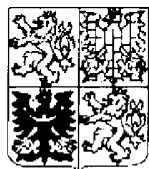


(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12. 09. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.09.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/1065**

(33) Země priority: **DK**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 08. 97**  
(Věstník č. 8/97)

(86) PCT číslo: **PCT/DK95/00364**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/08492**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 487/04**  
**A 61 K 31/495**

// (C 07 D 487/04,  
C 07 D 249:08, C 07 D 241:44)

(71) Přihlášovatel:

NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, DK;

(72) Původce:

Nielsen Flemming Elmelund, Virum, DK;

(74) Zástupce:

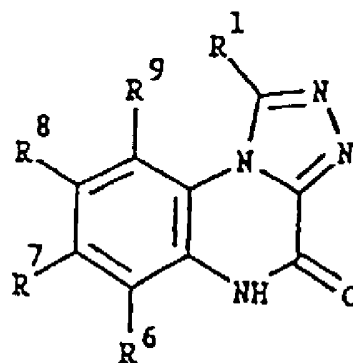
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,  
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinonové deri-  
váty, jejich příprava a použití**

(57) Anotace:

| 1,2,4 | Triazolo | 4,3-a | chinoxalinonové slou-  
čeniny obecného vzorce I, ve kterém R<sup>1</sup> zna-  
mená POX'X'' nebo alkyl substituovaný COX'  
nebo POX'X'' a X' a X'' znamenají nezávisle  
hydroxy nebo alkoxy a R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> a R<sup>9</sup> zname-  
nají nezávisle vodík, alkyl, halogen, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>,  
CN, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NY'Y'', COZ', kde Z' znamená  
NY'Y'' nebo alkyl a Y' a Y'' znamenají nezávisle  
vodík, alkyl, triazolyl, imidazolyl, piperidino,  
piperaziny, morfolino nebo thiomorfolino,  
přičemž kruhy jsou případně substituovány,  
jsou užitečné při léčbě indikací způsobených  
hyperaktivitou excitačních neuropřenašců.



(I)

[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinonové deriváty, jejich  
příprava a použití

#### Oblast techniky

Vynález se týká terapeuticky aktivních heterocyklických  
sloučenin, způsobu jejich přípravy, farmaceutických přípravků  
obsahujících tyto sloučeniny a způsobů léčení s jejich  
použitím.

Přesněji se vynález týká [1,2,4]triazolo[4,3-a]chinox-  
alinonových derivátů, které jsou užitečné při léčbě jakékoliv  
indikace způsobené hyperaktivitou excitačních aminokyselin.

#### Dosavadní stav techniky

Řada podobných sloučenin je známá ze stavu techniky.

Tak EP-A-0040401 popisuje mezi jiným triazolochinoxalin-  
4-ony substituované na triazolovém kruhu s například alkylovou,  
acylovou nebo karbaloxylovou skupinou. Tyto sloučeniny jsou  
nárokovány, že vykazují užitečnou antihypertenzivní účinnost.

US patent č. 5 153 196 uvádí některé antagonisty  
receptoru excitační aminokyseliny a způsob jejich použití.  
Sloučeniny jsou podobné mezi jiným triazolochinoxalinonům,  
které mají jeden substituent vybraný ze souboru zahrnující H,  
alkyl, aromatický nebo CF<sub>3</sub> na triazolovém kruhu.

Mezinárodní přihláška č. WO 93/20077 pojednává mezi  
jiným o kondenzovaných chinoxalinonových derivátech případně  
substituovaných v triazolovém kruhu nižším alkylem, který  
může být substituován mono- nebo di(nižší alkyl)aminosku-  
pinou.

L-glutamová kyselina, L-aspartová kyselina a řada

ostatních ze stavu techniky známých aminokyselin má schopnost aktivovat neurony v centrálním nervovém systému (CNS). Biochemické, elektrofyzilogické a farmakologické studie toto opodstatnily a ukázaly, že kyselé aminokyseliny jsou přenašeči pro značnou většinou excitačních neuronů v CNS savců.

Interakce glutamovou kyselinou zprostředkovaná neurotransmisí je považována jako užitečný přístup při léčbě neurologických a psychiatrických nemocí. Tak známé antagonisty excitačních aminokyselin mají silné anxiolytické (Stephens a kol., *Psychopharmacology* 90, 143-147, 1985), antikonvulsantní (Croucher a kol. *Science* 216, 899-901, 1982) a svalově relaxantní vlastnosti (Turski a kol., *Neurosci. Lett.* 53, 321-326, 1985).

Předpokládá se že akumulace extracellulárních excitačních aminokyselin následovaná přílišnou stimulací neuronů může vysvětlovat neuronální nemoci jako jsou amiotropní laterální skleróza, Parkinsonismus, Alzheimerova nemoc, Huntingtonova nemoc, epilepsie a deficiencie mentální a pohybové činnosti po stavech mozkové ischemie, anoxie a hypoglykemie nebo poranění hlavy a míchy (McGeer a kol., *Nature* 263, 517-519, 1976; Simon a kol., *Science* 226, 850-852, 1984; Wieloch, *Science* 230, 681-683, 1985; Faden a kol., *Science* 244, 798-800, 1989; Turski a kol., *Nature* 349, 414-418, 1981). Ostatní možné indikace jsou psychóza, svalová rigidita, zvracení a analgesie.

Excitační aminokyseliny vykonávají svojí činnost přes specifické receptory umístěné postsynapticky nebo presynapticky. Tyto receptory jsou vhodně rozděleny do tří skupin založených na elektrofyzilogickém a neurochemickém důkazu: 1. NMDA (N-methyl-D-asparát) receptory, 2. AMPA receptory a 3. kainátové receptory. L-glutamová kyselina a L-aspartová kyselina pravděpodobně aktivují všechny shora

uvedené typy receptorů excitační aminokyseliny a možné ostatní typy.

Výše uvedená klasifikace receptorů excitačních aminokyselin na NMDA, AMPA a kainátové receptory je založena na následujících elektrofyzilogických a neurochemických objevech.

- 1) N-methyl-D-asparát (NMDA) receptory vykazují vysokou selektivitu vůči excitantu NMDA. Ibotenová kyselina, L-homocysteinová kyselina, D-glutamová kyselina a trans-2,3-piperidindikarboxylová kyselina (trans-2,3-PDA) vykazují střední až silnou zeslabující antagonistickou účinnost vůči těmto receptorům. Nejpotentnější a nejselektivnější antagonisty jsou D-isomery 2-amino-5-fosfonokarboxylových kyselin, například 2-amino 5 fosfonovalerová kyselina (D-APV) a 3-[(+)-2-karboxy-piperazin-4-yl]propyl-1-fosfonová kyselina (CPP), zatímco mírná antagonistická účinnost je vykázána D-isomery dikarboxylových kyselin s dlouhým řetězcem (například D-2-aminoadipová kyselina) a diaminodikarboxylových kyselin s dlouhým řetězcem (například diaminopimelová kyselina). Synaptické odezvy indukované působením NMDA synaptické odezvy byly zkoumány u CNS savců zejména v míše (J. Davies a kol. J. Physiol. 297, 621-635, 1979) a odezvy ukázaly, že jsou silně inhibovány  $Mg^{+2}$ .
- 2) AMPA receptory jsou aktivovány selektivně AMPA (2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionová kyselina), ostatní silné agonisty jsou quisqualová kyselina a L-glutamová kyselina. Diethylester kyseliny glutamové (GDEE) je selektivní ale velmi slabý antagonist. AMPA receptory jsou poměrně necitlivé k  $Mg^{+2}$ .

Po dlouhou dobu se předpokládalo, že uvolnění glutamátu hraje hlavní roli při neuronové smrti způsobené mozkovou

ischémií (Benveniste, H a kol., J. Neurochem. 43, 1369-1374, 1984). Je dobře známo, že přítok  $\text{Ca}^{+2}$  vyvolaný receptorem je důležitým mechanismem při úbytku ischemických neuronálních buněk. Ionofor navázaný na non-MDA receptor není permeabilní vůči vápníku. Nicméně excitace způsobená Scafferovými kollaterálami v CA1 oblasti je způsobena non-NMDA receptory a tato skutečnost je důležitá pro případy v postchemické periodě. Nejnovější studie ukázaly, že selektivní antagonisy AMPA mají ochranné účinky na nervy v globální ischémii v gerbilu, dokonce i když jsou podány několik hodin po reperfúzi (Sheardown a kol., Science 247, 571-574, 1990).

