

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

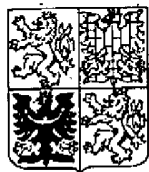
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3710-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13. 05. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/474878**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 05. 98**
(Věstník č. 5/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/06816**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/40649**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁶:

C 07 D 241/44
C 07 F 9/6509
C 07 C 229/18

(71) Přihlašovatel:

**WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris
Plains, NJ, US;**

(72) Původce:

Nikam Sham, Ann Arbor, MI, US;

(74) Zástupce:

**Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Aminokyselinové deriváty substituova-
ných chinoxalin-2,3-dionových derivátů
jako antagonisty glutamátových receptorů .**

(57) Anotace:

Nová řada substituovaných 2,3-dionů použitelných jako neuroprotektivní činidla. Řešení se rovněž týká nových meziproduktů, způsobů přípravy a farmaceutických kompozic obsahujících zmíněné sloučeniny. Sloučeniny jsou glutamátovými antagonistujícími činidly a jsou použitelné při léčení mrtvice, mozkové ischemie nebo mozkového infarktu způsobených tromboembolickou nebo hemoragickou mrtvicí, mozkovým angiospasmem, hypoglykemií, srdeční zástavou, epileptickým stavem, perinatální asfyxií, anoxií, Alzheimerovou chorobou, Parkinsonovou a Huntingtonovou chorobou.

CZ 3710-97 A3

Aminokyselinové deriváty substituovaných chinoxalin-2,3-dionových derivátů jako antagonisty glutamátových receptorů

Oblast techniky

Vynález se týká nových antagonistů glutamátového receptoru, kterými jsou nové sloučeniny 5,6,7,8-11substituovaného chinoxalin-2,3-dionového typu. Kondenzovaný kruhový systém je substituován v a- nebo b-poloze aminokyselinovými deriváty. Tyto sloučeniny jsou účinné jako antagonisty dráždivého aminokyselinového receptoru na glutamátových receptorech zahrnujících N-methyl-D-aspartátové (NMDA) receptory a/nebo další receptory, například receptor α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionové kyseliny (AMPA) a kainatový receptor. Vynález se rovněž týká použití těchto chinoxalin-2,3-dionů jako neuroprotekčních činidel pro ošetření stavů, jakými jsou například mozková ischemie nebo mozkový infarkt, ke kterým dochází v důsledku celé řady příčin, například tromboembolické nebo hemoragické mrtvici, mozkového angiospasmusu, hypoglykemie, srdečního zástavu, epileptického stavu, perinatální asfyxie, anoxie, například v důsledku utopení, operačního zákroku na plicích a mozkového traumatu, stejně jako pro ošetření chronických neurodegeneračních chorob, například Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy a Huntingtonovy choroby a jako protikřečové činidlo (antikonvulzivum). Sloučeniny podle vynálezu mohou být rovněž použity při léčení schizofrenie, epilepsie, strachu, bolesti a drogové závislosti. Přílišná dráždivost způsobená neuronovými přenašeči může způsobit degeneraci a smrt neuronů. Dá se předpokládat že, degenerace je částečně

zprostředkována excitotoxickým působením dráždivým aminokyselinovým (EAA) glutamátem a aspartátem na N-methyl-D-aspartátovém (NMDA) receptoru, receptoru α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionové kyseliny (AMPA) a kainátovém receptoru. AMPA a kainátové receptory lze společně označit jako ne-NMDA receptory. Je třeba vzít v úvahu, že excitotoxické působení je zodpovědné za ztrátu neuronů při cerebrovaskulárních chorobách, například mozkové ischemii nebo mozkovém infarktu, které mají za následek celou řadu stavů, například tromboembolickou nebo hemoragickou mrtvici, mozkový angiospasmus, hypoglykémii, srdeční zástavu, epileptický stav, perinatální asfyxii, anoxii, například v důsledku utopení, operačního zákroku na plicích a mozkového traumatu, stejně jako pro ošetření chronických neurodegeneračních chorob, například Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy a Huntingtonovy choroby.

Dosavadní stav techniky

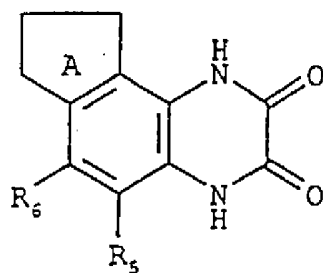
Doposud bylo objeveno několik tříd chinoxaline-dionových derivátů, které, jak se ukázalo, působí jako antagonisty glutamátového (EAA) receptoru. Mezi tyto antagonisty dráždivého aminokyselinového receptoru, které lze použít při léčení výše zmíněných chorob, lze zařadit například blokové AMPA receptory (Bigge C.F. a Malone T.C., Curr. Opin. Ther. Pat., 1993:951; Rogawski M.A., TIPS, 1993; 14:325). Antagonisty AMPA receptoru zabráňovaly poškození neuronů v několika modelech globální cerebrální ischemie (Li H. a Buchan A.M., J. Cerebr. Blood Flow Metab., 1993; 13:933; Nellgard B. a Wieloch T., J. Cerebr. Blood Flow Metab., 1992; 12:2) a fokální cerebrální ischemie (Bullock R., Graham D. I., Swanson S., McCulloch

J., J. Cerebr. Blood Flow Metab., 1994; 14:466; Xue D., Huang Z. -G., Barnes K., Lesiuk H.J., Smith K. E., Buchan A. M., J. Cerebr. Blood Flow Metab., 1994; 14:251). AMPA antagonisty prokázaly rovněž účinnost v modelech analgezie (Xu X.-J., HAO J.-X, Seiger A., Wiesenfeld-Hallin Z., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993; 267:140) a epilepsie (Namba T., Morimoto K., Sato K., Yamada N., Kuroda S., Brain Res., 1994; 638:36; Brown S. E., McCulloch J., Brain Res., 1994; 641:10; Yamaguchi S.I., Donevan S.D., Rogawski M.A., Epilepsy Res., 1993; 15:179; Smith S.E., Durmuller N., Meldrum B.S., Eur. J. Pharmacol., 1991; 201:179). Antagonisty AMPA receptoru rovněž vykazovaly určitý příslib při léčení chronických neurodegenerativních chorob, jakými jsou například Parkinsonova choroba (Klockgether T., Turski L., Honoré T., Zhang Z., Gash D. M., Kurlan R., Greenamyre J. T., Ann. Neurol., 1993; 34(4):585-593).

Antagonisty receptoru dráždivých aminokyselin, které blokují NMDA receptory, jsou rovněž považovány za použitelné při léčení zmíněných chorob. NMDA receptory jsou zcela zahrnuty v jevu excitotoxicity, která může být rozhodujícím určujícím prvkem pro vznik několika neurologických chorob. Je známo, že tyto choroby jsou reakcí na zablokování NMDA receptoru a zahrnují akutní mozkovou ischemii (například mrtvici nebo poškození mozku), muskulární spasmus, konvulzivní choroby, neuropatickou bolest a úzkost, a mohou být významným kauzálním faktorem při chronických neurodegeneračních chorobách, například Parkinsonově chorobě (Klockgether T., Turski L., Ann. Neurol., 1993; 34:585-593), viru lidské deficitní imunity (HIV) týkající se poškození neuronů, amyotropické laterální skleróze (ALS), Alzheimerově chorobě (Francis P. T., Sims N. R., Procter A. W., Bowen D. M., J. Neurochem., 1993;

60(5):1589-1604) a Huntingtonově chorobě (viz Lipton S., TINS, 1993; 16(12):527-532; Lipton S. A., Rosenberg P.A., New Eng. J. 1994; 330(9):613-622; a Bigge C.F., Biochem. Pharmacol., 1993; 45:1547-1561 a zde uvedené poznámky). Antagonisty NMDA receptorů lze rovněž použít jako prevenci před vytvořením návyku na opiát nebo jako prostředek napomáhající kontrole abstinčních příznaků, ke kterým dochází v důsledku drogové závislosti (Evropská patentová přihláška 488,959A).

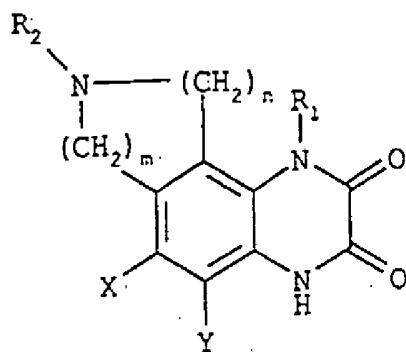
Související patentový spis US 08/124,770 popisuje chinoxalindionové deriváty antagonizující glutamátový receptor, které mají obecný vzorec:



ve kterém

A znamená pěti- až sedmiatomový kruh obsahující atom dusíku, který může být substituován atomem vodíku, alkylovou skupinou nebo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Tato patentová přihláška nepopisuje, ani nenavrhuje sloučeniny, které by měly jako substituenty aminoskupinu, ani metodologii potřebnou pro jejich přípravu.

Související patentová přihláška US 08/404,400 popisuje antagonisty glutamátového receptoru, kterými jsou chinoxalindiony obecného vzorce



nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, ve kterých

R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu;

X a Y nezávisle znamenají atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, COOH , CONR^4R^5 , SO_2CF_3 , SO_2R^4 , SONR^4R^5 , alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, $(\text{CH}_2)_z\text{CONR}^4\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_z\text{COOR}^4$ nebo NHCOR^4 , ve kterých R^4 a R^5 znamenají nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu a z znamená celé číslo od 0 do 4;

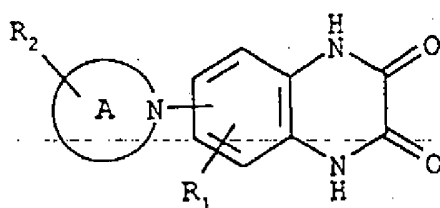
R^2 znamená alkylCOOR^3 , alkylamin, alkylguanidin, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu, COalkylovou skupinu, COalkylarylovou skupinu, $\text{CONR}^3\text{alkylovou}$ skupinu, $\text{CONR}^3\text{arylovou}$ skupinu, $\text{CONR}^3\text{alkylarylovou}$ skupinu, $\text{CSNR}^3\text{alkylovou}$ skupinu, $\text{CSNR}^3\text{alkylarylovou}$ skupinu, nebo obecně aminokyselinový zbytek navázaný přes amidovou vazbu, přičemž R^3 zde znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu; a

m a n znamenají nezávisle 0, 1 nebo 2, za předpokladu, že $m + n$ je větší než 1.

Tato patentová přihláška nepopisuje ani nenavrhuje sloučeniny, které navrhuje předložený vynález, které by

měly v a- nebo b- polohách jako substituenty amin, ani metodologii potřebnou pro jejich přípravu.

Patentová přihláška JP06228112-A popisuje antagonisty glutamátového receptoru, kterými jsou chinoxalin-2,3(1H,4H)-dionové deriváty obecného vzorce



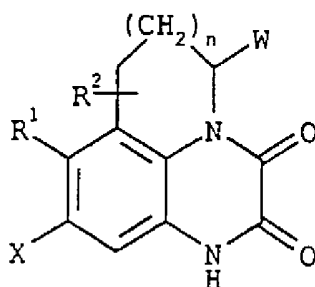
ve kterém

R^1 znamená atom vodíku, nitroskupinu nebo CF_3 ;

Kruh A znamená nasycený heterocyklický kruh obsahující atom dusíku, který může dále obsahovat atom síry nebo kyslíku;

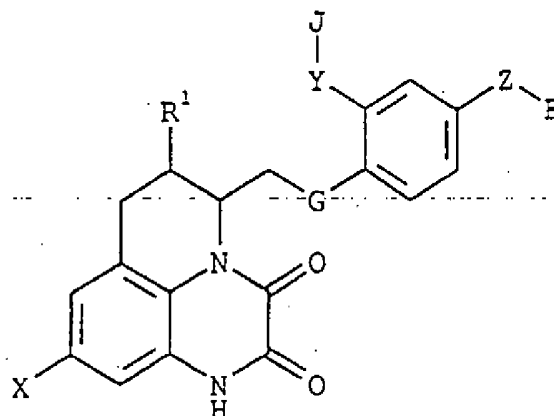
R^2 znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu, nižší alkoxykupinu, $COOH$, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, aminoskupinu nebo nižší alkoxykarbonyl-aminoskupinu. Tento dokument nepopisuje ani nenavrhuje sloučeniny podle vynálezu, které by musely být vázány k chinoxalindionovému kondenzovanému kruhovému systému pomocí alkylenu.

Patentový spis WO 93/08188 chrání tricyklický chinoxalindion obecného vzorce



který je použitelný jako selektivní antagonist glutamátových receptorů.

