二氯甲烷和二氯甲烷:2-丙醇(95:5, 90:10)洗脱。旋转蒸发浓缩产物组分得到为白色固体的目标化合物(124mg, 37%, m.p. 337-339 °C)。

或者，可以优选如下述制备目标化合物：于氮气环境下，于 160 °C 并搅拌下将 4-(4-氯代-2-氨基苯甲酰基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.0g, 2.76mmol)、乙酸铵(0.21g, 2.76mmol)和 1-甲基-2-吡咯烷酮(2.3ml)的混合物加热 1 小时。冷至室温后，向搅拌的反应混合物中加入水(25ml)。搅拌 10 分钟后，过滤产生的混合物水溶液。用水(2X25ml)洗涤滤饼，然后真空干燥得到褐色固体。将固体放入二氯甲烷(25ml)中，将所述混合物搅拌 15 分钟，然后过滤。用二氯甲烷(2X25ml)洗涤滤饼，真空干燥得到为褐色固体的目标化合物(0.66g, 76%, m.p. 334-336 °C)。

10 实施例 24

7-氯代-3-[(N-苯基-N-甲氨基)羰基]吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)-二酮

向 7-氯代-3-(羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(500mg, 1.72mmol)(实施例 9 的化合物)的四氯化碳(5ml)的悬浮液中加入五氯化磷(358mg, 1.72mmol)。将所述混合物搅拌 17 小时，过滤，用四氯化碳(3X10ml)洗涤。向残留物中加入 N-甲基苯胺(190 μ l, 1.72mmol)和二氧六环(7ml)。将产生的混合物搅拌 17 小时。向该混合物中加入水(50ml)。分离水层，用乙酸乙酯(3X100ml)萃取。合并有机层，经旋转蒸发浓缩为 50ml。过滤去除不溶性物质，将有机溶液预吸附于硅胶上，经快速层析纯化，用氯仿和氯仿:2-丙醇(99:1, 98:2-90:10)洗脱。合并产物组分，经旋转蒸发浓缩得到为淡黄色固体的目标化合物(100mg, 15.2%, m.p. 308 °C)。

实施例 25

(a) 苯甲醛对甲苯磺酰肼

25 向对甲苯磺酰肼(1.05g, 5.63mmol)的无水乙醇(5ml)淤浆中加入新蒸馏的苯甲醛(0.5g, 4.7mmol)。溶解该对甲苯磺酰肼得到澄清的溶液。于室温下搅拌 7 - 10 分钟，目标化合物开始结晶。将所述反应混合物冷至 - 15 °C 5 分钟。过滤固体，用 15ml 冷甲醇洗涤，经吸气器真空

干燥得到灰白色结晶的目标化合物(1.31g, 100%, m.p. 135.5-136.1 °C).

(b) 苯基重氮甲烷

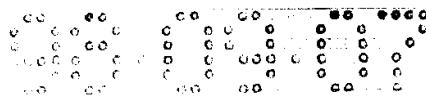
将苯甲醛对甲苯磺酰脲(1.15g, 4.2mmol)置于烘箱干燥的圆底烧瓶中, 接着加入 4.3ml 1.0M 甲醇钠的甲醇溶液(2.3g Na 金属溶于无水甲醇中并稀释至 100ml). 旋转所述混合物至所有的内容物溶解. 经旋转蒸发除去大部分的溶剂, 经高真空下排空烧瓶 2 小时去除最后残留的溶剂. 得到的固体于 215 °C, 200 毫托下进行 Kugelrohr 蒸馏 1 小时. 于 68 - 70 °C 时, 将为红色油状物的目标化合物收集于定量的接收瓶中.

(c) 3-苯基-4-[(4-氯代-2-硝基苯基)(羟基)甲基]-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

将新生成的苯基重氮甲烷(2.44g, 20.7mmol)的 10ml 的无水 THF 溶液加至 4-(4-氯代-2-硝基苯基)-4-羟基-2-丁炔酸乙酯(5.86g, 20.7mmol)的 10ml THF 中, 于室温下将所述混合物搅拌 18 小时. 用过量的醚制的乙酸骤冷所述反应混合物, 通过旋转蒸发浓缩为油状物(12.24g), 冷却后固化. 过滤该物质得到为淡黄色固体的目标化合物(2.42g). 旋转蒸发浓缩滤液为油状物, 将其与己烷:乙酸乙酯(4:1)研磨又得到目标化合物 1.52g(合并产率为 48 %).

(d) 3-苯基-4-(4-氯代-2-硝基苯甲酰基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

缓慢将三氧化铬(0.15g, 1.5mmol)加至无水吡啶(0.237g, 300ml)的无水二氯甲烷(5ml)溶液中, 得到酒红色的混合物, 于室温下将其搅拌 10 分钟. 用 25 分钟将 3-苯基-4-[(4-氯代-2-硝基苯基)(羟基)甲基]-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(0.10g, 0.25mmol)的无水二氯甲烷(2ml)溶液分三份加至酒红色的混合物中. 于室温下将所述反应混合物搅拌 18 小时. 过滤所述反应混合物, 用 3X20ml 3N HCl 萃取滤液. 用硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 通过旋转蒸发浓缩得到油状物(0.1g), 将其与己烷:乙酸乙酯(4:1)研磨得到为褐色固体的目标化合物(0.075g, 75 %).