Antagonisty AMPA jsou proto užitečné pro léčbu mozkové ischemie.

3.) Kainátové receptory. Excitační odezvy na kainovou kyselinu jsou relativně necitlivé na antagonismus způsobený antagonisty NMDA a GDEE a bylo navrženo, že kainová kyselina aktivuje třetí podtřídu receptorů kyselých aminokyselin. Některé laktonizované deriváty kainové kyseliny jsou selektivními antagonisty (O. Goldberg a kol., Neurosci. Lett. 23, 187-191, 1981) a dipeptid 3-glutamylglycin také vykazuje určitou selektivnost na kainátové receptory.  $\text{Ca}^{2+}$ , nikoliv však  $\text{Mg}^{2+}$  je silný inhibitor vazby kyseliny kainové.

Afinita látky na jeden nebo více různých typů receptorů excitačních aminokyselin může být studována v jednoduchých pokusech na vazbu. Metoda v podstatě zahrnuje inkubaci konkrétního radiooznačeného ligandu a zvláštní specifická látka bude zkoumána s mozkovým homogenátem, který obsahuje receptor. Měření obsazení receptoru se provede stanovením radioaktivity vázané k homogenátu a odečtením nespecifické vazby.

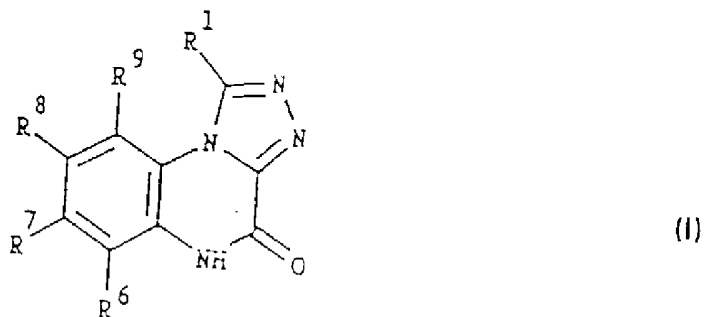
Vazba AMPA receptoru může být studována za použití  $^3\text{H}$ -MPA jako radioligandu.

Vliv analogů kyseliny glutamové na sekundární účinky interakcí glutamátového receptoru mohou být studovány in vitro za použití fenomenu deprese rozšíření v sítnici kuřat. Tyto pokusy poskytnou informace co se týče účinků (agonist/antagonist) zkoušených látek. To je v kontrastu ke studiím vazby, které poskytují pouze informace o afinitě sloučenin na receptor.

#### Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že sloučeniny podle vynálezu mají afinitu k AMPA receptorům a jsou antagonisty ve spojení s tímto typem receptoru, což je činí užitečným při léčbě jakékoliv indikace způsobené hyperaktivitou excitačních aminokyselin zejména neuronové degenerace jak je pozorováno při amiotropní laterální skleróze, Huntingtonově choree, Parkinsonově nemoci, epilepsii a senilní demenci nebo mentální a pohybové disfunkci pozorované po stavech mozkové ischemie, nedostatečnosti kyslíku, hypoglykémii a úrazech hlavy a míchy. Ostatní možné indikace jsou psychóza, svalová rigidita, zvracení, zánětlivé nemoci a analgesie.

Sloučeniny podle vynálezu jsou reprezentovány obecným vzorcem I



ve kterém R<sup>1</sup> znamená POX'X'' nebo přímý nebo rozvětvený C<sub>1-6</sub>alkyl substituovaný COX' nebo POX'X'' a X' a X'' znamenají nezávisle hydroxy nebo C<sub>1-6</sub>alkoxy a

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  znamenají nezávisle vodík,  $C_{1-6}$ alkyl, halogen,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $SO_2NY'Y''$ ,  $COZ'$ , kde  $Z'$  znamená  $NY'Y''$  nebo  $C_{1-6}$ alkyl a  $Y'$  a  $Y''$  znamenají nezávisle vodík,  $C_{1-6}$ alkyl, triazolyl, imidazolyl, piperidino, piperazinyl, morfolino, thiomorfolino, přičemž kruhy jsou případně substituovány jedním nebo více fenyle nebo  $C_{1-6}$ alkyly a fenyl je případně substituován  $C_{1-6}$ alkoxy a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Termín " $C_{1-6}$ alkyl" zde znamená přímý nebo rozvětvený nasycený uhlovodíkový řetězec obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, 2-butyl, tect.butyl, 3-pentyl, neopentyl nebo n-hexyl.

Termín " $C_{1-6}$ alkoxy" zde znamená samotný nebo v kombinaci monovalentní substituent zahrnující  $C_{1-6}$ alkylskupinu vázanou přes etherový kyslík například methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, cyklopropylmethoxy, butoxy, pentoxy.

Termín "halogen" zde znamená fluor, chlor, brom a jod.

Ve výhodném provedení podle vynálezu  $R^1$  znamená  $C_{1-6}$ alkyl substituovaný  $COX'$  nebo  $POX'X''$ .

V dalším výhodném provedení podle vynálezu  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  znamenají nezávisle vodík, chlor,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ , piperidino, morfolino, thiomorfolino, piperazinyl, piperazinyl substituovaný methylem, fenylem nebo methoxyfenylem, triazolyl disubstituovaný methylem, imidazolyl disubstituovaný methylem, ethylem nebo fenylem.

V ještě dalším provedení podle vynálezu  $R^6$  a  $R^9$  znamenají vodík.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou:

1-[Ethoxyhydroxyfosforylmethyl]-8-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-(4-Methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(Ethoxyhydroxyfosforylmethyl)-8-(2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-(2-Ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-Morfolino-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-Morfolino-1-(1-fosfonomethyl)-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-Piperidino-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Ethoxykarbonylethyl)-8-morfolino-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Karboxyethyl)-8-morfolino-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

Ostatní výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou:

8-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

7-Kyano-8-(2,4-dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-1-fosfonomethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-1-fosfonomethyl-  
[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

7-Kyano-8-(2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-1-fosfonomethyl-  
[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

7-Kyano-8-morfolino-1-fosfonomethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]-  
chinoxalin-4(5H)-on,

8-Morfolino-7-nitro-1-fosfonomethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]-  
chinoxalin-4(5H)-on,

7-Kano-1-fosfonomethyl-8-thiomorfolino[1,2,4]triazolo[4,3-a]-  
chinoxalin-4(5H)-on,

1-Fosfonomethyl-8-thiomorfolino-7-trifluormethyl[1,2,4]-  
triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

7-Kyano-1-fosfonomethyl-8-piperidino[1,2,4]triazolo[4,3-a]-  
chinoxalin-4(5H)-on,

1-Fosfonomethyl-8-(piperazin-1-yl)-7-trifluormethyl[1,2,4]-  
triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

7-Kyano-1-fosfonomethyl-8-(piperazin-1-yl)[1,2,4]-  
triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-(4-Fenylpiperazin-1-yl)-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl-  
[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

7-Kyano-8-(4-fenylpiperazin-1-yl)-1-fosfonomethyl-  
[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-(4-(3-Methoxyfenyl)piperazin-1-yl)-1-fosfonomethyl-  
7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-(4-(4-Methoxyfenyl)piperazin-1-yl)-1-fosfonomethyl-  
7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-1-fosfonomethyl-  
7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

7-Chlor-8-(2,4-dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-1-fosfonomethyl-  
[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-(3,5-Dimethyl-1,2,4-triazol-1-yl)-1-fosfonomethyl-7-  
trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-fosfonomethyl-7-  
trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Karboxyethyl)-8-(2,4-dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-7-  
trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Karboxyethyl)-8-(2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-7-  
trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Karboxyethyl)-7-kyano-8-(2,4-dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-  
[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Karboxyethyl)-8-(4-fenylpiperazin-1-yl)-7-trifluormethyl-  
[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Karboxyethyl)-8-(2,4-dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-  
[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Karboxyethyl)-7-kyano-8-morfolino[1,2,4]triazolo[4,3-a]-  
chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Karboxyethyl)-8-morfolino-7-nitro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-  
chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Karboxyethyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-trifluormethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Karboxyethyl)-7-chlor-8-(2,4-dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Karboxyethyl)-8-(4-(4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Karboxyethyl)-8-piperidino-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on.