Evropská patentová přihláška 0627434 chrání tri-cyklický chinoxalindion níže uvedeného obecného vzorce I, který je selektivním antagonistou glycinového vazného místa NMDA receptoru



a ve kterém X znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu nebo nitroskupinu;

R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo cykloalkylalkylovou skupinu;

G znamená $-\text{CONR}^2-$ nebo $-\text{NR}^2\text{CO}-$, ve kterých R^2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu;

J znamená kyselinovou skupinu nebo skupinu, která je v ní *in vivo* konvertibilní;

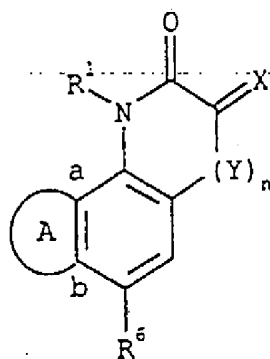
E znamená bazickou skupinu nebo skupinu, která je v ní *in vivo* konvertibilní;

Y znamená jednoduchou vazbu, alkylenovou skupinu, alkenylenovou skupinu, nasycenou alkylenovou skupinu nebo Y^1-Q-Y^2 , ve kterém Y^1 znamená jednoduchou vazbu nebo alkylenovou skupinu, Y^2 znamená alkylenovou skupinu, a Q

znamená heteroatom zvolený z množiny zahrnující atom kyslíku a síry; a

Z znamená alkylenovou skupinu.

WO 94/26747 popisuje sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce I, které jsou použitelné při ošetření cerebrovaskulárních poruch



a ve kterých

R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu;

X znamená atom kyslíku nebo NOR^2 , ve kterém R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu;

Y znamená $N-R^4$, kde R^4 znamená atom vodíku, OH nebo alkylovou skupinu;

n znamená 0 nebo 1;

R^5 znamená fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu, přičemž všechny tyto skupiny mohou být substituovány jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom vodíku, CF_3 , NO_2 , aminoskupinu, alkylovou skupinu, alkoxykupinu a fenylovou skupinu; a

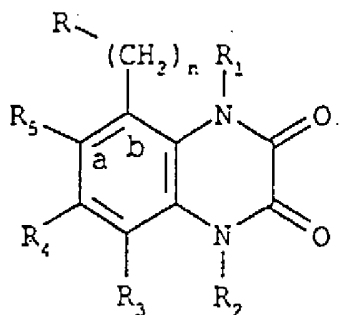
A znamená pěti- až sedmiatomový kruh kondenzovaný s benzokruhem v polohách označených jako poloha a a b.

Sloučeniny podle vynálezu se liší od známého stavu techniky tím, že představují nekoplanární sloučeniny s vyšší rozpustností a tedy lepší schopností pronikat hematocerebrální bariérou, což jsou důležité vlastnosti pro farmaceutické látky.

Cílem vynálezu je tedy poskytnout nové chinoxalindiony substituované aminy v a-a-b-poloze, které by působily jako antagonisty.

Podstata vynálezu

Jak již bylo uvedeno, vynález se týká sloučenin obecného vzorce I:



I

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, ve kterých mají R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ a n významy, které budou definovány níže.

Vynález se rovněž týká farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu definovanou obecným vzorcem I v množství účinném pro ošetření cerebrovaskulárních poruch, které reagují na zablokování glutamátových receptorů (například receptoru α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionové kyseliny (AMPA) a kainátového receptoru)

a farmaceuticky přijatelný nosič. Příkladné poruchy, reagující na tuto léčbu, zahrnují cerebrální ischemii způsobenou poraněním mozku, mrtvicí, hypoglykemií, srdečním infarktem a chirurgickým zákrokem; úzkost a schizofrenii; a chronické neurodegenerativní poruchy, například Huntingtonovu nemoc, ALS, Parkinsonovu nemoc a Alzheimerovu nemoc. Farmaceutická kompozice podle vynálezu může být rovněž použita jako analgetikum nebo při léčení epilepsie.

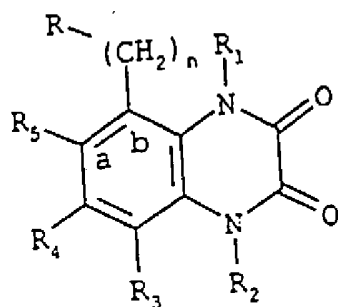
Vynález se dále týká způsobu ošetření cerebrovaskulárních poruch reagujících na antagonismus glutamátových receptorů NMDA, který zahrnuje podání sloučeniny definované výše uvedeným obecným vzorcem I v jednotkové dávkové formě.

Dalším předmětem vynálezu je poskytnutí způsobu ošetření poruch reagujících na antagonismus glutamátových nebo aspartátových receptorů v člověku, který zahrnuje podání farmaceuticky účinného množství 2,3-chinoxalindionů podle vynálezu.

Ještě dalším předmětem vynálezu je poskytnutí nových způsobů přípravy 2,3-chinoxalindionů.

Posledním předmětem vynálezu je poskytnutí nových meziproduktů použitelných při přípravě 2,3-chinoxalindionů podle vynálezu.

Substituovanými chinoxalín-2,3-diony podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



I.

R znamená aminokyselinový derivát;

n znamená celé číslo od 1 do 4;

R_1 znamená atom vodíku,

alkylovou skupinu,

aralkylovou skupinu,

karboxyalkylovou skupinu, nebo

fosfonoalkylovou skupinu;

R₂ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo aminoskupinu;

R_3 a R_4 znamenají nezávisle

atom vodíku,

alkylovou skupinu,

cykloalkylovou skupinu,

alkenylovou skupinu,

atom halogenu,

halogenalkoxylovou skupinu,

nitroskupinu,

kyanoskupinu,

 SO_2CF_3

$C(O)R_6$, kde R_6 znamená hydroxyskupinu,

alkoxyskupinu, $\text{—N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_7 \\ \searrow \text{R}_8 \end{matrix}$, alkylovou skupinu,

halogenalkylovou skupinu, arylovou skupinu,
aralkylovou skupinu,

$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_6$,

$(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_9$, ve kterém R_9 znamená atom vodíku,
alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu nebo
cykloalkylovou skupinu,

$(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_7\text{R}_8$,

$(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, nebo

NHCOR_6 , ve kterém m znamená celé číslo od 0 do 4
a R_7 a R_8 se nezávisle zvolí z množiny
zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu,
cykloalkylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu
nebo aralkylovou skupinu;

R_5 znamená alkylovou skupinu,

alenylovou skupinu,

alkinylovou skupinu,

cykloalkylovou skupinu,

atom halogenu,

halogenoalkoxyskupinu,

arylovou skupinu,

heteroaralkylovou skupinu,

aralkylovou skupinu,

heteroarylovou skupinu,

nitroskupinu,

kyanoskupinu,

trifluoromethylsulfonylovou skupinu,

$\text{C}(\text{O})\text{R}_6$,

$(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_9$,

$(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_7\text{R}_8$,

SONR_7R_8 nebo

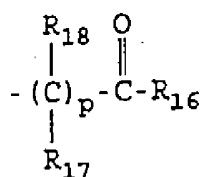
NHCOR₆, ve kterém má m výše definovaný význam a R₇ a R₈ znamenají nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu; a

R₅ se může nacházet v b-poloze a R-(CH₂)_n- v a-poloze zmíněného kruhu.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R znamená $\text{---N} \begin{matrix} \nearrow R_{11} \\ \searrow R_{12} \end{matrix}$, kde R₁₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu, a

R₁₂ znamená aminokyselinu obecného vzorce



ve kterém p znamená celé číslo od 1 do 5 a R₁₇ a R₁₈ se nachází nezávisle na libovolném uhlíku v -(C)_p- a ve kterém R₁₆ znamená hydroxyskupinu, alkoxy skupinu, NR₁₉R₂₀, ve kterém R₁₉ a R₂₀ znamenají nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, nebo aralkylovou skupinu a

R₁₇ a R₁₈ se nezávisle zvolí ze skupiny obsahující atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, heteroaralkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, thioalkylovou skupinu, nebo

heteroaralkylovou skupinu,
 karboxyalkylovou skupinu,
 aminoalkylovou skupinu,
 thioalkylovou skupinu, nebo
 hydroxyalkylovou skupinu;

R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, fosforoalkylovou skupinu nebo fosfonoalkylovou skupinu;

R_2 znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo aminoskupinu;

R_3 a R_4 znamenají nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, atom halogenu, halogenoalkylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, SO_2CF_3 , $C(O)R_6$, $CH_2SO_2R_6$, $(CH_2)_nCO_2R_9$, $(CH_2)_nCONR_7R_8$, $(CH_2)_nSO_2NR_7R_8$, nebo

$NHCOR_6$, ve kterém n znamená celé číslo od 0 do 4, R_6 má již definovaný význam a R_7 a R_8 se nezávisle zvolí z množiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, nebo aralkylovou skupinu; a

R_5 znamená atom vodíku,
 alkylovou skupinu,
 alkenylovou skupinu,
 alkinylovou skupinu,
 cykloalkylovou skupinu,
 atom halogenu,
 halogenoalkoxyskupinu,
 arylovou skupinu,
 aralkylovou skupinu,

heteroarylovou skupinu,

nitroskupinu,

kyanoskupinu,

SO_2CF_3 ,

$\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, ve kterém R_6 znamená hydroxyskupinu,

alkoxyskupinu, $\text{—N} \begin{smallmatrix} \text{R}_7 \\ \text{R}_8 \end{smallmatrix}$

alkylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu,

arylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu,

$\text{—}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_9$,

$\text{—}(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_7\text{R}_8$,

$\text{SONR}_9\text{R}_{10}$ nebo

NHCOR_6 , ve kterém má m výše definovaný význam a

R_7 a R_8 znamenají nezávisle atom vodíku,

alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo

aralkylovou skupinu; a

R_5 se může nacházet v b-poloze a $\text{R—}(\text{CH}_2)_n\text{—}$ v a-poloze zmíněného kruhu.

Ještě výhodnějšími sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I

ve kterém R znamená $\text{—N} \begin{smallmatrix} \text{R}_{11} \\ \text{R}_{12} \end{smallmatrix}$,

kde R_{11} znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

kde R_{12} znamená $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H—C—C—R}_{16} \\ | \\ \text{R}_{17} \end{array}$,

ve kterém R_{16} znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu nebo amid, a

R_{17} znamená

atom vodíku,

alkylovou skupinu,

cykloalkylovou skupinu,
heterocykloalkylovou skupinu,
arylovou skupinu,
aralkylovou skupinu,
heteroaralkylovou skupinu,
karboxyalkylovou skupinu,
aminoalkylovou skupinu,
thioalkylovou skupinu, nebo
hydroxyalkylovou skupinu;

R₁ znamená atom vodíku;

R₂ znamená atom vodíku;

R₃ a R₄ znamenají nezávisle atom vodíku, atom halogenu, nebo nitroskupinu; a

R₅ znamená atom vodíku,
alkylovou skupinu, nebo
alkenylovou skupinu.

Nejvýhodnější sloučeniny se zvolí ze skupiny zahrnující

kyselinu [(7-bromo-2,3-dioxo-6-vinyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmethyl)-methylamino]octovou;

kyselinu [(7-bromo-6-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmethyl)methylamino]octovou;

ethylester kyseliny [(6-ethyl-7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmethyl)methylamino]octové; a

kyselinu [(6-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmethyl)methylamino]octovou.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou schopny dále tvořit farmaceuticky přijatelné soli. Tyto formy rovněž spadají do rozsahu vynálezu.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují soli odvozené z netoxických anorganických kyselin, například z kyseliny chlorovodíkové, dusičné, fosforečné, sírové, bromovodíkové, jodovodíkové, fosforečné, a stejně tak soli odvozené z netoxických organických kyselin, například alifatických mono- a dikarboxylových kyselin, fenylem substituovaných alkanových kyselin, hydroxyalkanových kyselin, alkandiových kyselin, aromatických kyselin, alifatických a aromatických sulfonových kyselin. Tyto soli tedy zahrnují sulfát, disíran, hydrogensíran, siřičitan, hydrogensířičitan, dusičnan, fosforečnan, hydrogenfosforečnan, dihydrogenfosforečnan, metafosforečnan, difosforečnan, chlorid, bromid, jodid, octan, propionát, kaprylát, isobutyryát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, mandelát, benzoát, chlorobenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, ftalát, benzensulfonát, toluensulfonát, fenylacetát, citrát, laktát, maleát, tartarát, methansulfonát a pod.. Rovněž uvažovanými solemi jsou soli aminokyselin, například arginát a pod. a glukonát, galakturonát (viz například Berge S. M. a kol., „Pharmaceutical Salts“ Journal of Pharmaceutical Science, 1977; 66:1-19).

Soli uvedených bazických sloučenin se připraví konvenčním uvedením volné bazické formy do styku s dostatečným množstvím kyseliny požadované pro přípravu soli. Volná bazická forma může být opět izolována konvenčním uvedením soli do styku s bází a izolováním volné báze. Volné bazické formy se od svých solných forem poněkud

liší, pokud jde o určité fyzikální vlastnosti, například rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale pro účely vynálezu je lze považovat za ekvivalentní formy.