(e) 硼化镍

于室温下搅拌四水合乙酸镍(II)(2.0g, 8.0mmol)在水(30ml)中的混合液, 得到绿色溶液, 将其冷至 0 °C. 用 30 分钟通过滴管滴加硼氢化钠(1.21g, 32mmol)的水(16ml)溶液至该绿色溶液中, 同时维持温度为 11 - 12 °C. 过滤产生的黑色淤浆, 用水(3X25ml)和乙醇(3X10ml)洗涤, 在吸气器真空和氮气下干燥, 小心不要使固体过度干燥, 因为它可能引火. 回收的湿的褐色固体的产率(0.82g, 1.37X 理论产率).

(f) 3-苯基-4-(4-氯代-2-氨基苯甲酰基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

将硼化镍(3.56g)和 1N HCl(16ml)的甲醇(65ml)液的悬浮液加至 3-苯基-4-(4-氯代-2-硝基苯甲酰基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.5g, 3.7mmol)中, 将所述混合物加热至 60 °C 18 小时. 过滤所述反应混合物, 通过旋转蒸发器浓缩滤液为绿色固体(2.38g). 将所述固体溶于乙酸乙酯(100ml)中, 用水(2X50ml)和盐水(1X50ml)萃取. 经硫酸钠干燥有机层, 浓缩为深绿色油状物(1.5g), 用少量的己烷洗涤得到为黄色固体的目标化合物(0.855g, 62%).

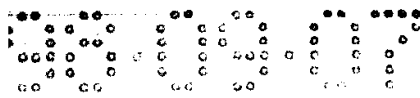
(g) 7-氯代-3-苯基吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10-(1H, 9H)二酮

于 160 °C 蒸馏 3-苯基-4-(4-氯代-2-氨基苯甲酰基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(0.84g, 2.28mmol)和 2-羟基-吡啶(0.217g, 2.28mmol)的甲苯(12ml)的混合液至完全去除甲苯. 于同一温度下加热残留物 18 小时. 用水洗涤反应残留物以去除 2-羟基-吡啶. 将不溶性物质加至甲醇(225ml)中, 加热至沸. 加入乙酸乙酯(100ml), 将所述溶液再加热 2 分钟, 然后浓缩至 100ml. 过滤所述溶液以去除某些不溶性物质, 经旋转蒸发浓缩滤液至形成沉淀, 过滤得到为褐色固体的目标化合物(0.381g, 51%, mp 328.1-330.9 °C).

用一般的方法 A、B 和 C 中所述的过程制备式 I 的各种其它的化合物, 其中 X 为 O, C 为吡唑环, 并列于表 1 中.

一般方法

方法 A



向经烘箱干燥的烧瓶中加入 7-氯代-3-(乙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(0.50g, 1.58mmol)和式 IV 的适当的醇(R^5OH)(10ml)。通过注射器向产生的淤浆中加入异丙醇钛(IV)(0.89g, 3.14mmol), 将所述混合物加热至回流 10 - 90 分钟。用 1N HCl(20ml)骤冷所述反应混合物。加入乙醚(30ml), 过滤去除不溶性物质。用乙醚(3X30ml)萃取滤液。经硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 经旋转蒸发仪浓缩得到粗品产物。使固体从甲醇中重结晶得到式 I 化合物, 将其列于表 1 中。

方法 B

10 (a) 用于方法 B 的催化剂的制备

二异硫氰酸二正丁基锡

将氧化二正丁基锡(3.36g, 13.5mmol)和硫氰酸铵(2.05g, 27.0mmol)悬浮于在装有氮气入口和 Dean-Stark 分水器的烧瓶中的甲基环己烷(125ml)中。在剧烈搅拌下将所述反应混合物缓慢加热至回流, 并回流 15 18 小时。通过旋转蒸发仪去除甲基环己烷(100ml), 不溶性物质沉淀。加入氟仿(80ml), 将所述混合物加热至沸, 然后过滤去除未反应的硫氰酸铵。在氮气流下将已开始结晶的滤液浓缩至 50ml, 过滤得到灰白色固体。从二氯甲烷中重结晶得到为白色固体的目标化合物(2.13g, 45%, mp 151 °C)。

20 1-羟基-3-(异硫氰酸根合)-四丁基二锡杂噁烷

将氧化二正丁基锡(2.14g, 8.6mmol)和二异硫氰酸二正丁基锡(1.0g, 2.8mmol)的乙醇(30ml)中的混合物加热至回流 6 小时, 在此期间, 白色淤浆变为澄清的溶液。通过旋转蒸发仪浓缩所述反应混合物为固体, 将其磨成粉状并暴露于室温下 18 小时。于 0 °C 将所述粉末从己烷中重结晶得到为白色固体的目标化合物(2.74g, 86%)。