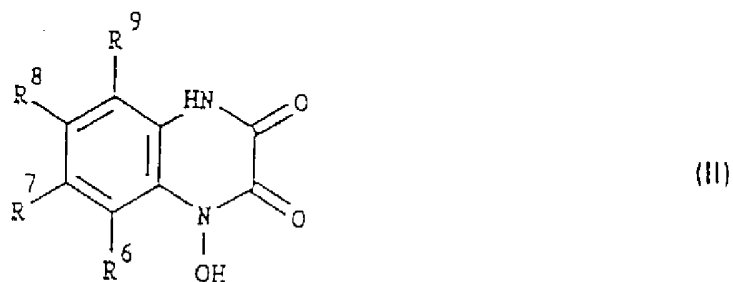
Sloučeniny podle vynálezu mohou být v různých tautomerních formách. Vynález zahrnuje všechny tyto tautomerní formy.

Dalším provedením vynálezu jsou farmaceuticky přijatelné soli [1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalinonových derivátů vzorce I. Tyto soli jsou odvozeny od anorganických a organických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina octová, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina šťavelová, kyselina fumarová, kyselina vinná atd. Ostatní soli zahrnují soli alkalických kovů, soli kovů alkalických zemin, jako jsou vápenaté nebo hořečnaté soli a amonné soli.

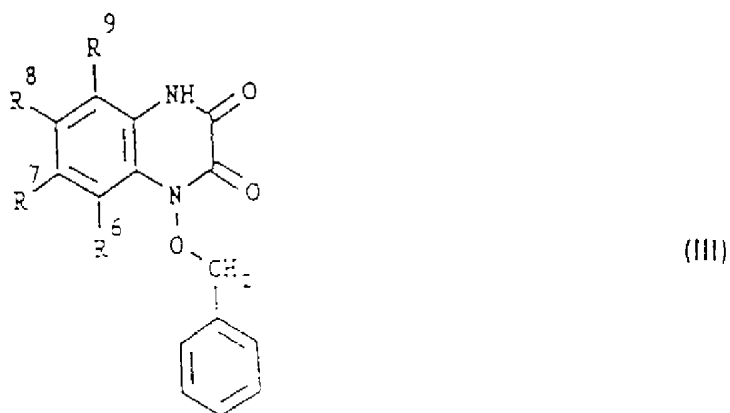
Dalším aspektem vynálezu je sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, která se použije jako léčivo, výhodně jako léčivo pro léčení indikací vztažených k hyperaktivitě nebo excitaci neuropřenašečů, zejména receptorů AMPA.

Vynález se také týká způsobu přípravy shora uvedených sloučenin. Sloučeniny podle vynálezu vzorce I se připraví

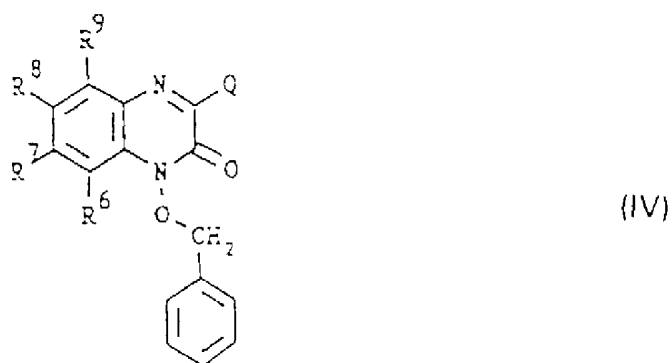
a) alkylací sloučeniny vzorce II



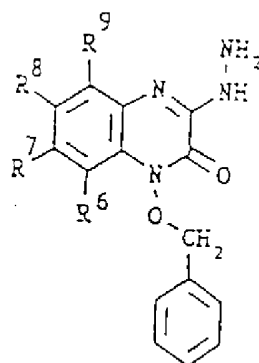
ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora s benzyhalogenidem za vzniku sloučeniny vzorce III,



ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a halogenací sloučeniny za vzniku sloučeniny vzorce IV

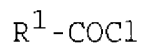


ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a Q znamená Br, Cl nebo I a reakcí sloučeniny s hydrazinem za vzniku sloučeniny vzorce V



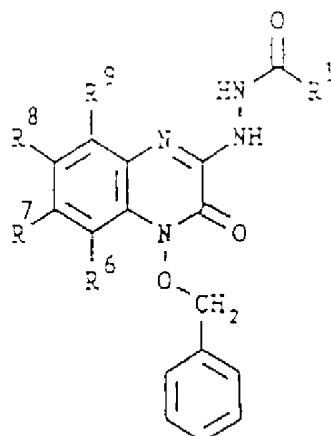
(V)

ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a acylací sloučeniny s acylchloridem obecného vzorce VI



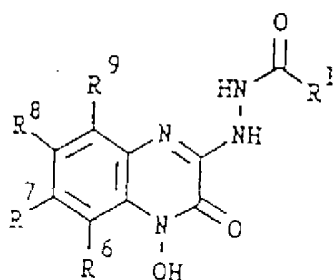
(VI)

ve kterém  $R^1$  má význam uvedený shora za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde  $X'$  a  $X''$  znamenají  $C_{1-6}$ alkoxy za vzniku sloučeniny vzorce VII



(VII)

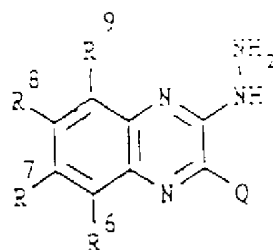
ve které  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a hydrogenolýzou sloučeniny za vzniku sloučeniny vzorce VIII



(VIII)

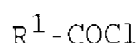
ve které  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a následuje termální cyklizace a simultánní deoxygenace za vzniku sloučeniny vzorce I, ve které  $X'$  a  $X''$  znamenají nezávisle hydroxyskupinu nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu nebo

b) reakcí sloučeniny vzorce IX



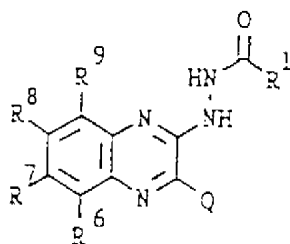
(IX)

ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a Q znamená Br, Cl nebo I se sloučeninou obecného vzorce VI



(VI)

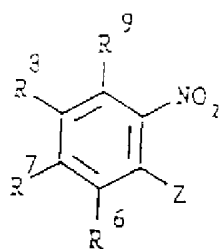
ve které  $R^1$  má význam uvedený shora pro sloučeninu obecného vzorce I, kde  $X'$  a  $X''$  znamenají  $C_{1-6}$ alkoxy za vzniku sloučeniny vzorce XI



(XI)

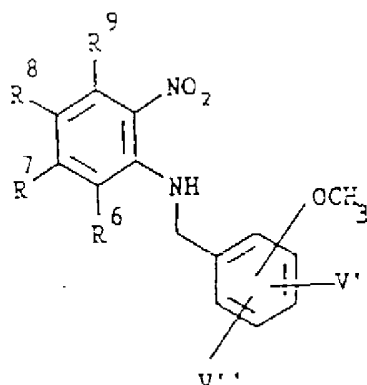
ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a Q znamená Br, Cl nebo I a potom se provede buď cyklizace následovaná hydrolýzou nebo simultánní cyklizace a hydrolýza za vzniku sloučeniny vzorce I, ve které  $X'$  a  $X''$  znamenají nezávisle hydroxyskupinu nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu nebo

c) substitucí sloučeniny vzorce XII



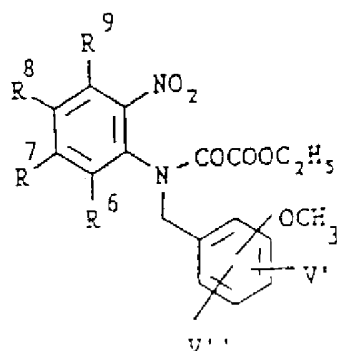
(XII)

ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a Z znamená buď halogen nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu s mono-, di- nebo trimethoxysubstituovaným benzylaminem za vzniku sloučeniny vzorce XIII



(XIII)

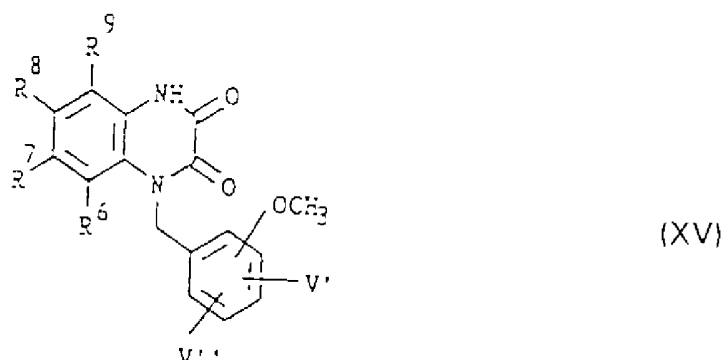
ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a  $V'$  a  $V''$  znamenají nezávisle vodík nebo methoxyskupinu a reakcí sloučeniny s ethyloxalylchloridem za vzniku sloučeniny vzorce XIV



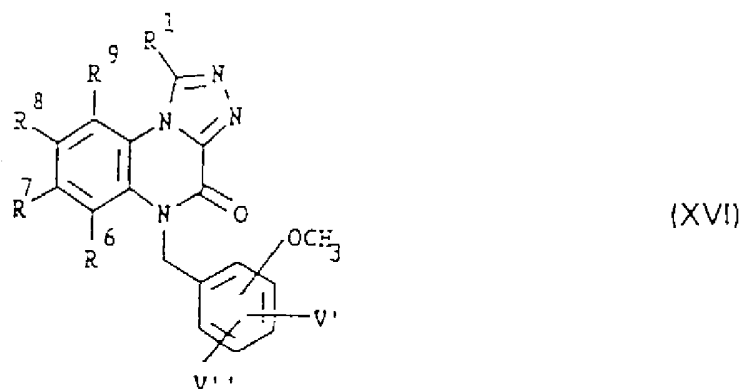
(XIV)

ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a  $V'$  a  $V''$  znamenají nezávisle vodík nebo methoxyskupinu a potom buď hydrogenací za vzniku meziproductu cyklizované N-hydroxysloučeniny následované deoxygenací nebo cyklizací

hydrogenací za vzniku sloučeniny vzorce XV



ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a  $V'$  a  $V''$  znamenají nezávisle vodík nebo methoxyskupinu, halogenací sloučeniny vzorce XV a reakcí vzniklé sloučeniny s hydrazinem a následovanou acylací s acetylchloridem vzorce VI jak je definováno shora a cyklizací za vzniku sloučeniny vzorce XVI



ve které  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a  $V'$  a  $V''$  znamenají nezávisle vodík nebo methoxyskupinu a hydrolýzou za vzniku sloučeniny vzorce I, kde  $X'$  a  $X''$  znamenají nezávisle vodík nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu nebo

hydrolýzou sloučeniny vzorce I, ve které  $X'$  a  $X''$  znamenají  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu s vodnou bází za vzniku sloučeniny vzorce I, kde  $X'$  znamená hydroxyskupinu a  $X''$  znamená  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu

e) reakcí sloučeniny vzorce I, kde  $X'$  znamená hydroxyskupinu nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu s halogentrimethylsilanem za vzniku

sloučeniny vzorce I, ve které X' a X'' znamenají hydroxyskupinu.

Farmaceuticky přijatelné soli se mohou připravit standartními postupy zpracováním sloučeniny vzorce I s vhodnou kyselinou nebo bází.

Výchozí sloučeniny, pro které není příprava popsána jsou buď známé sloučeniny (například uvedené v přihlášce PCT č. DK94/00170) nebo sloučeniny které se mohou připravit známými způsoby.

Farmakologické vlastnosti sloučenin podle vynálezu mohou být ilustrovány stanovením jejich schopnosti pro vytěšňování radioaktivně označené 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionové kyseliny (AMPA) z receptorů typu AMPA. Antagonistické vlastnosti sloučenin podle vynálezu jsou demonstrovány jejich schopností antagonizovat rozšíření sítnice stimulované quisqualenovou kyselinou u kuřat.

Omezení účinnosti sloučenin podle vynálezu může být ukázáno stanovením hodnoty  $IC_{50}$ , která představuje koncentraci ( $\mu M$ ) která způsobí snížení specifické vazby  $^3H$ -AMPA o 50 %.

Antagonismus se měří stanovením hodnoty  $IC_{50}$  která představuje koncentraci která způsobuje inhibici deprese rozšíření sítnice u kuřat stimulované quisqualenovou kyselinou.

Vazba  $^3H$ -AMPA (1. zkouška)

500  $\mu l$  roztáté krysí mozkové vnější membrány v Tris-HCl (30 mM),  $CaCl_2$  (2,5 mM) a KSCN (100 mM), pH 7,1 se inkubovalo při 0 °C 30 minut s 25  $\mu l$   $^3H$ -AMPA (5 nM konečná koncentrace) a zkoušenou sloučeninou a pufrem. Nespecifická vazba byla

stanovena inkubací s glutamovou kyselinou (600  $\mu$ M konečná koncentrace). Vazebná reakce byla zakončena přidáním 5 ml ledem chlazeného pufru a potom následovala filtrace přes skleněný filtr Whatman GF/C a promytí 2 x 5 ml ledem chlazeného pufru. Vázaná radioaktivita byla měřena scintilačním čítačem.  $IC_{50}$  byla stanovena Hillovou analýzou při alespoň čtyřech koncentracích zkoušené sloučeniny.

#### Deprese rozšíření (2. zkouška)

Kuřata (3 až 10 dnů stará) byla usmrcena, oči byly vyloupnuty a rozděleny podle ekvatoriální roviny. Po odstranění oční komůrky a sklivce zadní oční komůrka každého oka byla umístěna do malé petriho misky obsahující fyziologický roztok (P.S.S) následujícího složení (mM) NaCl (100), KCl (6,0),  $CaCl_2$  (1,0),  $MgSO_4$  (1,0),  $NaHCO_3$  (30),  $NaH_2PO_4$  (1,0), glukóza (20).

Roztok se nasýtil 100%  $O_2$  a udržoval se při teplotě 26 °C.

Oči byly z počátku inkubovány v normálním P.S.S po dobu 15 až 30 minut a potom převedeny do P.S.S. obsahující quisqualát (1  $\mu$ g/ml). V tomto "stimulačním roztoku" deprese rozšíření začne spontánně obvykle z okraje sítnice a může být pozorována okem. Čas potřebný pro začátek deprese rozšíření v každém oku byl měřen.

Po dalších 15 minutách inkubace v normálním P.S.S byly oči převedeny do normálního P.S.S. obsahujícího zkoušenou sloučeninu a byly inkubovány 15 minut. Potom byly oči převedeny do "stimulačního roztoku" obsahujícího stejnou koncentraci zkoušené sloučeniny. Čas potřebný pro začátek deprese rozšíření byl opět změřen. Oči byly opět umístěny do normálního P.S.S a po 15 minutách byl čas potřebný pro začátek deprese rozšíření opět měřen za účelem zjištění stupně

zotavení z účinku léčiva.

Zvýšení času potřebného začátek deprese rozšíření o 30 sekund více než u kontrolního času je považováno za 100% inhibici deprese rozšíření. Účinky léčiva jsou proto vyjádřeny jako procentové maximum odezvy získané pro danou dávku. Hodnota testu může být stanovena jako koncentrace ( $\mu\text{M}$ ) testované látky, která produkuje 50 % maximální inhibice.

Výsledky získané zkoušením některých sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

|            | Zkouška 1        | Zkouška 2        |
|------------|------------------|------------------|
| Sloučenina | $\text{IC}_{50}$ | $\text{IC}_{50}$ |
| příkladu   | $\mu\text{M}$    | $\mu\text{M}$    |
| 2          | 0,39             | 0,40             |

Farmaceutické přípravky zahrnující sloučeniny podle vynálezu mohou být podány lidem nebo zvířatům orální, rektální nebo parenterální cestou.