Určité sloučeniny podle vynálezu mohou existovat v nerozpustných formách stejně jako v rozpouštěných formách, například v hydratovaných formách. Rozpuštěné formy, včetně hydratovaných forem, jsou ekvivalentní s nerozpouštěnými formami a je třeba je tedy rovněž zahrnout do rozsahu vynálezu.

Určité sloučeniny podle vynálezu mohou existovat jako směs cis- a transisomerů nebo jako individuální cis- a transisomery nebo jako R a S stereoisomery. Směs isomerů, stejně jako jednotlivé isomery rovněž spadají do rozsahu vynálezu.

U sloučenin obecného vzorce I, výraz „alkylová skupina“, jak je zde použit, znamená přímý nebo větvený uhlovodíkový radikál mající 1 až 6 atomů uhlíku a zahrnující například methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou, sek.-butylovou, isobutylovou, terc.-butylovou, n-pentylovou, n-hexylovou skupinu.

Výraz „karboxyalkylová skupina“, jak je zde použit, znamená výše definovanou alkylovou skupinu, která je navázána na karboxylovou skupinu.

Výraz „fosforoalkylová skupina“, jak je zde použit, znamená výše definovanou alkylovou skupinu navázanou na fosforoskupinu.

Výraz „fosfonoalkylová skupina“, jak je zde použit, znamená výše definovanou alkylovou skupinu navázanou na fosfonylovou skupinu.

Výraz „alkenylová skupina“, jak je zde použit, znamená přímý nebo větvený nenasycený uhlovodíkový radikál mající 3 až 6 atomů uhlíku a zahrnující například 2-propenylovou, 1-butenylovou, 2-butenylovou, 1-pentenylovou, 2-pentenylovou, 3-methyl-3-butenylovou, 1-hexenylovou, 2-hexenylovou, 3-hexenylovou skupinu.

Výraz „alkinylová skupina“, jak je zde použit, znamená přímý nebo větvený nenasycený uhlovodíkový radikál mající 2 až 6 atomů uhlíku a zahrnující například ethinylovou, 2,3-propinylovou, 1,2-propinylovou a 3,4-butylylovou skupinu.

Výraz „alkoxy“, jak je zde použit, znamená O-alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž alkylová skupina má výše definovaný význam.

Výraz „arylová skupina“, jak je zde použit, znamená monocyklický nebo bicyklický karbocyklický aromatický radikál, kterým je fenylová nebo naftylová skupina substituovaná 1 až 4 substituenty zvolenými z výše definované alkylové skupiny, výše definované alkoxy skupiny, výše definované thioalkoxy skupiny, hydroxy skupiny, atomu halogenu, trifluoromethylové skupiny, halogenalkylové skupiny, aminoskupiny, alkylaminoskupiny, dialkylaminoskupiny a 1,3-benzodioxol-5-yllové skupiny.

Výraz „aralkylová skupina“, jak je zde použit, znamená výše definovanou arylovou a alkylovou skupinu a zahrnuje například benzylovou skupinu, 2-fenylethylovou skupinu, 3-fenylpropylovou skupinu; přičemž výhodnou aralkylovou skupinou je benzylová skupina.

Výraz „heteroarylová kyselina“, jak je zde použit, znamená heteroaromatický radikál, který zahrnuje například 2-, 3- nebo 4-piridinylovou skupinu, 2-, 4- nebo 5-

pyrimidinylovou skupinu nebo 2-, 3-thienylovou skupinu, isochinoliny, chinoliny, imidazoliny, pyrroly, indoly a thiazoly.

Výraz „atom halogenu“ znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jódu.

Výraz „halogenalkylová skupina“, jak je zde uveden, znamená výše definovaný halogen a alkylovou skupinu, například trifluoromethylovou skupinu a trichloromethylovou skupinu.

Výraz „alkylarylová skupina“, jak je zde použit, znamená výše definovanou arylovou a alkylovou skupinu a zahrnuje například benzylovou skupinu, 2-fenylethylovou skupinu, 3-fenylpropylovou skupinu; přičemž výhodnou aralkylovou skupinou je benzylová skupina.

Výraz „heterocykloalkylová skupina“, jak je zde použit, znamená alicyklický kruh s jedním nebo více atomy substituovanými heteroatomem, například atomem dusíku, kyslíku a síry.

Běžný aminokyselinový zbytek znamená přirozeně se vyskytující α -aminokyseliny, nenasycené aminokyseliny, substituované β , γ , δ -aminokyseliny a jejich enantiomery.

Běžnými aminokyselinami jsou: Alanin, β -alanin, arginin, asparagin, kyselina aspartová, cystein, kyselina glytamová, glitamin, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysin, methionin, fenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptofan, tyrosin a valin.

Modifikovanými a neobvyklými aminokyselinami jsou například:

10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yl)glycin
nebo kyselina α -amino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklo-
hepten-5-octová (Para-fenyl)fenylalanin,

3,3-difenylalanin,

3-hydroxyprolin,

4-hydroxyprolin,

N-methylfenylalanin,

kyselina N-methylaspartová,

N-methylisoleucin,

N-methylvalin,

Norvalin,

Norleucin,

Ornithin,

kyselina 2-aminobutyrová,

kyselina 2-amino-4-pentanová (Allylglycin),

N^G-nitroarginin,

kyselina 2-amino-3-(2-amino-5-thiazol)propionová,

kyselina 2-amino-3-cyklopropanproanová

(Cyklopropylalanin),

cyklohexylalanin (Hexahydrofenylalanin),

N-methylcyklohexylalanin

(N-methylhexahydrofenylalanin),

kyselina 2-amino-4,4(RS)-epoxy-4-pentanová,

N^{im}-2,4-dinitrofenylhistidin,

kyselina 2-aminoadipová,

kyselina 2-amino-5-fenylpentanová (Homofenylalanin),

methioninsulfoxid,

methioninsulfen,

3-(1'-naftyl)alanin,

3-(2'-naftyl)alanin,

kyselina 2-aminó-3-kyanpropanová (Kyanoalanin),

fenylglycin,

kyselina 2-aminopentanová (Propalglycin),
 kyselina 2-amino-6-(1-pyrrolo)-hexanová,
 kyselina 2-amino-3-(3-pyridyl)-propanová
 (3-pyridylalanin),
 kyselina 1,2,3,4-tetrahydro-3-isochinolinkarboxylová,
 kyselina 2-amino-3-(4-thiazolyl)propanová,
 O-terciální butyltyrosin,
 O-methyltyrosin,
 O-ethyltyrosin,
 Nⁱⁿ-formyltryptofan,
 5H-dibenzo[a,d]cykloheptenglycin,
 9H-thioxanthenglycin a
 9H-xantenglycin.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují hodnotné biologické vlastnosti, mezi které se řadí jejich silně antagonizující vlastnosti, pokud jde o dráždivé aminokyseliny (EAA) na jednom nebo několika vazných místech na glutamátových receptorech: vazná místa kyseliny AMPA (RS)-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionové (nebo kyseliny kainové) na AMPA (ne-NMDA) receptorech nebo glycinových místech NMDA receptorů.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují vazebnou afinitu k AMPA receptorům, měřeno způsobem popsáným v publikaci, jejímž autorem je Honoré T. a kol. Neuroscience Letters, 1985; 54:27-32. Výhodné sloučeniny vykazují v tomto testu IC₅₀ hodnoty nižší než 100 μM. Sloučeniny podle vynálezu vykazují vazebnou afinitu k kainátovému místu (ne-NMDA receptoru), měřeno způsobem popsáným v publikaci, jejímiž autory jsou London E. D. a Coyle J., Mol. Pharmacol., 1979; 15:492. Sloučeniny podle vynálezu vykazují pojivovou afinitu ke glycinovému místu NMDA receptoru způsobem,

popsaným Jonesem S. M. a kol., v Pharmacol. Methods, 1989; 21:161. Pro měření funkční AMPA antagonistující aktivity vlivů činidel na nervové poruchy indukované AMPA, účinky činidel na nervové poruchy indukované AMPA v primárních kortikálních neuronových kulturách, se použily techniky podobné technikám, popsáným Kohem J. -Y. a kol., v J. Neurosci, 1990; 10:693. Kromě toho, poškození neuronů, ke kterému došlo v důsledku dlouhodobému vystavení vlivu 100 μM AMPA, lze stanovit na základě uvolnění cytosolové enzymatické laktátové dehydrogenázy (LDH).

Zvolené sloučeniny podle vynálezu se testovaly za použití jednoho nebo několika výše popsanych testů. Data, získaná při provádění těchto testů, jsou shrnuta v níže uvedené tabulce 1. IC_{50} hodnoty shrnuté v tabulce 1 jsou mírou koncentrace (μM) testované látky, která inhibuje 50 % indukovaného uvolnění z testovaných receptorů.

TABULKA 1

Chinoxalindiony

Sloučenina číslo	IC_{50} (μM)	
	AMPA	KA
1	1,76	4,68
2	2,35	6,72
3	0,128	3,48
4	3,922	17,05

Kromě toho, běžným indikátorem *in vivo* CNS aktivity, týkající se protikřečových účinků a potencionální ochrany neuronů, je test prováděný u myši CF-1 (20 až 25 g), stanovující maximální možný elektrošok, prováděný za použití korneálních elektrod běžnými již popsány

technikami (Krall a kol. Epilepsia, 1988; 19.409-428). Sloučeniny podle vynálezu zpravidla vykazují ED_{50} hodnoty nižší než 50 mg/kg.

Sloučeniny podle vynálezu společně s běžným adjuvantem, nosičem nebo ředidlem, mohou být zpracovány do formy farmaceutických kompozic a jejich jednotkových dávek a v takové formě mohou být použity ve formě pevných látek, například tablet nebo plněných kapslí, nebo tekutin, například roztoků, suspenzí, emulzí, elixírů, nebo plněných kapslí pro orální použití; ve formě čípků pro rektální podání; nebo ve formě sterilních injektovatelných roztoků pro parenterální (včetně podkožního) použití. Takové farmaceutické kompozice a jejich jednotkové dávkové formy mohou obsahovat běžné přísady v běžných množstvích případně s dalšími účinnými složkami. Takové jednotkové dávkové formy mohou obsahovat vhodné účinné množství účinné složky, odpovídající zamýšlenému dennímu dávkovému rozmezí, které má být použito. Takže tablety obsahující 10 mg účinných látek nebo obecněji 0,1 až 100 mg účinné složky na tabletu, představují vhodnou reprezentativní jednotkovou dávkovou formu.

Výhodné jsou pevné formy farmaceutických kompozic pro PO podání a injektážní roztoky a injektovatelné roztoky.

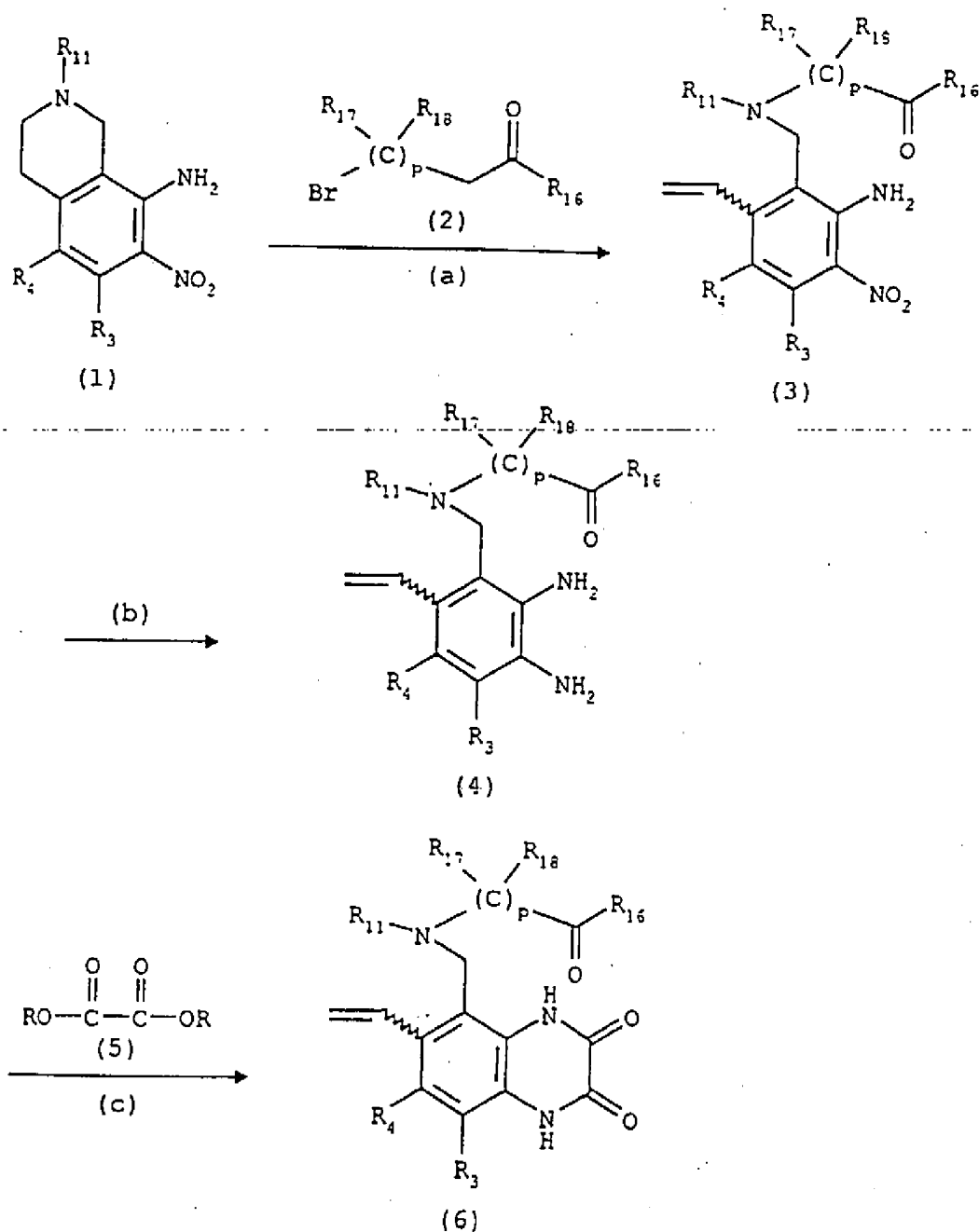
Sloučeniny podle vynálezu jsou maximálně užitečné při léčení poruch centrální nervové soustavy spojených s jejich biologickou aktivitou. Sloučeniny podle vynálezu mohou být tedy podávány subjektu včetně člověka, který vyžaduje toto léčení, zmírnění, nebo eliminaci indikace, která souvisí s biologickou aktivitou těchto sloučenin. To zahrnuje zejména psychózu vyvolanou dráždivými aminokyselinami, úzkost vyvolanou dráždivými aminokyselinami, ischemii vyvolanou