(b)方法

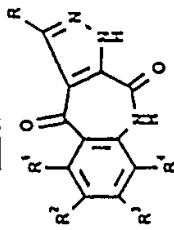
于回流下将 7-氯代-3-(乙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(0.50g, 1.58mmol)、式 IV 的适当的醇(R^5OH)

(15.8mmol)和 1-羟基-3-(异硫氰酸根合)-四丁基二锡杂噁烷(0.176g, 0.316mmol)的甲苯溶液(10ml)加热回流 18 小时。通过旋转蒸发仪浓缩所述反应混合物得到不纯的固体。使该固体经快速层析, 用己烷:乙酸乙酯(95:5)洗脱去除锡催化剂, 用二氯甲烷:甲醇(50:50)洗脱回收产物, 5 经从甲醇中重结晶进一步纯化得到式 I 目标化合物, 将其列于表 1 中。

方法 C

向经火焰干燥的烧瓶中加入 7-氯代-3-(羧基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂萘-4,10-(1H, 9H)二酮(0.50g, 1.7mmol)(实施例 9 的化合物)和无水二氯甲烷(10ml)。向产生的淤浆中加入草酰氯(0.43g, 3.4mmol)和无水二甲基甲酰胺(2 滴), 于室温下将所述混合物搅拌 1 小时。用甲醇骤冷一 10 份反应混合物以检查是否完全形成甲酯, 显示酰卤形成完全。通过旋转蒸发仪浓缩所述反应混合物, 并于 100 °C 立即用式 IV 的适当的醇 (R^5OH)(5-10ml)处理 15 分钟。过滤产生的淤浆, 用水洗涤, 回收粗产物。回收滤液中的沉淀固体并与前面的固体合并。使合并的固体从甲 15 醇中重结晶得到式 I 化合物, 列于表 1 中。

表 1



实施例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R	式 IV 醇 (R ⁵ OH)	步骤	产率	m.p. °C
18	H	H	Cl	H	-C(O)OCH(CH ₃) ₂	HOCH(CH ₃) ₂	A	80	301
26 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)OCH(CH ₃)Et	HOCH(CH ₃)Et	A	40	287.8-289.5
27 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₂) ₃ CH ₃	HO(CH ₂) ₃ CH ₃	A	60	259.5-261.1
28 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₂) ₂ CH ₃	HO(CH ₂) ₂ CH ₃	A	61	272.6-273.3
29 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₂) ₂ Ph	HO(CH ₂) ₂ Ph	A	56	227.6
30 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	HOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	A	76	282.7-283.6
31 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₂) ₃ Ph	HO(CH ₂) ₃ Ph	A	87	225.6-227.5
32 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	HO(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	A	62	250.9-251.3
33 ^(b)	H	H	Cl	H	-C(O)OCH ₂ cyclopropyl	HOCH ₂ cyclopropyl	B	57	269.4-269.6
34 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	HO(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	A	75	231.3-233.4
35 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)OCH(CH ₃)CH ₂ CH=CH ₂	HOCH(CH ₃)CH ₂ CH=CH ₂	A	55	242.9-244.1
36	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₂) ₂ SCH ₃	HO(CH ₂) ₂ SCH ₃	C	63	230.9-233.1
37	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₂) ₂ C(CH ₃)=CH ₂	HO(CH ₂) ₂ C(CH ₃)=CH ₂	C	22	234.9-236.2
38	H	H	Cl	H	-C(O)OCH ₃	HOCH ₃	C	73	302.6 dec.
39	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₂) ₂ C≡CH	HO(CH ₂) ₂ C≡CH	C	21	255-255.6
40	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₂) ₃ SCH ₃	HO(CH ₂) ₃ SCH ₃	C	60	212.9
41	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₂) ₃ Cl	HO(CH ₂) ₃ Cl	C	26	228.9-229.6
42	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₂) ₂ Cl	HO(CH ₂) ₂ Cl	C	30	254.9-255.1
43 ^(c)	H	H	Cl	H	-C(O)OCH ₂ CF ₃	HOCH ₂ CF ₃	C	23	249.1-256.4
44	H	H	Cl	H	-C(O)OCH ₂ C≡C-Ph	HOCH ₂ C≡C-Ph	C	24	231.0-233.1

(a) 含有少量的 (一般低于 10%) 为杂质的相应异丙酯。

(b) 含有少量 (低于 10%) 为杂质的相应乙酯原料。

(c) 也向反应混合物中加入 0.2 当量二甲基氨基吡啶 (DMAP)。

实施例 45

7-氯代-3-((叔丁氧基)羰基甲基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10(1H, 9H)二酮