Učinné množství aktivní sloučeniny nebo její farmaceuticky použitelné soli může být stanoveno podle obvyklých faktorů, jako je stupeň stavu a hmotnost savce vyžadujícího léčbu.

Konvenční excipienty jsou takové farmaceuticky přijatelné organické nebo anorganické látky, které jsou vhodné pro parenterální nebo enterální použití které škodlivě nereagují s aktivními sloučeninami.

Příklady takových nosičů jsou voda, roztoky solí, alkoholy, polyethylenglykoly, polyhydroxyethoxylovaný ricinový olej, želatina, laktóza, stearát hořečnatý, talek, kyselina křemičitá, monoglyceridy a diglyceridy mastných kyselin, estery pentaerytritolu a mastných kyselin, hydroxymethylcelulóza a polyvinylpyrrolidon.

Farmaceutické přípravky mohou být sterilizovány a smíchány, je-li to žádoucí, s pomocnými činidly, jako jsou mazadla, konzervační činidla, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, soli pro ovlivnění osmotického tlaku, pufrů a zbarvovacích činidla apod., které nereagují škodlivě s aktivními sloučeninami.

Injektovatelné roztoky nebo suspenze, výhodně vodné roztoky s aktivní sloučeninou rozpuštěnou v polyhydroxylovaném ricinovém oleji jsou zvláště vhodné pro parenterální podání.

Ampule jsou vhodné dávkové formy.

Tablety, dražé nebo kapsle obsahující talek a/nebo nosiče nebo pojiva jsou zvláště vhodné pro orální podání. Nosiče jsou výhodně laktóza a/nebo kukuřičný a/nebo bramborový škrob.

Sirupy, elixíry nebo podobně mohou být použity v případech, kdy je žádáno slazené vehikulum.

Obvykle jsou sloučeniny podle vynálezu dávkovány v jednotkové dávkové formě obsahující 0,5 až 1000 mg aktivní složky společně s farmaceuticky přijatelným nosičem na jednotkovou dávku.

Dávka sloučenin podle vynálezu je 1 až 500 mg/den,

například 50 až 100 mg na dávku při podání pacientům,  
například lidem.

Typická tableta, která se může připravit konvenčními  
tabletovacími technikami zahrnuje:

Jádro:

|                                                             |        |
|-------------------------------------------------------------|--------|
| Aktivní sloučenina (jako volná sloučenina<br>nebo její sůl) | 100 mg |
| Koloidní oxid křemičitý (Aerosil <sup>R</sup> )             | 1,5 mg |
| Celulóza, mikrokryсталická (avicel <sup>R</sup> )           | 70 mg  |
| Modifikovaná celulózová guma (Ac-Di-Sol <sup>R</sup> )      | 7,5 mg |
| Stearát hořečnatý                                           | 1 mg   |

Povlak:

|                              |           |        |
|------------------------------|-----------|--------|
| HPMC                         | přibližně | 9 mg   |
| *Mywacett <sup>R</sup> 9-40T | přibližně | 0,9 mg |

\*Acylovaný monoglycerid použitý jako plastifikátor pro  
povlečení filmem.

Volné sloučeniny podle vynálezu, které tvoří soli s  
alkalickým kovem nebo s kovem alkalických zemin mohou být  
použity ve formě soli. Tyto soli s alkalickým kovem nebo s  
kovem alkalických zemin jsou obvykle tvořeny reakcí  
sloučeniny s ekvimolárním množstvím nebo s přebytkem  
vybraného alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin jako  
hydroxidu, často a vhodně směsí v přítomnosti neutrálního  
rozpuštědla, ze kterého může být sůl vysrážena nebo může být  
získána jiným vhodným způsobem, například odpařením. Podávání  
sloučeniny podle vynálezu je často výhodné ve formě soli  
alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin a je podáváno  
orálně, rektálně nebo parenterálně ve formě farmaceutického  
přípravku spolu s farmaceuticky přijatelným kapalným nebo

pevným nosičem nebo ředidlem.

Sloučeniny podle vynálezu, společně s konvenčním adjuvancem, nosičem nebo ředidlem mohou být zpracovány do farmaceutických přípravků a jejich dávkových forem a tyto formy mohou být použity v pevné formě, jako tablety nebo plněné kapsle nebo jako kapaliny, jako roztoky, suspenze, emulze, elixíry nebo plněné kapsle, všechny pro orální použití nebo ve formě čípků pro rektální použití, nebo ve formě sterilních injektovatelných roztoků pro parenterální (včetně subkutánního) použití. Takové farmaceutické přípravky a jednotkové dávkové formy zahrnují obvyklé příměsi v obvyklých poměrech s nebo bez dalších aktivních sloučenin a tyto jednotkové formy mohou obsahovat účinné antagonistické množství AMPA aktivní složky úměrně s určitým rozsahem denní dávky. Tablety obsahující 1 až 500 mg aktivní složky nebo výhodněji 10 až 200 mg na tabletu jsou vhodné dávkové formy.

Následkem vysokého stupně antagonistické účinnosti AMPA a nízké toxicity společně představující nejvhodnější terapeutický index, sloučeniny podle vynálezu mohou být podány subjektu, například živému živočichovi v případě potřeby takové léčby, eliminace, zmírnění nebo zlepšení indikace, která je citlivá na změnu podmínek v AMPA receptoru, například sklerózy, Parkinsonismu, Alzheimerově nemoci, Huntingtonově nemoci, epilepsie, nedostatečnosti po ischemii, anoxie, hypoglykemie, poranění hlavy a míchy, psychóze, svalové rigiditě, emézi a analgesii, často výhodně ve formě soli s alkalickým kovem nebo s kovem alkalických zemin současně, simultánně nebo společně s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem, zejména a výhodně ve formě farmaceutického přípravku orálně, rektálně nebo parenterálně (včetně subkutánně) v účinném množství.

Vhodné dávkové formy jsou 1 až 500 mg denně, výhodně 10 až 200 mg denně, zejména 50 až 100 mg denně, v závislosti na

módu podání, formě ve které se podává, indikaci vůči níž je podání určeno, subjektu a tělesné hmotnosti a zkušenostech lékaře nebo veterináře.

Taková metoda léčby může být popsána jako léčba indikace způsobené hyperaktivitou excitačních neuropřenašečů a zejména AMPA receptorů v subjektu v případě potřeby, která zahrnuje podání uvedenému subjektu účinného množství AMPA antagonistické sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

Dále se vynález týká použití sloučeniny podle vynálezu pro přípravu léčiva pro léčbu indikace způsobené nebo vztažené k hyperaktivitě excitačních neuropřenašečů a zejména AMPA receptorů v subjektu v případě potřeby.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

1-(Ethoxyhydroxyfosforylmethyl)-8-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalin-4(5H)on

a. 1-Benzyloxy-3-chlor-6-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethylchinoxalin-2(1H)-on, hydrochlorid

Roztok 20% fosgenu v toluenu (18,2 ml, 35 mmol) se přidá po kapkách k míchanému roztoku 1-benzyloxy-6-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethylchinoxalin-2,3(1H,4H)-dionu (8,8 g, 17,5 mmol) v 100 ml suchého N,N-dimethylformamidu při teplotě 0 °C. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a vysražená pevná látka se izoluje filtrací a promytím etherem se získá 8,0 g (84 %) sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2,42 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,30 - 7,61 (m, 10H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

b. 1-Benzyl-3-hydrazino-6-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethylchinoxalin-2(1H)-on

Směs hydrochloridu 1-benzyl-3-chlor-6-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethylchinoxalin-2(1H)-onu (2,0 g, 3,6 mmol) a hydrazinhydrátu (0,74 ml, 15 mmol) v 40 ml dichlormethanu se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny a potom se odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se rozetře s vodou a získá se 1,59 g (87 %) sloučeniny uvedené v názvu, teploty tání 127 až 130 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2,21 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27 (s, 5H), 7,37 - 7,45 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 2H).

c. 1-Benzyl-3-[2-[(diethoxyfosforyl)acetyl]hydrazinol]-6-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethylchinoxalin-2(1H)-on

Roztok (diethoxyfosforyl)acetylchloridu (0,67 g, 3,1 mmol) v 20 ml suchého tetrahydrofuranu se přidá po kapkách k míchanému roztoku 1-benzyl-3-hydrazino-6-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethylchinoxalin-2(1H)-onu (1,52 g, 3,0 mmol) a suchému triethylaminu (0,43 ml, 3,1 mmol) v 50 ml suchého tetrahydrofuranu.

Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se odpaří do sucha ve vakuu. Zbytek se rozetře s vodou a získá se 1,8 g (88 %) sloučeniny uvedené v názvu, teploty tání > 90 °C (rozklad).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,0 - 1,21 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,99 (d, 2H), 4,01 (kvint., 4H), 5,40 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,24

(s, 6H), 7,37 - 7,46 (m, 3H), 7,50 - 7,62 (m, 3H), 10,26 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

d. 3-[2-[(Diethoxyfosforyl)acetyl]hydrazino]-1-hydroxy-6-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethyl-chinoxalin-2(1H)-on

Suspenze 1-benzyloxy-3-[2-[(diethoxyfosforyl)acetyl]-hydrazino]-6-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethylchinoxalin-2(1H)-onu (1,8 g, 2,6 mmol) a 50 mg 5% palladia na uhlíku v 50 ml ethanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku 9 hodin. Katalyzátor se odstraní filtrací, filtrát se odpaří do sucha ve vakuu a zbytek se rozetře s etherem a získá se 1,51 g (97 %) sloučeniny uvedené v názvu, teploty tání > 177 °C (rozklad).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,10 - 1,22 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,98 (d, 2H), 4,00 (kvint., 4H), 7,12 (s, 1H), 7,18 - 7,30 (m, 5H), 7,31 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 10,24 (s, 2H), 12,52 (š. s., 1H).

e. 1-(Ethoxyhydroxyfosforylmethyl)-8-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]-chinoxalin-4(5H)-on

Roztok 3-[2-[(diethoxyfosforyl)acetyl]hydrazino]-1-hydroxy-6-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethyl-chinoxalin-2(1H)-onu (1,5 g, 2,5 mmol) a trifenyfosfinu (1,3 g, 5 mmol) v 50 ml ledové kyseliny octové se míchá přes noc při teplotě 120 °C.

Ochlazená směs se filtruje a izolovaný produkt se promyje etherem a získá se 0,64 g (48 %) sloučeniny uvedené v názvu, teploty tání 303 až 308 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,10 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,87 (kvint., 2H), 3,97 (d, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,14 - 7,45 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 12,4 (s, 1H).

#### Příklad 2

8-(4-Methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on

Bromtrimethylsilan (1 ml, 7 mmol) se přidá po kapkách k míchanému roztoku 1-(ethoxyhydroxyfosforylmethyl)-8-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethyl[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-onu (500 mg, 0,94 mmol) v 20 ml suchého N,N-dimethylformamidu.

Roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se rozetře s 10 ml vody a vysrážená pevná látka se odfiltruje. Promytím malým množstvím vody a ethanolu se získá 0,45 g (95 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu, teploty tání 321 - 325 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2,35 (s, 3H), 3,93 (d, 2H), 7,22 - 7,52 (m, 6H), 7,74 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 12,4 (s, 1H).

#### Příklad 3

1-(Ethoxyhydroxyfosforylmethyl)-8-(2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 1-benzyloxy-6-(2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethylchinoxalin-2,3(1H,4H)-dionu analogickým způsobem jak je popsáno v příkladu 1 s tím, že se konečný produkt (theoreticky 10,8 mmol) zpracuje následujícím způsobem. K ochlazenému roztoku se přidá 100 ml dichlormethanu a 100 ml

etheru. Vysražená pevná látka se izoluje filtrací a extrahuje se vroucí vodou (2 x 100 ml). Vodná fáze se koncentruje na přibližně 100 ml a ochladí se v ledové lázni. Vzniklá sraženina se izoluje filtrací a po vysušení se získá 0,90 g (17 %) sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ):  $\delta$  1,38 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,72 - 3,10 (m, 2H), 4,31 (kvint., 2H), 4,58 (dd, 2H (částečně změněno)), 7,22 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,00 (s, 1H).

#### Příklad 4

8-(2-Ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on

Sloučenina uvedená v názvu se získá z 1-(ethoxyhydroxy-fosforylmethyl)-8-(2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-onu (870 mg, 1,8 mmol) způsobem analogickým způsobu popsáném v příkladu 2. Výtěžek: 710 mg (86 %), teplota tání > 300 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,10 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,27 - 2,77 (m, 2H), 3,62 - 3,95 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), MS [FAB]: m/e 457 ( $\text{MH}^+$ ).

( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{F}_3\text{O}_4\text{P} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ )

Vypočteno: C 43,88 %    H 3,68 %    N 18,06 %

Nalezeno: C 44,07 %    H 3,56 %    N 18,02 %

#### Příklad 5

8-Morfolino-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on

a. 1-(Ethoxyhydroxyfosforylmethyl)-8-morfolino-7-

trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 1-benzyloxy-6-morfolino-7-trifluormethylchinoxalin-2,3(1H,4H)-dionu způsobem analogickým způsobu popsáném v příkladu 1, s tím, že se konečný produkt izoluje následujícím způsobem. Směs se odpaří a zbytek se sebere ve směsi 200 ml dichlormethanu a 50 ml chloroformu. Vzniklý roztok se extrahuje vodou (6 x 100 ml) a vodný roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku azeotropickou destilací s 1-propanolem a získá se surový produkt, který se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

b. 8-Morfolino-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze surového 1-(ethoxyhydroxyfosforylmethyl)-8-morfolino-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-onu způsobem analogickým způsobu popsáném v příkladu 2. Teplota tání > 300 °C rozklad (ethanol)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,9 - 3,03 (m, 4H), 3,66 - 3,78 (m, 4H), 3,98 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 12,18 (s, 1H).

Příklad 6

8-Morfolino-1-(1-fosfonoethyl)-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on

a. 1-(1-(Ethoxyhydroxyfosforyl)ethyl)-8-morfolino-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 1-benzyloxy-6-morfolino-7-trifluormethylchinoxalin-2,3(1H,4H)-dionu způsobem analogickým způsobu popsáném v příkladu 5 s tím, že

se použije 2-(diethoxyfosforyl)propionylchlorid místo (diethoxyfosforyl)acetylchloridu. Surový produkt se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

b. 8-Morfolino-1-(1-fosfonoethyl)-7-trifluormethyl[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze surového 1-(1-(ethoxyhydroxyfosforyl)ethyl)-8-morfolino-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-onu způsobem analogickým způsobu popsaném v příkladu 2 s tím, že se konečný produkt čistí sloupcovou chromatografií. Teplota tání > 300 °C (rozklad).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,73 (dd, 3H), 2,87 - 3,02 (m, 4H), 3,68 - 3,78 (m, 4H), 4,11 - 4,38 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 12,18 (s, 1H).

#### Příklad 7

8-Piperidino-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on

a. 1-(Ethoxyhydroxyfosforylmethyl)-8-piperidino-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 1-benzyloxy-6-piperidino-7-trifluormethylchinoxalin-2,3(1H,4H)-dionu způsobem analogickým způsobu popsaném v příkladu 3, s tím, že se surový produkt použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

b. 8-Piperidino-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze surového

1-(ethoxyhydroxyfosforylmethyl)-8-piperidino-7-trifluoromethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-onu způsobem analogickým způsobu popsaném v příkladu 2.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,48 - 1,72 (m, 6H), 2,83 - 2,98 (m, 4H), 3,90 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

#### Příklad 8

1-(2-Ethoxykarbonylethyl)-8-morfolino-7-trifluormethyl[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 1-benzyloxy-6-morfolino-7-trifluormethylchinoxalin-2,3(1H,4H)-dionu a ethylsukcinylochloridu způsobem analogickým způsobu popsaném v příkladu 1 s tím, že se konečný produkt zpracuje následujícím způsobem. Ochlazená směs se odpaří do sucha ve vakuu a čistí se mžikovou chromatografií a následně dichlormethanem a ethylacetátem. Rozetřením s etherem se získá čistý produkt, teploty tání 204 až 210 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,22 (t, 3H), 2,88 - 3,00 (m, 4H), 3,02 (t, 2H), 3,61 - 3,82 (m, 6H), 4,12 (q, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,2 (š. s, 1H).