dráždivými aminokyselinami, Parkinsonovu chorobu vyvolanou dráždivými aminokyselinami, křeče vyvolané dráždivými aminokyselinami a migrénu vyvolanou dráždivými aminokyselinami. Vhodné dávkové rozmezí se pohybuje od 0,1 do 1000 mg na den, výhodněji od 10 do 50 mg/den a nejvýhodněji od 30 do 100 mg/den, jako obvykle v závislosti na způsobu podání, formě podávané kompozice, indikaci, druhu pacienta, tělesné váze pacienta atd., a v jednotlivých případech závisí na preferenci a zkušenosti daného lékaře nebo veterináře.

Příklady provedení vynálezu

Schémata a příklady, které následují, mají ilustrovat určitá výhodná provedení vynálezu a je třeba si uvědomit, že mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

OBEČNÉ SCHÉMA I

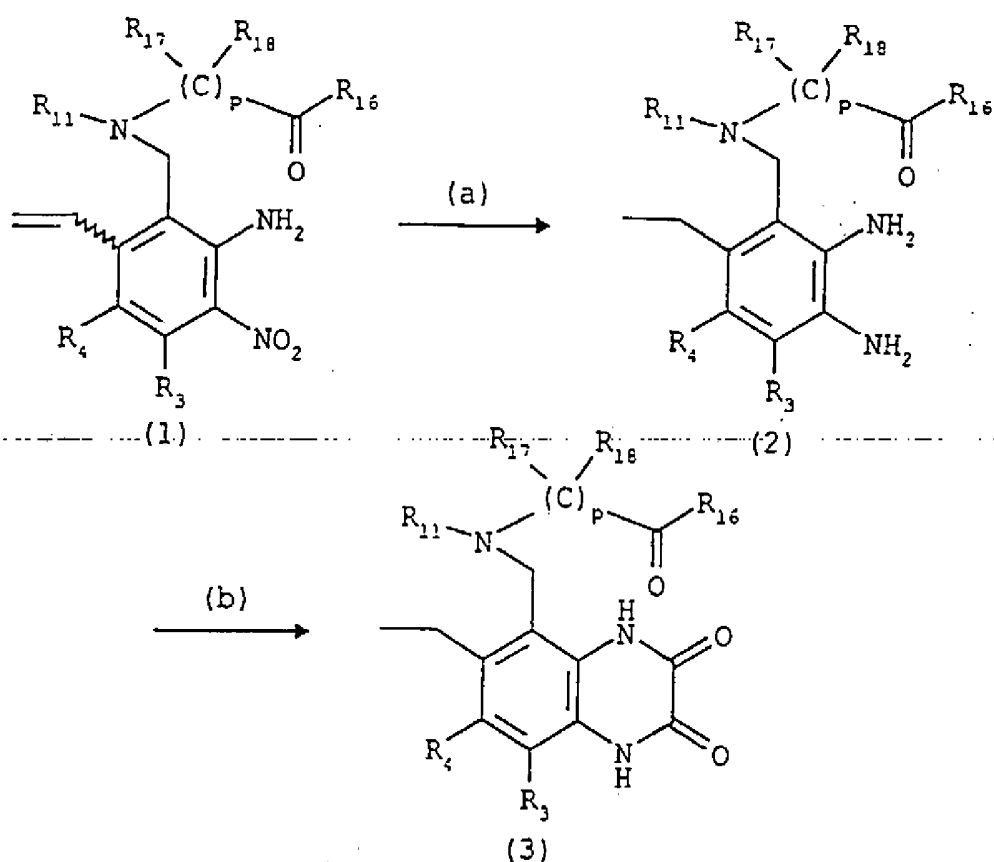


U výše uvedeného obecného schéma I, krok (a) zahrnuje uvedení vhodně substituovaného bromkyselinového derivátu obecného vzorce (2) do reakce s 5-bromo-2-methyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-ylaminem obecného vzorce (1) v ketonovém rozpouštědle, jakým je například aceton, methylethylketon nebo methylisobutylketon v přítomnosti bezvodé báze, jakou je například uhličitán

draselný. Suspenze se ohřeje na refluxní teplotu rozpouštědla a intenzívně míchá až do okamžiku, kdy TLC (chromatografie na tenké vrstvě, SiO_2 , pet. éther:EtOAc, 1:1) ukáže ukončení reakce. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a reakční směs se ochladí vodou. Produkt se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se promyjí vodou a vysuší nad MgSO_4 . Produkt se čistí za použití sloupcové chromatografie (SiO_2 , pet. éther:EtOAc, 95:5 až 75:25).

Krok (b) zahrnuje selektivní redukci nitroanilinového derivátu obecného vzorce (3) přes hydrogenolýzu (tlak plynného vodíku přibližně 0,3445 MPa) v přítomnosti katalyzátoru, jakým je například Ra Ni v THF roztoku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří a použije v kroku (c) bez dalšího čištění.

Krok (c) zahrnuje uvedení o-fenylendiaminového derivátu obecného vzorce (4) do reakce s vhodným derivátem kyseliny oxalové obecného vzorce (5), ve kterém R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, například v kyselinovém rozpouštědle, jakým je například HCl za zvýšené teploty, výhodně při teplotě přibližně 80°C . Produkt se přefiltruje a vyčistí za použití krystalizace.

Schéma Ia

U výše uvedeného schéma Ia krok (a) zahrnuje selektivní redukci nitroanilinového derivátu obecného vzorce (1) přes hydrogenolýzu (tlak plynného vodíku přibližně 0,3445 MPa) v přítomnosti katalyzátoru, například Ra Ni v roztoku hydroxylovaných rozpouštědel, například methanolu. Katalyzátor se odfiltruje a matečný louh po odpaření poskytne surový diamin obecného vzorce (2), který se použije přímo, bez dalšího čištění.

Krok (b) zahrnuje uvedení o-fenylendiaminového derivátu obecného vzorce 2) do reakce s deriváty kyseliny oxalové, například dimethylesterem nebo ethylchloro-oxalátem, výhodně dihydrátem kyseliny oxalové v hydroxylovaných rozpouštědlech, výhodně vodě, v přítomnosti kyselin, například kyseliny chlorovodíkové. Konečný

produkt (3) se získá ve formě pevné látky vysrážením z reakční směsi.

Schéma 1

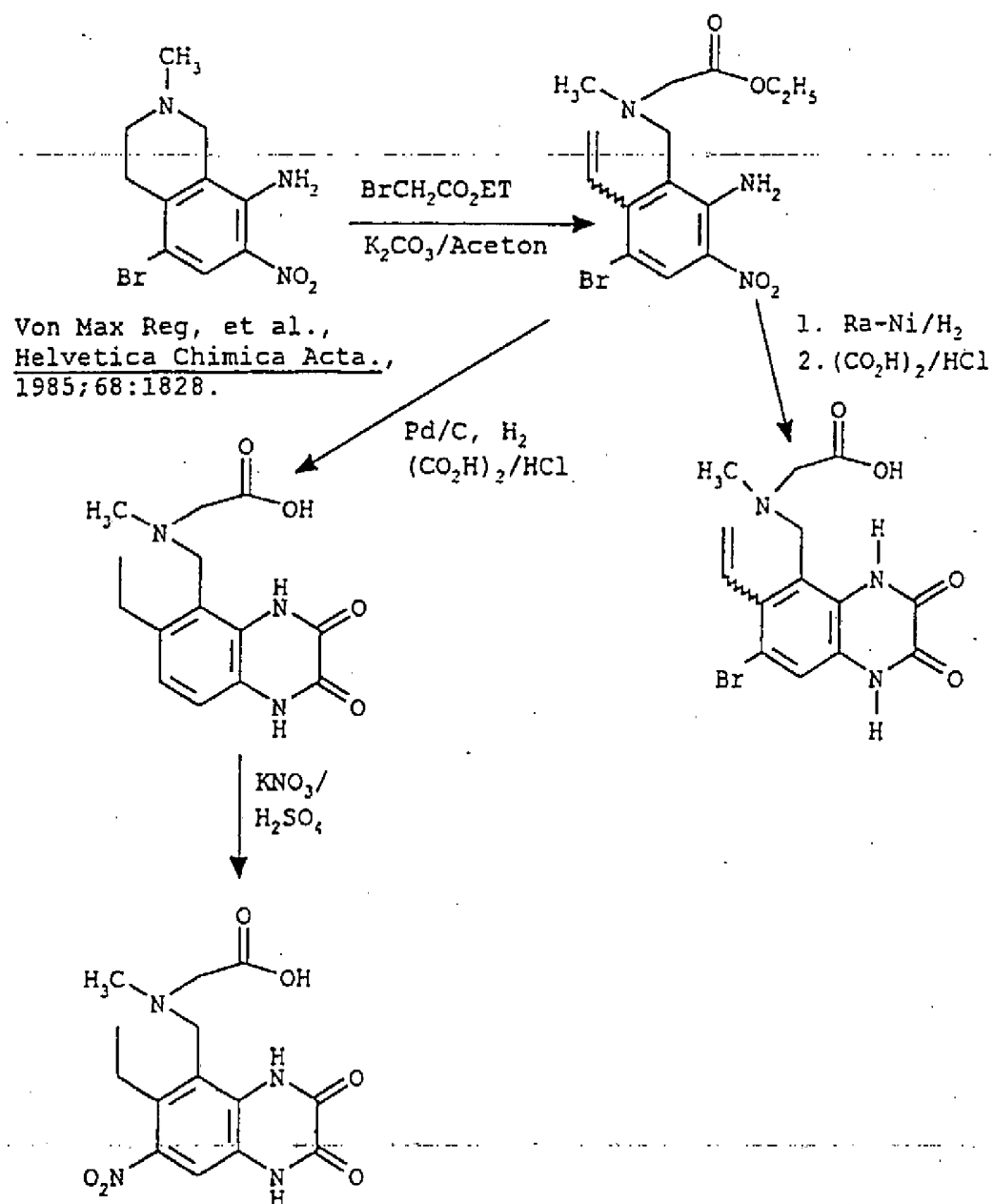
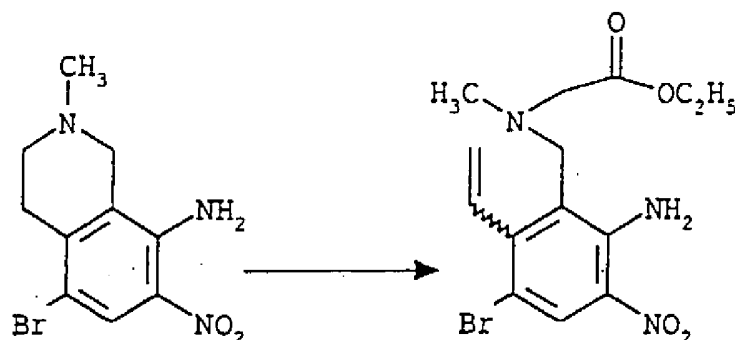


Schéma 1



Ethylester kyseliny [(2-amino-5-bromo-3-nitro-6-vinylbenzyl)-methylamino]octové

Do suspenze 5-bromo-2-methyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-ylaminu (2,86 g, 10 mmolů) a uhličitanu draselného (2,76 g, 20 mmolů) v acetonu (50 ml), se přidal ethylbromacetát (1,67 g, 10 mmolů). Reakční směs se míchala pod zpětným chladičem až do okamžiku, kdy chromatografie na tenké vrstvě (SiO_2 , pet.éter:EtOAc, 1:1) ukázala ukončení reakce. Těkavé materiály se odpařily pod vakuem a do žlutého zbytku se přidala voda (150 ml). Produkt se extrahoval pomocí EtOAc (2 x 150 ml), a EtOAc extrakty se promyly vodou (2 x 50 ml) a vysušily nad MgSO_4 . Produkt se čistil pomocí chromatografie (SiO_2 , pet. éther:EtOAc, 95:5 až 75:25).