5 通过注射器向(E)-3-(8-氯代-3-甲氧基-2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂革-4-基)丙烯酸叔丁酯(根据 WO 94/29275(1994年12月22日公开)的实施例 44 中所述方法制备)的甲醇(5ml)的淤浆中滴加无水肼(0.14g, 4.5mmol)。产生的亮黄色混合物立即变深为橙色。于室温下搅拌 45 分钟后, 所述反应混合物转化为粘稠的黄-橙色淤浆, 将其再搅拌 18 小时。过滤所述反应混合物得到固体, 使其从乙醇中重结晶。回
10 收到很少的固体, 浓缩滤液, 经硅胶塞柱纯化, 用乙酸乙酯:己烷(50:50)洗脱得到橙色油状物。于 -10 °C 使其在乙醇中结晶 18 小时, 过滤, 于 100 °C 干燥得到目标化合物(0.2g, 25%, m.p. 226.5-228.6 °C)。

实施例 46

15 7-氯代-3-(羧基甲基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10(1H, 9H)二酮

通过注射器向 7-氯代-3-((叔丁氧基)羰基甲基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10(1H, 9H)二酮(0.26g, 0.72mmol)的二氯甲烷(6ml)中的混合物中加入三氟乙酸(6.38g, 56mmol)。于室温下将所述反应物搅拌 30 分钟。通过旋转蒸发器浓缩所述反应混合物得到固体, 使其从二甲基
20 甲酰胺中重结晶, 于 100 °C 干燥得到目标化合物(0.14g, 64%, m.p. 297.3-299.6 °C)。

实施例 47

7-氯代-3-(乙氧基羰基)-10-硫代吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4(1H, 9H)-酮

25 于室温下向 Lawesson 氏试剂[(2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂丁环-2,4-二硫化物)(0.32g, 0.80mmol)的无水甲苯(15ml)悬浮液中一次性加入 7-氯代-3-(乙氧基羰基)吡唑并[3,4-c][1]-苯并氮杂革-4,10(1H, 9H)二酮(0.51g, 1.59mmol)。将产生的淤浆加热至回流 1.5 小

时。过滤所述反应混合物以去除不溶性物质。通过旋转蒸发仪浓缩滤液得到绿色油状物，将其经快速层析纯化，用氯仿:甲醇(9:1)洗脱。从甲醇中重结晶回收的黄-绿色固体得到目标化合物(0.44g, 82%, m.p. 248.0-252.6 °C)。

5 实施例 48

(a) 4-(4-氯代-2-硝基苯基)-4-氧代-2-丁炔酸乙酯

向在冰浴中冷却的 4-(4-氯代-2-硝基苯基)-4-羟基-2-丁炔酸乙酯 (7.46g, 26.3mmol) 的二氯甲烷(350ml)溶液中加入二氧化锰(26.2g, 301.3mmol)。将所述反应混合物搅拌 20 分钟，然后温热至室温。于室温下将所述反应混合物搅拌 130 分钟，然后通过 CELITE™ 垫过滤两次。滤液经硅胶(195g)快速层析纯化，用二氯甲烷洗脱得到为棕-橙色油状物的目标化合物 3.80g(51%)。

(b) 4-(4-氯代-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯

15 将 4-(4-氯代-2-硝基苯基)-4-氧代-2-丁炔酸乙酯(3.75g, 13.31mmol) 的二甲基甲酰胺(20ml)溶液滴加至冰浴冷却的 NaN₃(901mg, 13.86mmol) 的二甲基甲酰胺(20ml)溶液中。于冰浴温度下将所述反应混合物搅拌 3.25 小时，然后于真空(0.3 托)下过夜去除溶剂。将棕色固体残留物悬浮于水(400ml)中，用浓盐酸(2ml)酸化至 pH 1。用乙醚(2X400ml)萃取所述混合物，合并萃取物，用 1N HCl(100ml)洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并真空(0.4 托)浓缩得到为棕-橙色油状物的粗目标化合物 3.96(92%)。使该粗品产物从回流的甲苯(100ml)中重结晶得到为淡绿棕色片状的目标化合物 1.98g(46%)。

(c) 4-(4-氯代-2-氨基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯

25 于氢气(40psi)下在 PARR™ 氢化器中上将 PtO₂(541.6mg)的乙醇(50ml)中的悬浮液振摇 19 小时。然后将 4-(4-氯代-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(1.014g, 3.124mmol)的氯仿(10ml)/乙醇(200ml)溶液加至所述反应混合物中，于 51psi 在 PARR™ 氢化器中继续振摇。3 小时后，通过 CELITE™ 垫过滤所述反应混合物，用乙醇