#### Příklad 9

1-(2-Karboxyethyl)-8-morfolino-7-trifluormethyl[1,2,4]-triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on

Suspenze 1-(2-ethoxykarbonylethyl)-8-morfolino-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H) onu (365 mg, 0,83 mmol) v 10 ml 2N hydroxidu draselného se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin.

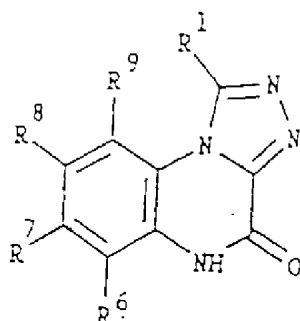
Vzniklý roztok se filtruje a filtrát se okyselí 4M

kyselinou chlorovodíkovou a získá se sraženina. Produkt se izoluje filtrací, promyje se vodou a po vysušení se získá sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 170 až 176 °C.

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  2,88 - 3,02 (m, 6H), 3,67 (t, 2H), 3,68 - 3,80 (m, 4H), 7,71 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,26 (š. s, 1H).

# P A T E N T O V É      N Á R O K Y

1. [1,2,4]Triazolo[4,3-a]chinoxalinonové sloučeniny obecného vzorce I



(I)

ve kterém  $R^1$  znamená  $POX'X''$  nebo přímý nebo rozvětvený  $C_{1-6}$ alkyl substituovaný  $COX'$  nebo  $POX'X''$  a  $X'$  a  $X''$  znamenají nezávisle hydroxy nebo  $C_{1-6}$ alkoxy a

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  znamenají nezávisle vodík,  $C_{1-6}$ alkyl, halogen,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $SO_2NY'Y''$ ,  $COZ'$ , kde  $Z'$  znamená  $NY'Y''$  nebo  $C_{1-6}$ alkyl a  $Y'$  a  $Y''$  znamenají nezávisle vodík,  $C_{1-6}$ alkyl, triazolyl, imidazolyl, piperidino, piperazinyl, morfolino, thiomorfolino, přičemž kruhy jsou případně substituovány jedním nebo více fenyle,  $C_{1-6}$ alkyly a fenyl je případně substituován  $C_{1-6}$ alkoxy a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. [1,2,4]Triazolo[4,3-a]chinoxalinonová sloučenina podle nároku 1, kde  $R^1$  znamená  $C_{1-6}$ alkyl substituovaný  $COX'$  nebo  $POX'X''$ .

3. [1,2,4]Triazolo[4,3-a]chinoxalinonová sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  znamenají nezávisle vodík, chlor,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ , piperidino, morfolino, thiomorfolino, piperazinyl, piperazinyl substituovaný methylem, fenylem nebo methoxyfenylem, triazolyl disubstituovaný methylem, imidazolyl disubstituovaný methylem, ethylem nebo fenylem.

4. [1,2,4]Triazolo[4,3-a]chinoxalinonová sloučenina podle předchozího nároku, kde R<sup>6</sup> a R<sup>9</sup> znamenají vodík.

5. [1,2,4]Triazolo[4,3-a]chinoxalinonová sloučenina podle kteréhokoliv nároku 1 až 4, kterou je

1-[Ethoxyhydroxyfosforylmethyl]-8-(4-methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-(4-Methyl-2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(Ethoxyhydroxyfosforylmethyl)-8-(2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-(2-Ethyl-4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-Morfolino-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-Morfolino-1-(1-fosfonomethyl)-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

8-Piperidino-1-fosfonomethyl-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Ethoxykarbonylethyl)-8-morfolino-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

1-(2-Karboxyethyl)-8-morfolino-7-trifluormethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinoxalin-4(5H)-on,

6. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako aktivní složku obsahuje jakoukoliv sloučeninu z

kteréhokoliv nároků 1 až 5 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě dávkové jednotky obsahující 10 až 200 mg aktivní sloučeniny.

8. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv nároku 1 až 5 nebo její farmaceuticky přijatelné soli jako léčiva.

9. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv nároku 1 až 5 nebo její farmaceuticky použitelné soli pro přípravu léčiva k léčbě indikace spojené s hyperaktivitou excitačních neuropřenášeců.

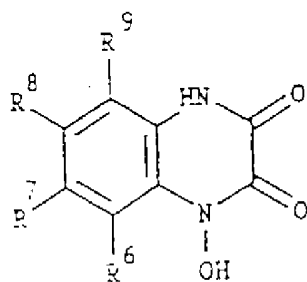
10. Farmaceutický prostředek vhodný pro léčbu indikace vztažené k hyperaktivitě excitačních neuropřenášeců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako aktivní složku sloučeninu podle kteréhokoliv nároku 1 až 5 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.

11. Způsob léčení indikace vztažené k hyperaktivitě excitačních neuropřenášeců v subjektu, který tuto léčbu potřebuje, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedenému subjektu podá neurologicky aktivní AMPA antagonistické množství sloučeniny podle kteréhokliv nároku 1 až 5 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

12. Způsob podle nároku 11, kde indikace je vztažena k mozkové ischemii.

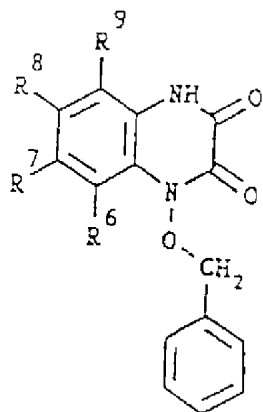
13. Způsob přípravy sloučenin vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje:

a) alkylaci sloučeniny vzorce II



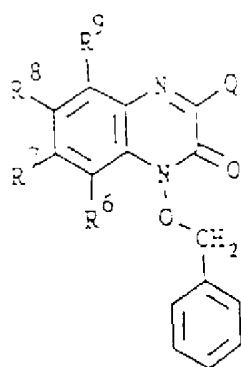
(II)

ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora s benzyhalogenidem za vzniku sloučeniny vzorce III,



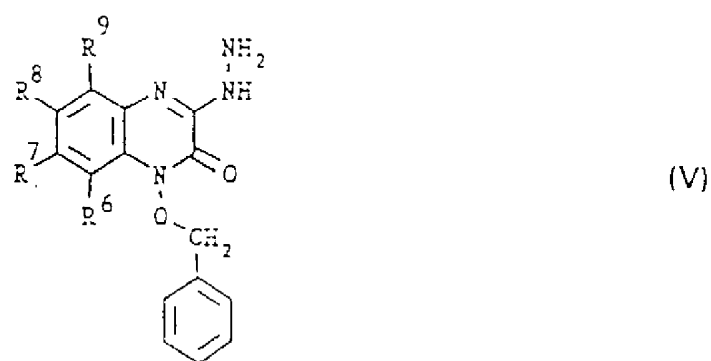
(III)

ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a halogenaci sloučeniny za vzniku sloučeniny vzorce IV



(IV)

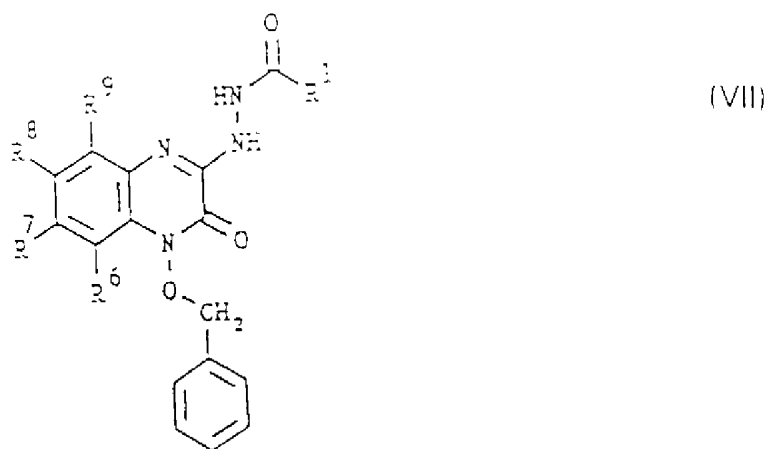
ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a Q znamená Br, Cl nebo I a reakci sloučeniny s hydrazinem za vzniku sloučeniny vzorce V