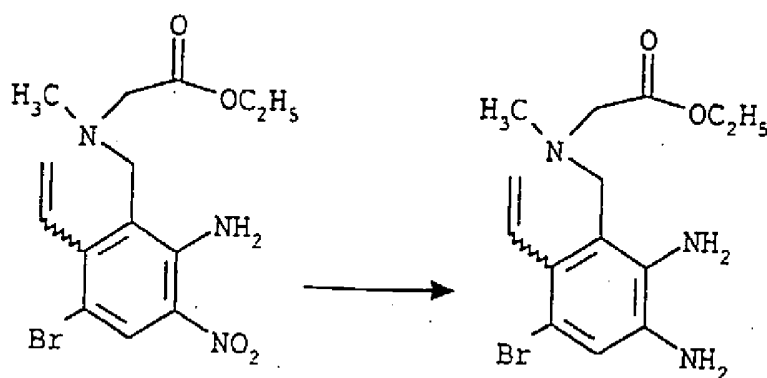
Výtěžek: 2,25 g, (60 %),

t.t. 68 až 70°C.

Hmotnostní spektrometrie (CI): $M+1 = 373$.

Elementární analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_4$:

	C	H	N
Vypočteno:	45,18	4,87	11,29;
Nalezeno:	45,46	4,95	10,99.

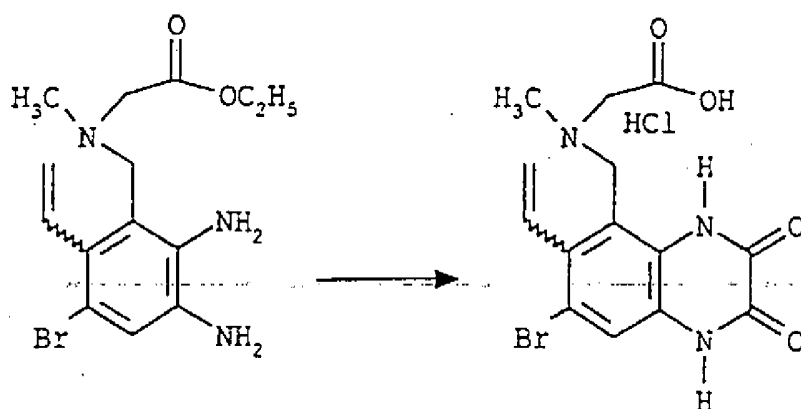


Ethylester kyseliny [(2,3-diamino-5-bromo-6-vinylbenzyl)-methylamino]octové

Do suspenze ethylesteru kyseliny [(2-amino-5-bromo-3-nitro-6-vinylbenzyl)-methylamino]octové (0,5 g, 1,34 mmolu) a Ra Ni (0,5 g) v THF (75 ml) se hydrogenovala (H_2 , 0,345 MPa) v zařízení Parr. Reakční směs se filtrovala a filtrát po odpaření poskytl 0,45 g diaminu, který se použil bez dalšího čištění.

^1H -NMR ($CDCl_3$):

1,59 (t, $J = 7,2$ Hz), 2,27 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,03 (bs, 2H), 4,18 (q, 2H), 5,14 (dd, 1H, $J = 1,8$ Hz, $J = 16$ Hz), 5,54 (dd, 1H, $J = 1,8$ Hz, $J = 10$ Hz), 6,59 (m, 1H), 6,93 (s, 1H).



Hydrochlorid kyseliny [(7-bromo-6-vinyl-2,3-dioxy-1,2,3,4-tetrahydrochinoxilin-5-ylmethyl)methylamino]octové

Roztok ethylesteru kyseliny [(2,3-diamino-5-bromo-6-vinylbenzyl)-methylamino]octové (0,45 g) a kyseliny oxalové (0,327 g, 2,6 mmolů) ve vodné HCl (2N) se ohřál na 80°C. Po 4 hodinách se reakční směs ochladila a po trituraci špachtlí poskytla bělavou sraženinu, která se odfiltrovala a vysušila a krystalizovala ze směsi voda a acetonu.

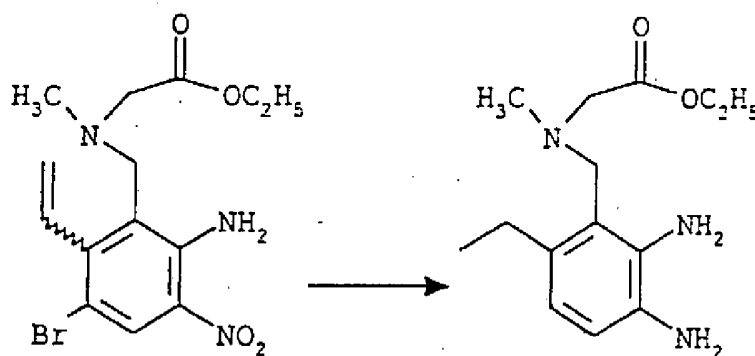
Výtěžek: 0,162-g,

t.t. vyšší než 300°C.

Hmotnostní spektrometrie (CI): $M+1 = 368$.

Elementární analýza pro $C_{14}H_{14}BrN_3O_4 \cdot HCl$:

	C	H	N
Vypočteno:	41,56	3,74	10,38;
Nalezeno:	41,5	3,87	10,05.

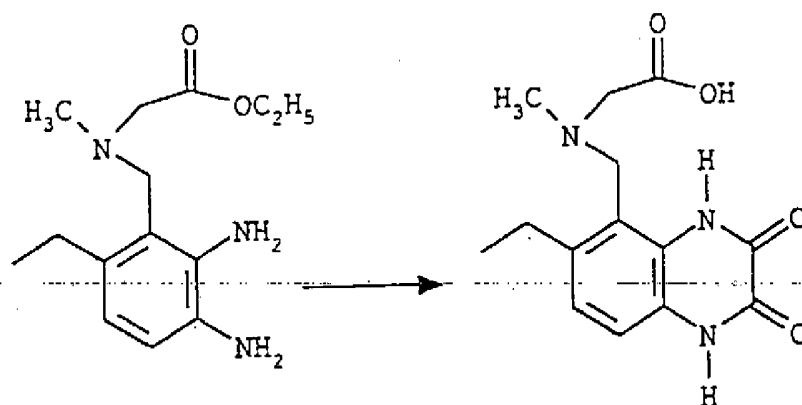


Ethylester kyseliny [(2,3-diamino-6-ethylbenzyl)methylamino]octové

Roztok ethylesteru kyseliny [(2-amino-5-bromo-3-nitro-6-vinylbenzyl)-methylamino]octové (0,5 g, 1,34 mmolu) a KOAc (0,12 g, 1,34 mmolu) v EtOH se hydrogenoval (H₂, 0,345 MPa) přes Pd/C (20 %, 0,1 g) v zařízení Parr. Reakční směs se filtrovala a filtrát po odpaření na rotační odparce

poskytl polotuhou látku (0,42 g), která se dále použila bez dalšího čištění.

H-NMR (CDCl_3): 1,09 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 2,27 (s, 3H), 2,52 (q, 2H), 6,92 (s, 1H).

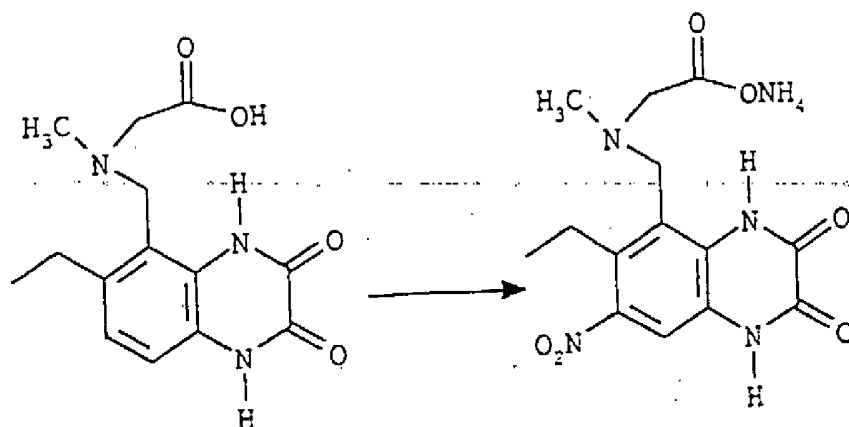


Kyselina [(6-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmethyl)methylamino]octová

Roztok ethylesteru kyseliny [(2,3-diamino-6-ethylbenzyl)methylamino]octové (0,42 g) a dihydrátu kyseliny oxalové (0,327 g, 2,6 mmolů) ve vodném HCl (2N, 20 ml) se ohřál na 90°C . Reakční směs se míchala po dobu 16 hodin a po uplynutí této doby se ochladila. Sraženina se izolovala a po přefiltrování a vysušení vzduchem se dále použila bez dodatečného čištění.

Výtěžek: 0,368 g, 84 %.

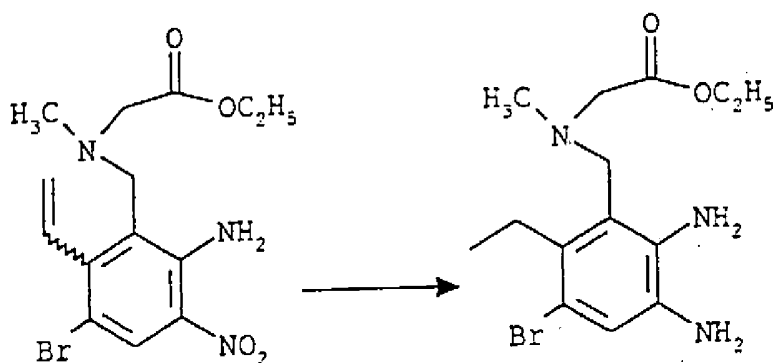
Hmotnostní spektrometrie $M+1 = 292$.



Amonná sůl kyseliny [6-ethyl-7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmethyl)methylamino]octové

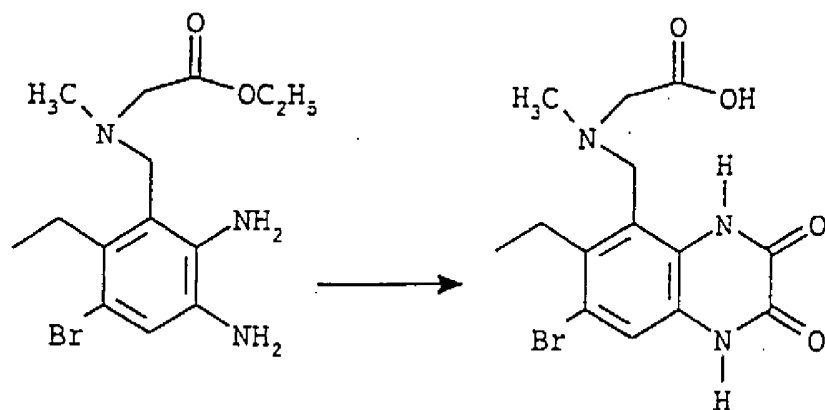
Kyselina [(6-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmethyl)methylamino]octová (0,368 g) se rozpustila v koncentrované kyselině H_2SO_4 (5 ml). Tmavý roztok se ochladil na 0°C a za stálého míchání se přidal KNO_3 (0,5 g, 5 mmolů). Reakční směs se nechala ohřát na pokojovou teplotu a po uplynutí 12 hodin se ochladila ledem. Bledě hnědý zbytek se přefiltroval a matečný louh se učinil zásaditým probubláváním NH_3 . Získaná bledě zelená sraženina po přefiltrování a vysušení na vzduchu poskytla výtěžek 0,100 g, 25,4 %, t.t. vyšší než 300°C .

Hmotnostní spektrometrie (CI): $M+1 = 337$.