洗涤。真空(0.3 托)浓缩滤液得到为亮黄色泡沫状物的粗品目标化合物 0.998g(108%)。

(d)7-氯代-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮

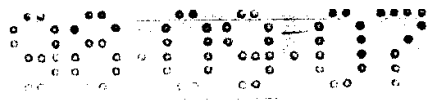
于 50 - 55 °C、氩气环境下，将四氢呋喃(15ml)、4-(4-氯代-2-氨基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(844.1mg, 2.86mmol)和叔丁醇钾(917mg, 8.17mmol)的混合物搅拌 75 分钟。然后再加入四氢呋喃(15ml)，再继续搅拌 3.5 小时。用乙酸(500 μ l, 8.73mmol)，接着用水(25ml)骤冷所述反应混合物，然后于室温下搅拌过夜。过滤收集产物，用水(10ml)洗涤，然后用乙醚(5ml)洗涤，于 60 °C 真空(0.2 托)干燥后得到为淡棕色粉末的粗品目标化合物 228.9mg(32%)。再过滤含水滤液又得到目标化合物 174.1mg(24%)。将目标化合物(194.5mg)通过下列处理纯化：在加热(60 °C)下将所述化合物溶于饱和的碳酸氢钠水溶液(1.0ml)、饱和的碳酸钠水溶液(1.0ml)和水(100ml)的混合液中，超声，然后用 3N HCl 酸化热的混合物至 pH 约为 2。过滤收集形成的白色沉淀，于 60 °C 真空(0.3 托)干燥得到目标化合物 154.1mg(21.6%)，m.p. 385-388 °C。

实施例 49

(a) 4-(5-氯代-2-硝基苯基)-4-羟基-2-丁炔酸乙酯

于 - 78 °C 氩气下，将 n-BuLi(2.5ml, 40mmol, 1.6M 的己烷溶液)加至丙炔酸乙酯(4.05ml, 40mmol)的四氢呋喃(125ml)溶液中。于约 - 70 °C 将所述反应混合物搅拌 0.5 小时，然后滴加 2-硝基-5-氯代苯甲醛(6.75g, 36.4mmol)。于 - 78 °C 将所述反应混合物搅拌 0.25 小时，温热至 - 60 °C，用乙酸(5ml)骤冷，然后温热至室温。使所述反应混合物分配于乙醚(250ml)和水(250ml)之间。分层，用盐水(250ml)洗涤有机层，经硫酸钠干燥。过滤所述混合物，真空浓缩滤液。残留物经快速层析纯化，用己烷/乙酸乙酯(4:1)洗脱得到为黄色油状物的目标化合物 6.12g(59%)，静置后固化。

(b) 4-(5-氯代-2-硝基苯基)-4-氧代-2-丁炔酸乙酯



根据与实施例 48(a)中所述基本相似的方法, 由 4-(5-氯代-2-硝基苯基)-4-羟基-2-丁炔酸乙酯(6.12g, 21.6mmol)、 MnO_2 (24.0g, 276mmol)和 CH_2Cl_2 (350ml)获得目标化合物(2.28g, 38%)。将目标化合物经快速层析纯化, 用己烷:乙酸乙酯(4:1)洗脱。

5 (c) 4-(5-氯代-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯

根据与实施例 48(b)中所述基本相似的方法, 由 4-(5-氯代-2-硝基苯基)-4-氧代-2-丁炔酸乙酯(1.85g, 6.6mmol)、 NaN_3 (0.45g, 6.9mmol)和二甲基甲酰胺(60ml)获得目标化合物(1.474g, 69%, 为灰白色粉末)。将目标化合物从热的己烷:乙酸乙酯(2:1, 50ml)中重结晶纯化。

10 (d) 4-(5-氯代-2-氨基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯

根据与实施例 48(c)中所述基本相似的方法, 由 4-(5-氯代-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(0.19g, 0.6mmol)、 PtO_2 (0.10g)、乙醇(65ml)和氯仿(5ml)得到目标化合物(0.211g 粗品)。

(e) 6-氯代-1,2,3-三唑并[4,5-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮

15 根据与实施例 48(d)中所述基本相似的方法, 由 4-(5-氯代-2-氨基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(0.61g, 2.1mmol)、叔丁醇钾(0.673g, 6.0mmol)和四氢呋喃(30ml), 并经 80 °C 真空干燥后获得目标化合物(0.304g, 59%, m.p. >250 °C, 为灰白色粉末)。

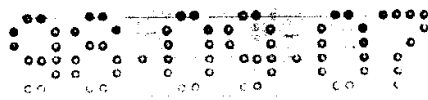
实施例 50

20 (a) 4-(6-氯代-2-硝基苯基)-4-羟基-2-丁炔酸乙酯

根据与实施例 49(a)中所述基本相似的方法, 由丙炔酸乙酯(3.3ml, 33mmol)、四氢呋喃(130ml)、 $n-BuLi$ (21ml, 33mmol, 1.6M 于己烷中)和 2-硝基-6-氯代苯甲醛(5.6g, 30mmol), 并经快速层析纯化, 用己烷/乙酸乙酯(5:1 至 3:1)洗脱, 得到目标化合物(6.44g, 76%棕红色油状物)。

25 (b) 4-(6-氯代-2-硝基苯基)-4-氧代-2-丁炔酸乙酯

根据与实施例 49(b)中所述基本相似的方法, 由 4-(6-氯代-2-硝基苯基)-4-羟基-2-丁炔酸乙酯(6.44g, 22.0mmol)、 MnO_2 (23.7g, 273mmol)和 CH_2Cl_2 (360ml), 经快速层析纯化, 用己烷:乙酸乙酯(3:1)洗脱, 获得



目标化合物(4.36g, 68%, 黄色油状物).