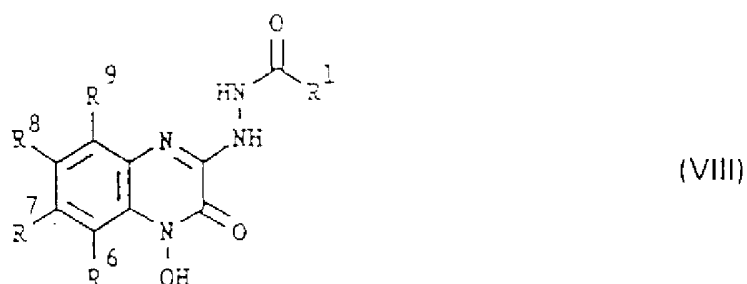
ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a acylaci sloučeniny s acylchloridem obecného vzorce VI



ve kterém  $R^1$  má význam uvedený shora za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde  $X'$  a  $X''$  znamenají  $C_{1-6}$ alkoxy za vzniku sloučeniny vzorce VII

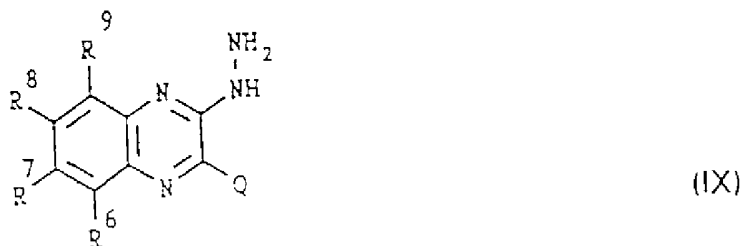


ve které  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a hydrogenolýzu sloučeniny za vzniku sloučeniny vzorce VIII



ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a následuje termální cyklizace a simultánní deoxygenace za vzniku sloučeniny vzorce I, ve které  $X'$  a  $X''$  znamenají nezávisle hydroxyskupinu nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu nebo

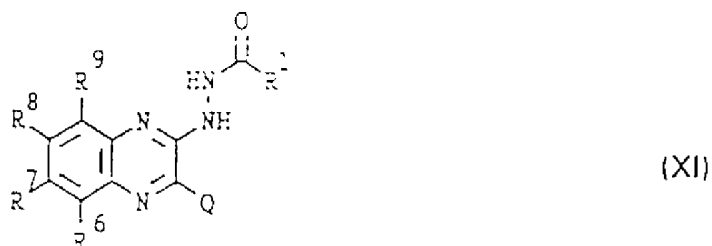
b) reakci sloučeniny vzorce IX



ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a Q znamená Br, Cl nebo I se sloučeninou obecného vzorce VI

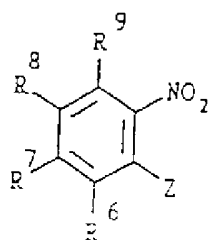


ve které  $R^1$  má význam uvedený shora kde  $X'$  a  $X''$  znamenají  $C_{1-6}$ alkoxy za vzniku sloučeniny vzorce XI



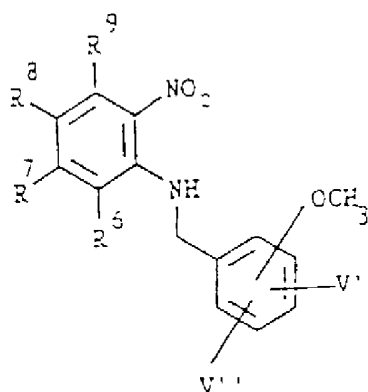
ve které  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a Q znamená Br, Cl nebo I a potom se provede cyklizace následovaná hydrolýzou nebo simultánní cyklizace a hydrolýza za vzniku sloučeniny vzorce I, ve které  $X'$  a  $X''$  znamenají nezávisle hydroxyskupinu nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu nebo

c) substituci sloučeniny vzorce XII



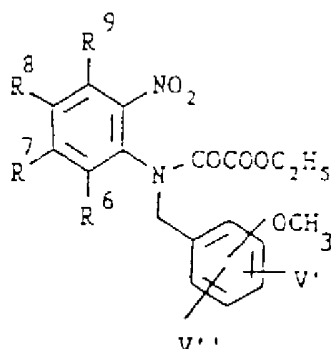
(XII)

ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a Z znamená buď halogen nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu s mono-, di- nebo trimethoxysubstituovaným benzylaminem za vzniku sloučeniny vzorce XIII



(XIII)

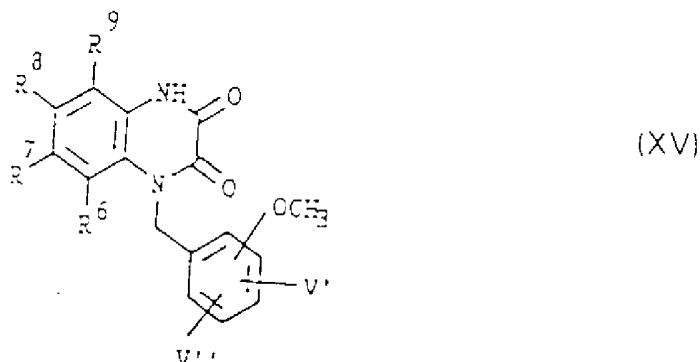
ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a  $V'$  a  $V''$  znamenají nezávisle vodík nebo methoxyskupinu a reakci sloučeniny s ethyloxalylchloridem za vzniku sloučeniny vzorce XIV



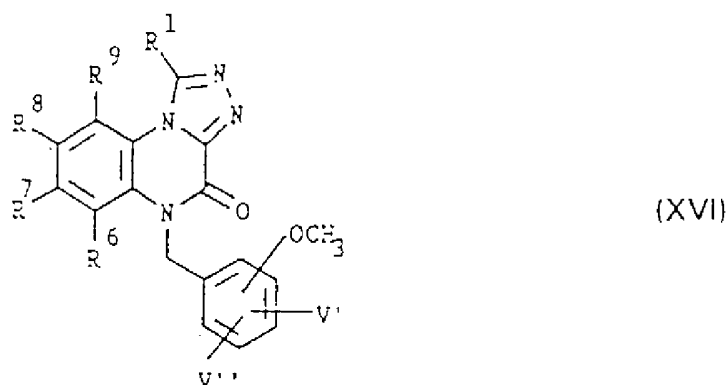
(XIV)

ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a  $V'$  a  $V''$  znamenají nezávisle vodík nebo methoxyskupinu a potom buď hydrogenaci za vzniku meziproductu cyklizované N-hydroxysloučeniny následované deoxygenací nebo cyklizací

hydrogenací za vzniku sloučeniny vzorce XV



ve které  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a  $V'$  a  $V''$  znamenají nezávisle vodík nebo methoxyskupinu, halogenaci sloučeniny vzorce XV a reakci vzniklé sloučeniny s hydrazinem a následovanou acylací s acetylchloridem vzorce VI jak je definováno shora a cyklizaci za vzniku sloučeniny vzorce XVI



ve které  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$  mají význam uvedený shora a  $V'$  a  $V''$  znamenají nezávisle vodík a methoxyskupinu a hydrolýzu za vzniku sloučeniny vzorce I, kde  $X'$  a  $X''$  znamenají nezávisle vodík nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu nebo

d) hydrolýzu sloučeniny vzorce I, ve které  $X'$  a  $X''$  znamenají  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu s vodnou bází za vzniku sloučeniny vzorce I, kde  $X'$  znamená hydroxyskupinu a  $X''$  znamená  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu nebo

e) reakci sloučeniny vzorce I, kde  $X'$  znamená hydroxyskupinu nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu a  $X''$  znamená  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu s halogentrimethylsilanem za vzniku sloučeniny vzorce I, ve

které X' a X'' znamenají hydroxyskupinu.

14. Způsob přípravy farmaceutického přípravku, který se má použít pro léčbu indikace vztažené k hyperaktivitě excitačních neuropřenašečů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že způsob zahrnuje přenesení sloučeniny vzorce I podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl do galenické dávkové formy.