Ethylester kyseliny [(2,3-diamino-5-bromo-6-ethylbenzyl)methylamino]octové

Roztok methylesteru kyseliny [(2-amino-5-bromo-3-nitro-6-vinylbenzyl)methylamino]octové (0,475 g, 1,27 mmolu) v EtOH (75 ml) se hydrogenoval (H_2 , 0,345 MPa) v přítomnosti Ra Ni (0,2 g). Po odpaření rozpouštědla se získal bílý produkt 0,450 g, který se dále použil bez dodatečného čištění.



Kyselina [(7-bromo-6-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
chinoxalin-5-ylmethyl)methylamino]octová

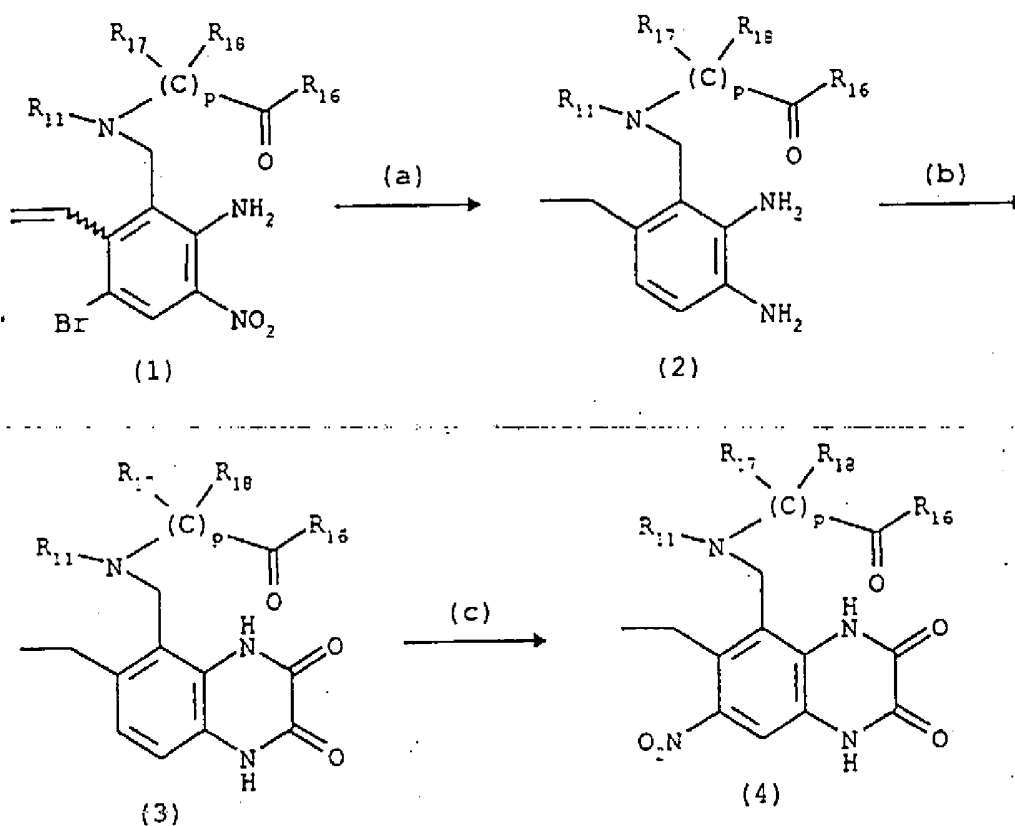
Do roztoku ethylesteru kyseliny [(2,3-diamino-5-bromo-6-ethylbenzyl)methylamino]octové (0,450 g) v HCl (5N, 5 ml) se za stálého míchání přidal dihydrát kyseliny oxylové (0,327 g, 2,6 mmolů). Reakční směs se ohřála na 90°C a při této teplotě se udržovala dalších 16 hodin. Po uplynutí této doby se přidalo další množství dihydrátu kyseliny oxylové (0,163 g, 1,3 mmolů). Po dvou hodinách se z uvedené směsi, která se ochladila, odstranila bílá sraženina představující příměs. Po dalším ochlazení se izolovala bělavá pevná látka, která se přefiltrovala, promyla vodou a methanolem a vysušila.

Výtěžek: 0,174 g (34 %),
t.t. vyšší než 245 až 248°C.

Hmotnostní spektrometrie (CI): $M - CO_2H + 1 = 326$ ($-CO_2H$).

^1H -NMR $CDCl_3$: (δ ppm) 1,15 (t, 3H, $J = 8,5$ Hz), 2,84 (s, 3H), 3,11 (q, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,71 (s, 2H, D_2O -vyměněná), 7,56 (s, 1H).

OBEČNÉ SCHÉMA II



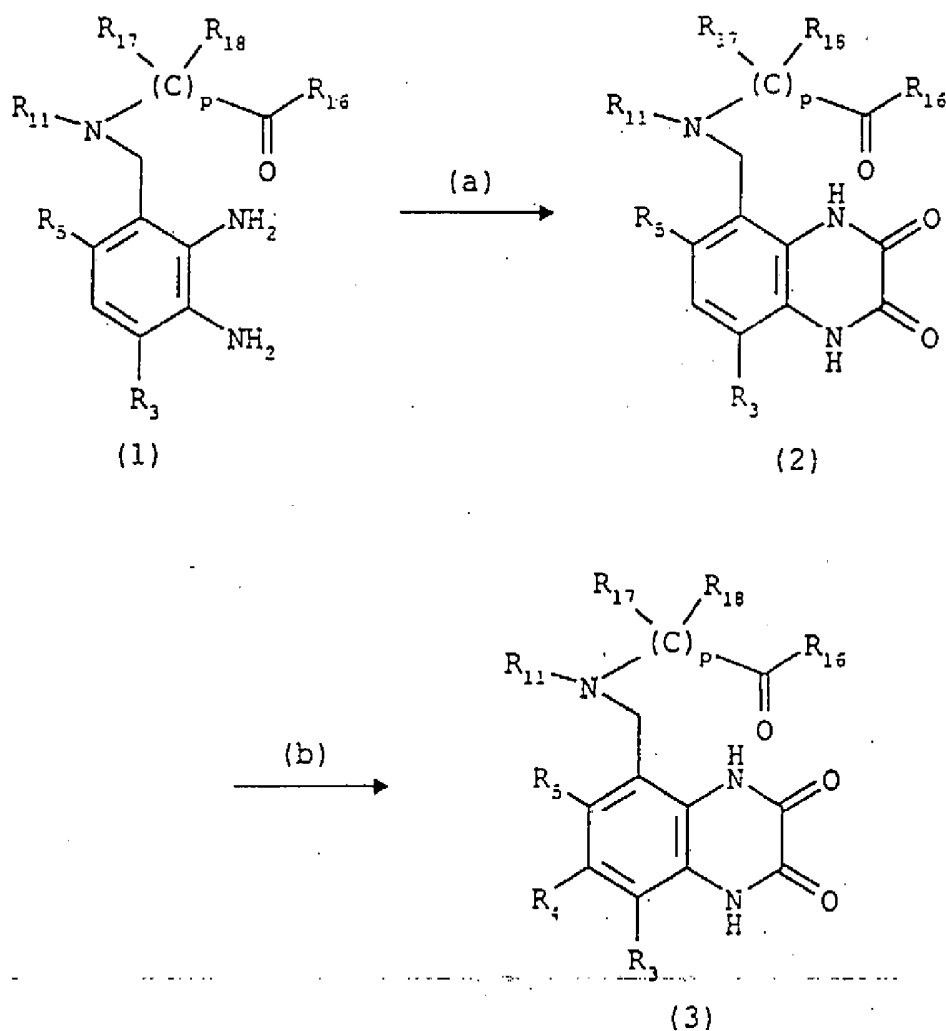
U výše uvedeného schéma II zahrnuje krok (a) redukci nitroanilinového derivátu obecného vzorce (1) přes hydrogenolýzu (plynný vodík, 0,345 MPa) v přítomnosti katalyzátoru Pd/C v roztoku hydroxylovaného rozpouštědla, jakým je ethanol. Reakční směs se filtrovala a filtrát po odpaření poskytl surový o-fenylendiamin obecného vzorce (2), který se použil dále bez dodatečného čištění.

Krok (b) zahrnuje uvedení o-fenylendiaminového derivátu obecného vzorce (2) do reakce s derivátem kyseliny oxalové, výhodně dihydrátem kyseliny oxalové v přítomnosti kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, v roztoku hydroxylovaného rozpouštědla, výhodně vody. Reakční směs se ohřeje na teplotu blízkou teplotě varu, výhodně 90°C a při této teplotě se udržuje po dobu 16 hodin. Produkt obecného

vzorce (3), který se po ochlazení vysráží z reakční směsi, se filtruje a suší na vzduchu.

Krok (c) zahrnuje uvedení chinoxalin-2,3-dionového derivátu obecného vzorce (3) do reakce s nitračními činidly, výhodně s dusičnanem draselným v kyselinových rozpouštědlech, například TFA nebo kyselině sírové přibližně při teplotě 0°C. Reakční směs se nalije do lázně tvořené vodou a ledem a filtruje. Filtrát se neutralizuje amoniakem a poskytne požadovaný produkt obecného vzorce (4).

Schéma IIa



U výše uvedeného schéma IIa zahrnuje krok (a) uvedení o-fenyldiaminového derivátu obecného vzorce (1) do reakce s α -dikarboxylovou sloučeninou, výhodně dimethyloxalátem v hydroxylovaném rozpouštědle, například methanolu. Reakce

probíhala za zvýšené teploty, výhodně při refluxní teplotě 4 až 20 hodin, výhodněji 16 hodin. Produkt izolovaný částečným odpařením reakční směsi a filtrací sraženiny se dále čistil krystalizací.

Krok (b) zahrnuje elektrofilní aromatickou substituci chinoxalin-2,3-dionového derivátu obecného vzorce (2), výhodně nitrací prováděnou za použití nitračních směsí, například dusičnanu draselného a kyseliny sírové nebo HNO_3 a Ac_2O , výhodně směsi dusičnanu draselného a kyseliny sírové při teplotním rozmezí zahrnujícím teploty 0°C do pokojové teploty. Reakční směs se míchala přibližně 3 až 8 hodin při pokojové teplotě a přelila přes led. Izolovaná pevná látka se přefiltrovala a poskytla požadovaný produkt. V případě, že nedošlo k separaci žádné pevné látky se filtrát neutralizoval báží, výhodně amoniakem.

Schéma 2

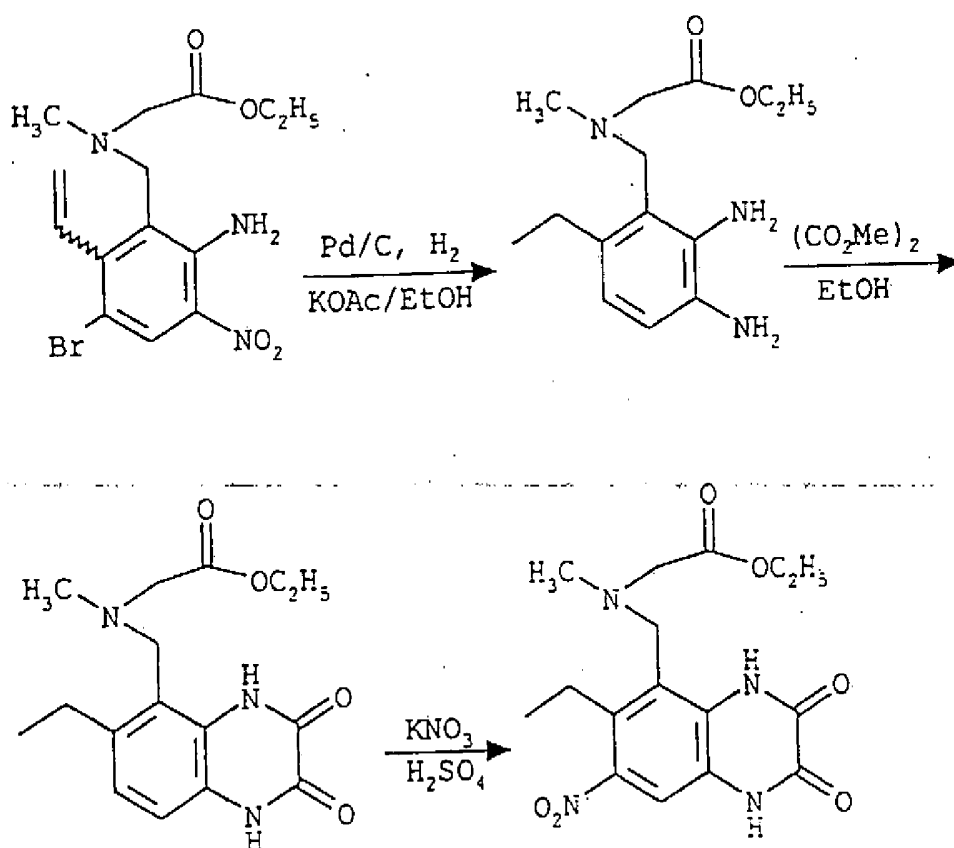
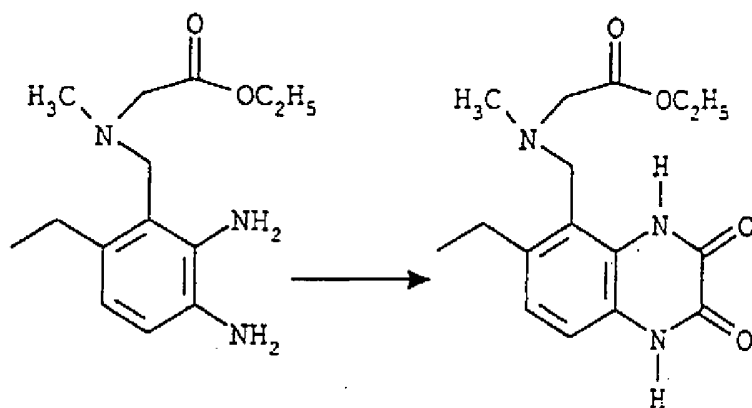