(c) 4-(6-氯代-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯

根据与实施例 49(c)中所述相似的方法, 由 4-(6-氯代-2-硝基苯基)-4-氧代-2-丁炔酸乙酯(3.8g, 13.5mmol)、NaN₃(0.92g, 14.2mmol)和
5 二甲基甲酰胺(100ml)获得目标化合物(3.79g, 87%, 橙色固体).

(d) 4-(6-氯代-2-氨基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯

根据与实施例 49(d)中所述基本相似的方法, 由 4-(6-氯代-2-硝基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(1.0g, 3.1mmol)、PtO₂(0.5g)、乙醇
10 (290ml), 并经快速层析纯化, 用甲苯/甲醇/乙酸(80:20:1)洗脱, 然后用己烷:乙醚(1:1,30ml)研磨, 得到目标化合物(0.7823g, 86%, 黄色粉末).

(e) 5-氯代-1,2,3-三唑[4,5-c][1]苯并氮杂萘-4,10(1H, 9H)-二酮

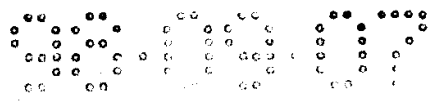
于室温、氮气环境下, 将 4-(6-氯代-2-氨基苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(0.7823g, 2.7mmol)的四氢呋喃(25ml)溶液加至叔丁醇钾
15 (0.91g, 8.1mmol)的四氢呋喃(25ml)溶液中. 将所述反应混合物搅拌 2 小时, 然后用乙酸(2ml)骤冷. 通过加入浓盐酸将所述反应混合物的 pH 调至约 2, 过滤收集形成的固体(保留酸性滤液留待后面使用). 将固体溶于水, 用乙酸乙酯萃取水层. 真空浓缩有机层, 将如此得到的残留物与酸性滤液合并. 然后将该混合物与水层一起研磨, 过滤收集形成的棕色固体, 用水(2X10ml)和己烷(2X10ml)洗涤. 使所述固体从热的
20 乙酸乙酯中重结晶得到为淡棕色粉末的目标化合物 0.059g(9%), m.p. >250 °C.

实施例 51

根据药学领域熟知的传统的方法, 制备下列含有式 I 化合物的代表性的药用剂型:

25 (a)片剂

	mg/片
式 I 化合物	50.0
甘露糖醇, USP	223.75



Croscarmellose sodium	6.0
玉米淀粉	15.0
羟丙基甲基纤维素(HPMC), USP	2.25
硬脂酸镁	3.0
(b) 胶囊剂	
	mg/胶囊
式 I 化合物	10.0
甘露糖醇, USP	488.5
Croscarmellose sodium	15.0
硬脂酸镁	1.5

(c) 注射剂

可以通过将式 I 化合物溶于含有羟丙基甲基纤维素(0.5%重量)和 Tween 80(0.1%(重量))的蒸馏水中制备用于静脉给药的无菌水溶液。

5 已经发现本发明化合物的代表性实例具有重要的药理学性质。特别是，已经发现它们作为激动性氨基酸，例如谷氨酸的拮抗剂对 NMDA 受体复合物的作用。因此，本发明的化合物可以用于治疗神经性疾

10 病，即中风和/或其它神经变性疾病例如低血糖、大脑性麻痹、短暂性脑缺血、产期窒息、癫痫、精神病、抗廷顿氏舞蹈病、amotrophic 侧索硬化、阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、橄榄体脑桥小脑萎缩，病毒诱导的神经变性例如获得性免疫缺陷综合征和其相关的痴呆、淹溺、脊髓和脑创伤导致的缺氧、外源性神经毒素导致的中毒和慢性疼痛，用于预防药物和酒精的戒断症状和抑制对鸦片类镇痛剂的耐受性和依赖性。

15 本发明的化合物特别用于降低神经性变性，例如可以由中风诱导和与产生的功能性损害有关的变性。

 使用本发明的化合物的治疗可以是弥补性的或治疗性的，如在局部缺血发生后给予本发明的化合物以缓解发作的后果。在局部缺血可能发生的情况下(如在易于发作的病人中)也可以给予本发明的化合物

进行预防性治疗。

可以用下列一种或多种传统的体外和体内生物学试验方法测定本发明化合物的代表性实例的药理性质。

体外方法

[³H]-甘氨酸结合测定

在 [³H]-甘氨酸结合测定中，从成年（约 250g）雄性 Sprague-Dawley 大鼠中制备神经元突触膜。将新鲜解剖的皮层和海马在 0.32M 蔗糖（110mg/ml）中匀浆化。通过离心（1000xg, 10min）分离突触体。压积上清液（20,000xg, 20min），再悬浮于双蒸水中，将悬浮液于 8000xg 离心 20 分钟。将产生的上清液和血沉棕黄层洗涤两次 148000xg, 10min，再悬浮在双蒸水中。将最终的压积物在二次去离子水中迅速冷冻（干冰 / 乙醇浴）并于 -70°C 存放。