Schéma 2



Ethylester kyseliny [(6-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-5-ylmethyl)methylamino]octové

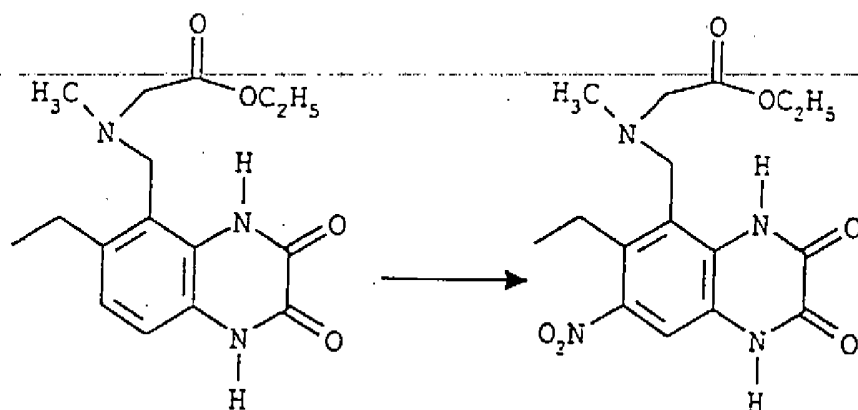
Roztok ethylesteru kyseliny [(2,3-diamino-6-ethylbenzyl)methylamino]octové (0,57 g, 1,9 mmolu) a dimethyloxalátu (0,472 g, 4 mmoly) v EtOH (5 ml) se ohřál na refluxní teplotu a při této teplotě se udržoval po dobu 16 hodin. Po částečném odpaření rozpouštědla se reakční směs ochladila, čímž se získalo 0,828 g sraženiny. Produkt se čistil pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂, pet. éther: EtOAc.95:5 až 75:25).

Výtěžek: 0,274 g, 45 %.

Hmotnostní spektrometrie (CI): M+1 = 320.

Elementární analýza pro C₁₆H₂₁N₃O₄:

	C	H	N
Vypočteno:	60,18	6,63	13,16;
Nalezeno:	59,87	6,63	12,74.



Ethylester kyseliny [(6-ethyl-7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmethyl)methylamino]octové

Do roztoku ethylesteru kyseliny [(6-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmethyl)methylamino]octové

~~(0,175 g, 0,57 mmolu), do koncentrované kyselině sírové~~

(2 ml) se přidal za stálého míchání při teplotě 0°C dusičnan draselný (0,071 g, 0,71 mmolu). Reakční směs se míchala 16 hodin a přelila přes led. Hnědá sraženina se filtrovala, promyla vodou a vysušila. Produkt se čistil pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂, CHCl₃:MeOH, 95:5 až 80:20).

Výtěžek: 0,135 g, 65%,

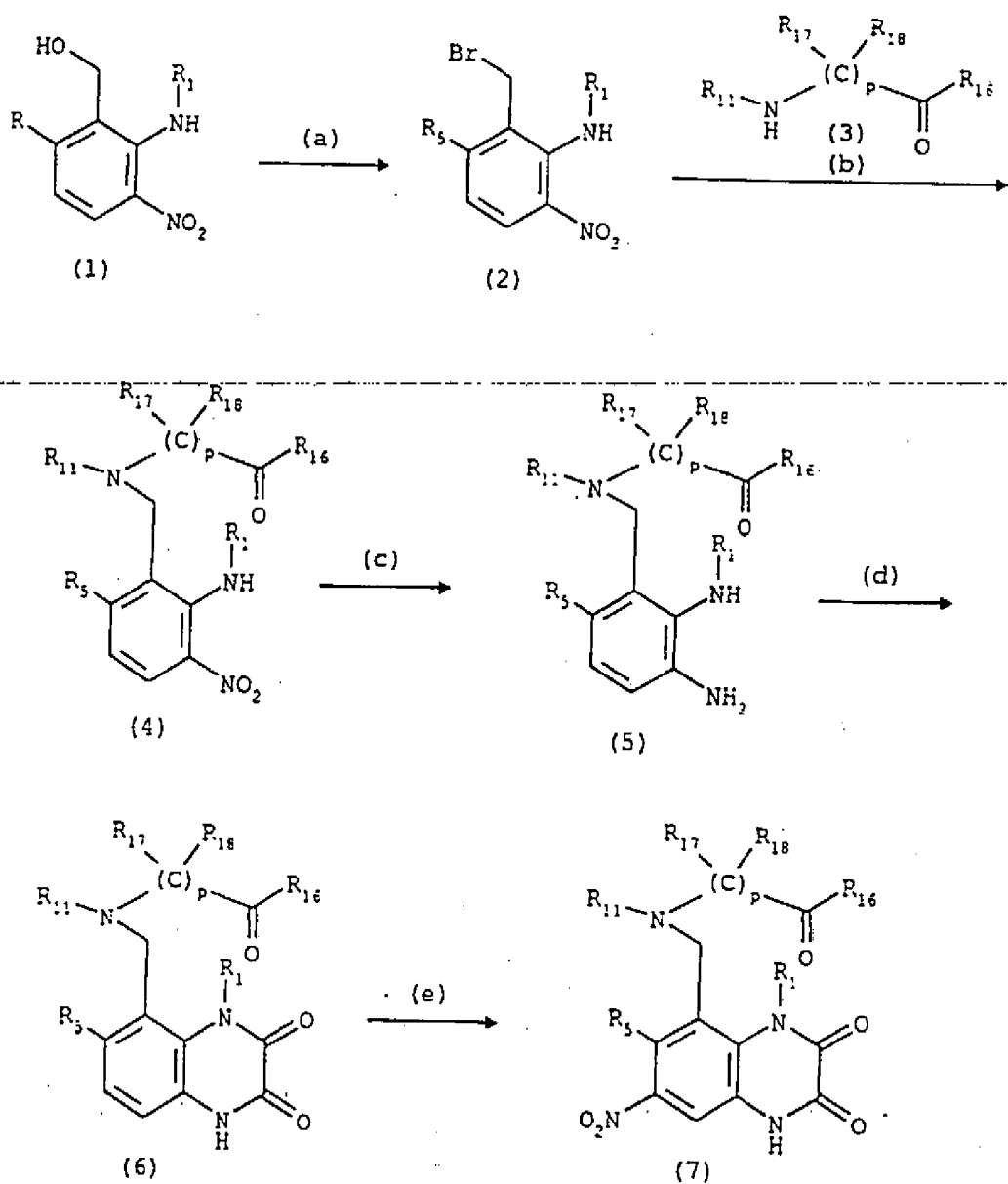
t.t. = 110°C, (šumivost), 185°C.

Hmotnostní spektrometrie (CI): M+1 = 365.

Elementární analýza pro C₁₆H₂₀N₃O₄:

	C	H	N
Vypočteno:	52,74	5,53	15,38;
Nalezeno:	52,98	5,48	15,0.

OBEČNÉ SCHÉMA III



U výše uvedeného schéma III zahrnuje krok (a) bromaci derivátu benzylového alkoholu obecného vzorce (1) za použití bromačních činidel, například fosforylbromidu nebo směsi tetrabrommethanu a trifenylfosfinu v přítomnosti éterového rozpouštědla, například diethylétheru při teplotách pohybujících se v rozmezí od 0°C do pokojové teploty. Reakční směs po odpaření poskytla surový produkt,

který se čistil sloupcovou chromatografií a poskytl požadovaný benzylbromid obecného vzorce (2).

Krok (b) zahrnuje reakci benzylbromidu obecného vzorce (2) s derivátem aminokyseliny obecného vzorce (3) v přítomnosti báze, například triethylaminu, v rozpouštědlových směsích, například THF a DMF při pokojové teplotě. Reakční směs se míchala přibližně 18 hodin a odpařila do sucha. Produkt se extrahoval v chlorovaném rozpouštědle, například chloroformu, promyl vodou a sušil nad MgSO_4 . Surový produkt se čistil pomocí sloupcové chromatografie přes silikagel, kdy eluční činidla tvořily směsi rozpouštědel, například chloroformu a methanolu.

Krok (c) zahrnuje redukci nitroanilinového derivátu obecného vzorce (4) přes hydrogenaci (plynný vodík, přibližně 0,345 MPa) za použití Ra Ni jako katalyzátoru v roztoku étheru nebo hydroxylovaného rozpouštědla, výhodně tetrahydrofuranu. Katalyzátor se odfiltroval a filtrát se odpařil a použil v kroku (d) bez dalšího čištění.

Krok (d) zahrnuje uvedení o-fenylendiaminového derivátu obecného vzorce (5) do reakce s derivátem kyseliny oxalové, výhodně s dimethyloxalátem v hydroxylovaném rozpouštědle, výhodně v methanolu při refluxních teplotách. Reakční směs se odpařila za sníženého tlaku a pevná látka se získala triturací s methanolem a filtrací. Produkt obecného vzorce (6) se vysušil a použil v kroku (e).

Krok (e) zahrnuje uvedení chinoxalin-2,3-dionového derivátu obecného vzorce (6) do reakce s nitračním činidlem, například s dusičnanem draselným v kyselinovém rozpouštědle, například TFA nebo H_2SO_4 , výhodně H_2SO_4 při teplotě 0°C až 5°C . Reakční směs se míchala přibližně

8 hodin a přelila přes směs tvořenou ledem a vodou. Tmavá reakční směs se přefiltrovala a filtrát se neutralizoval plynným amoniakem. Produkt obecného vzorce (7) se získal čištěním surového produktu krystalizací nebo pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2) za použití různých poměrů ve směsích CHCl_3 a MeOH.