试验当天，将融化的突触膜用 Brinkmann Polytron (TM, Brinkmann Instruments, Westbury, N. Y.) 组织匀浆机上，在 50mM 三（羟甲基）氨基甲烷柠檬酸盐（pH 7.1）中匀浆化。将膜在缓冲液中，于 37°C 与 0.04% Sufact-AMPSX100(TM, Pierce. Rockford. IL) 一起孵育 20 分钟，并通过离心（48000xg, 10 分钟）洗涤六次，再悬浮于缓冲液中。将最终的压积物在缓冲液中（200mg 湿重 / ml）匀浆化用于测定。

为进行 [³H]-甘氨酸与 N-甲基-D-天冬氨酸受体结合的测定，于 4°C 将 20nM [³H]-甘氨酸（40-60Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA）与悬浮于 50mM 三（羟甲基）氨基甲烷柠檬酸盐（pH 7.1）中的膜一起孵育 30 分钟。用 1mM 甘氨酸定义非特异性结合。用 Brandel (Biomedical Research and Development Laboratories, Gaithersburg, MD) 细胞捕获器在预先用 0.025% 聚乙烯亚胺浸泡的玻璃纤维滤膜（Whatman GF/B 自 Brandel, Gaithersburg, MD）上真空过滤使结合的 [³H]-甘氨酸与游离的分离。用总量为 2.5ml 的冰冷的缓冲液将保留于玻璃纤维滤膜上的样品洗涤三次。用液体闪烁计数器估计放射活性。由数据的分对数-对数转换的最小平方差回归得到 IC₅₀ 值。

试验了实施例 1(e)、2-19、20(c)、21(c)、23(e)、24、25(g)、26-47、48(d)、

49(e)和 50(e)的 $[^3\text{H}]$ -甘氨酸结合测定,发现它们的 IC_{50} 值在约 $0.01 \mu\text{M}$ 至约 $100 \mu\text{M}$ 范围。例如,实施例 18、27 和 28 化合物的 IC_{50} 值分别为 $0.064 \mu\text{M}$ 、 $0.229 \mu\text{M}$ 和 $0.027 \mu\text{M}$ 。

体内方法

沙土鼠局部缺血模型

将成年雌性蒙古沙土鼠 (50-70g) 用 2-3% 的氟烷麻醉。暴露颈两侧的颈动脉,用微观动脉瘤夹闭合。10 分钟后 (除特别指明外),去除夹子,恢复通过颈动脉的血流,缝合皮肤。分别于在闭合前后 (例如动脉闭合前 45 分钟和闭合后 5 分钟) 腹膜内给予受试化合物。以相同的方式处理假装手术的动物,但是动脉不夹紧。在闭合后第一天 (24 小时) 记录一般行为观察和运动性 2 小时。4 天后,处死 (断头) 动物,取出脑,固定,切片并用苏木精/曙红和甲苯紫染色。

用下列分级尺度对海马神经元破坏的脑切片分级:

0=未破坏,正常

1=轻微破坏 (多至 25%) — 局限于 CA1 海马回边缘

2=中度破坏 (多至 50%) — 明显破坏,局限于少于一半的 CA1 区域

3=显著破坏 (多至 75%) — 涉及多于一半的 CA1 区域

4=破坏外延于 CA1 区域之外

每个脑评价数个切片 (7 微米)。偶尔可以观察到不对称的破坏,分级为两侧的平均值。记录每一组平均脑破坏的分级,用 Wilcoxon-Rank Sum test 比较药物处理组和溶媒处理组破坏的分级。结果以特定的剂量和给药方法获得的神经保护的百分比表示。

本发明化合物在沙土鼠局部缺血模型中的代表性试验结果用实施例 48(d)的化合物说明,发现当以 20mg/kg 体重的剂量腹膜内 (ip) 给药两次 (在闭合前和后) 时,所述化合物具有 70% 的神经保护作用。

大鼠中间大脑动脉试验

将体重为 280-320g 的雄性 SHR 大鼠用于这些研究中。用于永久性中间大脑动脉 (MCA) 闭合的方法与 Brint 等所述相同 (1988)。简言之,通过首先闭合左侧颈动脉,然后闭合鼻裂纹上方的左侧中间大脑动脉产生

局部缺血。闭合后，通过颈静脉导管给予药物。MCA / 颈动脉闭合后 24 小时，处死动物，迅速取出它们的脑。用 vibratome 切成 1mm 厚的冠状切片，用氯化 2,3,5-三苯基-2H-四唑鎓 (TTC) 染料染色。染色后，可以容易地区分坏死的组织和完好的脑，可以将梗塞的皮层印迹于图像分析仪上。用图像分析仪对每一切片的梗塞的体积进行定量，用合计所有的间隔的体积计算总的梗塞的体积 (见 S. Brint 等, J. Cerebral Blood Flow 8:474-475(1988))。用 Student's-t-检验分析溶媒对照和药物处理动物缺血损害体积间的统计学分析的差异。结果表示为梗塞体积变化的百分比 (%), 并以动物的平均值给出。

本发明化合物在大鼠中间大脑动脉的试验的代表性试验结果用实施例 18 化合物说明, 发现用 4 小时以 10mg/kg/h 剂量静脉给药时, 它可以提供缺血体积 -19% 的变化。

大鼠红核试验

本试验的目的为测定静脉给予甘氨酸拮抗剂对 NMDA-诱导的红核细胞的激动性反应的作用。使用 HA-966 (外消旋的) 和 CGP37849 作参照剂, 已经证明它们在该试验中有活性 (静脉的 ID₅₀ 分别为 7.9 和 1.7mg/kg)。

红核细胞试验的方法如下。将大鼠用三氯乙醛水化物 (400mg/kg ip) 麻醉, 向股静脉中插入导管静脉给予药物。将 5 支微量滴管立体排列于红核中。一般地, 将 5 支管中 3-4 支充入下列物质: 在记录管中充入 2M 柠檬酸钾, 在电流平衡管中充入 4M NaCl, 在药物管中充入 25mM NMDA, 另一支药物管中充入 2.5mM quisqualic acid (QA 仅用于选择性研究中)。将 NMDA 与喷射电流一起用于离子电流。进行 NMDA 的开和关的循环 (通常 30-60 秒开, 60-120 秒关), 并在每一阶段记录细胞的发射率。确定细胞发射率的基线, 静脉给予受试药物。由记录和所积累的原始数据定性和定量地评价所述药物对 NMDA-诱导的红核细胞的激动性反应的抑制作用。结果表示为 ID₅₀ 值 (即引起 50% 抑制时受试药物的剂量 mg/kg)。

在大鼠红核试验中, 本发明化合物的代表性试验结果由实施例 1(e)、8、13、17-19、23(e)、26-28、30、32、34、36、38-40、42 和 47 的化合物来说明, 发现它们的 ID₅₀ 值在约 3.0mg/kg 至约 100mg/kg 范围内。例如,

发现实施例 18、27 和 28 化合物的 ID₅₀ 值分别为 3.5、5.7 和 4.6mg/kg。

一般给予本发明化合物的患者包括（但不限于）哺乳动物，例如人。对本领域的技术人员而言，很明显本发明的化合物可以与其它治疗或预防性制剂和 / 或药物联合给药，只要它们在医学上是相容的即可。

用本领域熟知的常规的制药方法可以制备作为药用的本发明的化合物；即配制含有本发明化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、辅助剂、稀释剂或溶媒的药用组合物，这些组合物可以口服（以固体或液体形式）、肠道外给药、局部给药、直肠给药或喷雾吸入给药等。

适于口服的固体组合物包括压制片、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体组合物中，所述活性化合物与至少一种惰性稀释剂例如淀粉、碳酸钙、蔗糖或乳糖混合。这些组合物也可以含有除非惰性稀释剂外的其它物质，例如润滑剂像硬脂酸镁、滑石等。

口服给药的液体组合物包括药学上可接受的乳剂、溶液、悬浮剂、糖浆和酏剂，它们含有本领域通常使用的惰性稀释剂，例如水和液体石蜡。除惰性稀释剂外，该类组合物也可以含有辅助剂，例如润湿剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂、芳香剂和防腐剂。根据本发明，口服给药的化合物也包括含有所述活性组分（加入或不加入稀释剂或赋形剂）的能够吸收的物质，例如明胶的胶囊。

根据本发明，胃肠外给药的制剂包括无菌水溶液、水-有机溶液和有机溶液、悬浮液和乳液。有机溶剂或悬浮介质的实例包括丙二醇、聚乙二醇、植物油例如橄榄油和注射用有机酯像油酸乙酯。这些组合物也可以含有辅助剂，例如稳定剂、防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。

根据本发明用于局部给药或喷雾吸入给药的制剂包括将本发明的化合物溶解或悬浮于药学上可接受的溶媒，例如水、醇水溶液、甘油、油溶液或油-水乳液等中。

根据本发明直肠给药的制剂包括使用适当的载体，例如可可脂、硬化油、甘油酯或不饱和脂肪酸等制备的栓剂。

如果需要，还可以将本发明的化合物掺入缓释或靶向释放体系例如聚

合物基质、脂质体和微球体中。

在这类组合物中活性化合物的比例可以变化以获得适当的剂量。给予特定病人的剂量根据使用下列标准的临床医生判断而变化：给药途径、治疗的疗程、病人的身高、体重和身体状况、活性组分的效力和病人的反应。因此在考虑了所有这些标准后和对病人状况的最佳判断，临床医生可以容易地决定活性成分的有效剂量。一般而言，本发明的化合物在剂量约 0.01 至约 100mg/kg 体重范围内给药。