Schéma 3

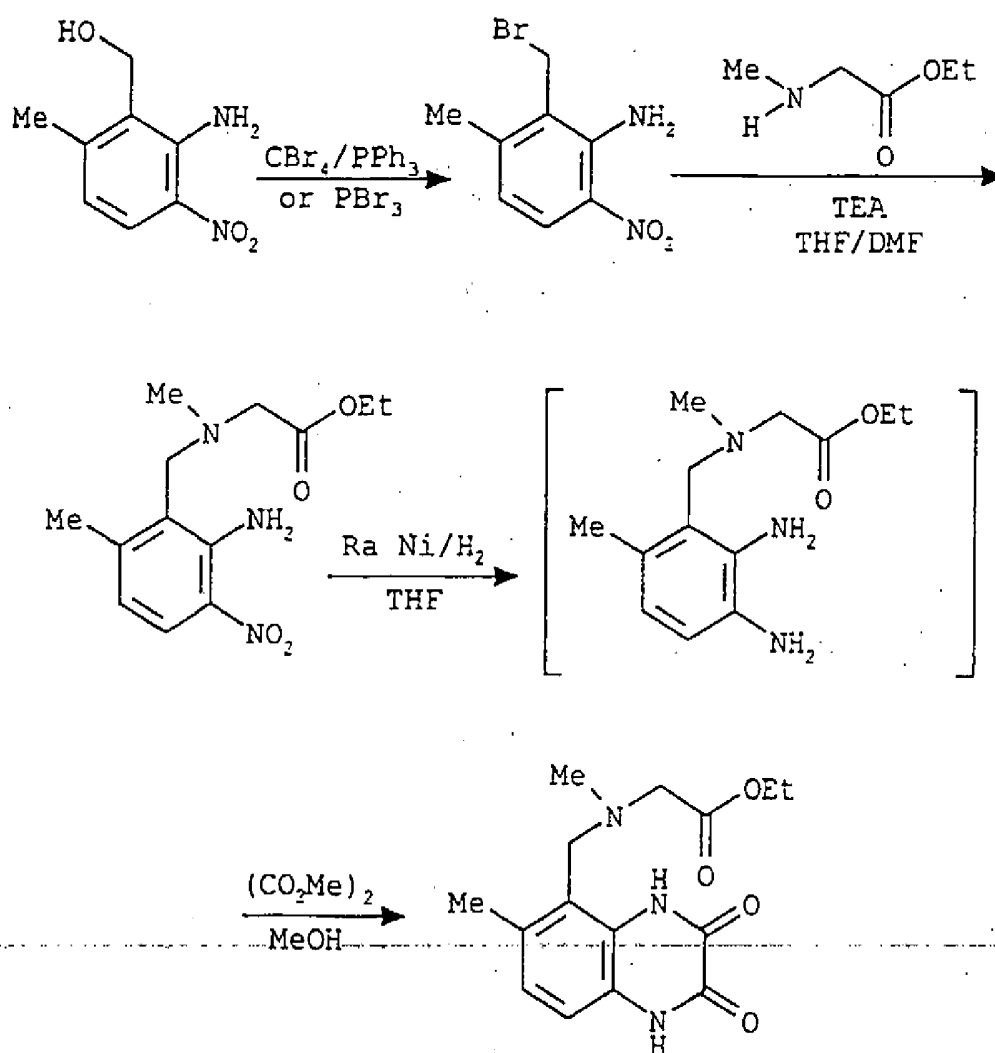
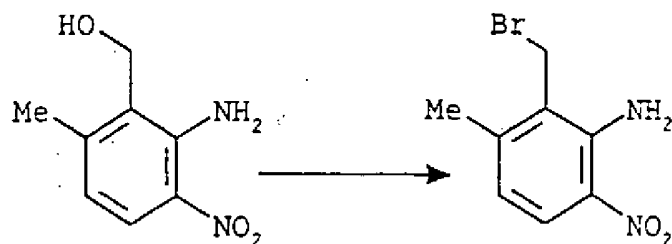
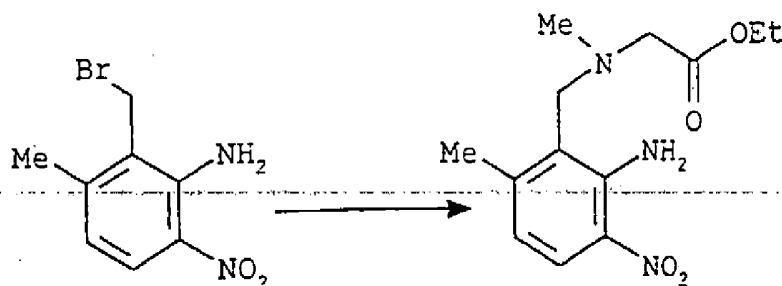


Schéma 32-bromomethyl-3-methyl-6-nitrofenylamin

Do roztoku CBr_4 (2,18 g, 6,6 mmolů) a PPh_3 (1,73 g, 6,6 mmolů) v bezvodém étheru (100 ml), se přidal za stálého míchání a pod dusíkem (2-amino-6-methyl-3-nitro-fenyl)methanol (1,08 g, 5,9 mmolů). Reakce se zastavila potom co chromatografie na tenké vrstvě monitorovala konec reakce (SiO_2 , pet. éther:EtOAc, 1:1). Reakční směs se přefiltrovala a filtrát se odpařil. Tmavě žlutý zbytek se čistil pomocí chromatografie (SiO_2 , pet. éther:EtOAc, 9:1 až 8:2). Produkt představovala žlutá pevná látka, jejíž výtěžek činil 0,620 g, 43 %.

H-NMR (CDCl_3): 2,38 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,45 (bs, 2H), 6,57 (d, 1H, 8,7 Hz), 8,03 (d, 1H, 8,7 Hz).



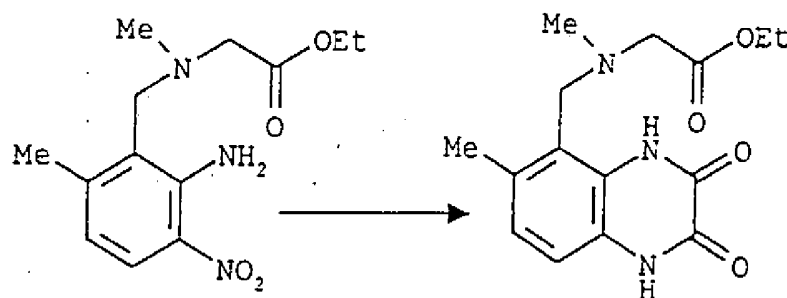
Ethylester kyseliny [(2-amino-6-methyl-3-nitrobenzyl)methylamino]octové

Do suspenze ethylesterhydrochloridu sarkosinu (0,765 g, 5 mmolů) v DMF:THF (1:1, 10 ml), se přidal za stálého míchání triethylamin (1,01 g, 10 mmolů). Po 15 minutách se přidal 2-brommethyl-3-methyl-6-nitro-fenylamin (0,6 g, 2,44 mmolů). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 18 hodin a posléze odpařila do sucha.

~~Produkt se extrahoval pomocí CHCl₃ (100 ml), promyl vodou a~~ vysušil nad MgSO₄. Po odpaření rozpouštědla se získal olejový produkt (0,711 g), který se čistil pomocí chromatografie (SiO₂, pet. éther:EtOAc, 95:5 až 80:20) a výsledkem tohoto čištění byla oranžová pevná látka.

Výtěžek: 0,530 g, 77 %.

Hmotnostní spektrometrie (CI): M+1 = 282.



Methylester kyseliny [(6-methyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-5-ylmethyl)methylamino]octové

Roztok ethylesteru kyseliny [(2-amino-6-methyl-3-nitrobenzyl)methylamino]octové (0,49 g) v THF (75 ml) se hydrogenoval (H₂, 0,345 MPa) přes Ra Ni (0,2 g) v zařízení Parr. Reakční směs se filtrovala a vzniklá tmavá pevná látka (0,500 g) se ošetřila dimethyloxalátem (0,295 g, 2,5 mmolů) v MeOH. Reakční směs se vařila 16 hodin pod

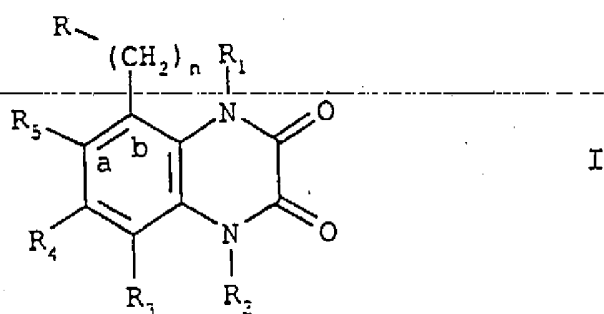
zpětným chladičem a posléze odpařila do sucha. Produkt se extrahoval v CHCl_3 (100 ml), promyl vodou a vysušil pomocí MgSO_4 . Surový produkt (0,689 g) se čistil pomocí chromatografie (SiO_2 , CHCl_3 :MeOH, 100 až 95:5) a poskytl žlutou pevnou látku.

Výtěžek: 0,38 g, 62 %.

Hmotnostní spektrometrie (CI): $M+1 = 306$.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ve kterých

R znamená aminokyselinový derivát;

n znamená celé číslo od 1 do 4;

R₁ znamená atom vodíku,

alkylovou skupinu,

aralkylovou skupinu,

karboxyalkylovou skupinu,

fosforoalkylovou, nebo

fosfonoalkylovou skupinu;

R₂ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo
aminoskupinu;

R₃ a R₄ znamenají nezávisle

atom vodíku,

alkylovou skupinu,

cykloalkylovou skupinu,

alkenylovou skupinu,
 atom halogenu,
 halogenalkoxylovou skupinu,
 nitroskupinu,
 kyanoskupinu,
 SO_2CF_3 ,
 $\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, kde R_6 znamená hydroxyskupinu,

alkoxyskupinu, $-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}_7 \\ \text{R}_8 \end{array}$, alkylovou skupinu,

halogenalkylovou skupinu, arylovou skupinu,
 aralkylovou skupinu,

$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_6$,

$(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_9$, ve kterém R_9 znamená atom vodíku,
 alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu nebo
 cykloalkylovou skupinu,

$(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_7\text{R}_8$,

$(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, nebo

NHCOR_6 , ve kterém m znamená celé číslo od 0 do 4
 a R_7 a R_8 se nezávisle zvolí z množiny
 zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu,
 cykloalkylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu
 nebo aralkylovou skupinu;

R_5 znamená alkylovou skupinu,

alkenylovou skupinu,

alkinylovou skupinu,

cykloalkylovou skupinu,

atom halogenu,

halogenalkoxyskupinu,

arylovou skupinu,

heteroaralkylovou skupinu,

aralkylovou skupinu,
 heteroarylovou skupinu,
 nitroskupinu,
 kyanoskupinu,
 trifluoromethylsulfonylovou skupinu,
 $C(O)R_6$,
 $(CH_2)_mCO_2R_9$,
 $(CH_2)_mCONR_7R_8$,
 $SONR_7R_8$ nebo

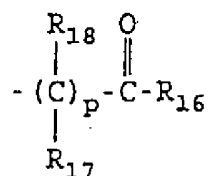
$NHCOR_6$, ve kterém má m výše definovaný význam a
 R_7 a R_8 znamenají nezávisle atom vodíku,
 alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo
 aralkylovou skupinu; a

R_5 se může nacházet v b-poloze a $R-(CH_2)_n-$ v a-poloze
 zmíněného kruhu.

2. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á
 t í m , že

R znamená $\text{---}N \begin{matrix} \nearrow R_{11} \\ \searrow R_{12} \end{matrix}$, kde R_{11} znamená atom vodíku,
 alkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu, a

R_{12} znamená aminokyselinu obecného vzorce



ve kterém p znamená celé číslo od 1 do
 5 a R_{17} a R_{18} se nachází nezávisle na libovolném uhlíku v
 $\text{---}(C)_p\text{---}$ a ve kterém R_{16} znamená hydroxyskupinu,
 alkoxyskupinu, $NR_{19}R_{20}$, ve kterém R_{19} a R_{20} znamenají
 nezávisle atom vodíku,
 alkylovou skupinu,

cykloalkylovou skupinu, nebo
aralkylovou skupinu a

R_{17} a R_{18} se nezávisle zvolí ze skupiny obsahující atom
vodíku,
alkylovou skupinu,
cykloalkylovou skupinu,
heterocykloalkylovou skupinu,
aralkylovou skupinu,
heteroaralkylovou skupinu,
karboxyalkylovou skupinu,
aminoalkylovou skupinu,
thioalkylovou skupinu, nebo
hydroxyalkylovou skupinu;

R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou
skupinu, karboxyalkylovou skupinu, fosforoalkylovou skupinu
nebo fosfonoalkylovou skupinu;

R_2 znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo
aminoskupinu;

R_3 a R_4 znamenají nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu,
cykloalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu,
atom halogenu, halogenoalkylovou skupinu,
nitroskupinu, kyanoskupinu, SO_2CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{R}_6$,
 $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_6$, $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_9$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}_7\text{R}_8$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, nebo

NHCOR_6 , ve kterém n znamená celé číslo od 0 do
4, R_6 má již definovaný význam a R_7 a R_8 se
nezávisle zvolí z množiny zahrnující atom
vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou
skupinu, nebo aralkylovou skupinu; a

R_5 znamená atom vodíku,
 alkylovou skupinu,
 alkenylovou skupinu,
 alkinylovou skupinu,
 cykloalkylovou skupinu,
 atom halogenu,
 halogenalkoxyskupinu,
 arylovou skupinu,
 aralkylovou skupinu,
 heteroarylovou skupinu,
 nitroskupinu,
 kyanoskupinu,
 SO_2CF_3 ,
 $C(O)R_6$, ve kterém R_6 znamená hydroxyskupinu,
 alkokyskupinu, $\text{—N} \begin{matrix} \nearrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$,
 alkylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu,
 arylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu,
 $(CH_2)_mCO_2R_9$,
 $(CH_2)_mCONR_7R_8$,
 $SONR_9R_{10}$ nebo
 $NHCOR_6$, ve kterém má m výše definovaný význam a
 R_7 a R_8 znamenají nezávisle atom vodíku,
 alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo
 aralkylovou skupinu; a

R_5 se může nacházet v b-poloze a $R-(CH_2)_n-$ v a-poloze
 zmíněného kruhu.

3. Sloučenina podle nároku 2, v y z n a č e n á
t í m , že

R znamená $\text{—N} \begin{matrix} \nearrow R_{11} \\ \searrow R_{12} \end{matrix}$,

kde R_{11} znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

kde R_{12} znamená $\begin{matrix} & \text{O} \\ & || \\ \text{H} & -\text{C}-\text{C}-R_{16}, \\ | \\ R_{17} \end{matrix}$

ve kterém R_{16} znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu nebo
amid, a

R_{17} znamená

atom vodíku,
alkylovou skupinu,
cykloalkylovou skupinu,
heterocykloalkylovou skupinu,
arylovou skupinu,
aralkylovou skupinu,
heteroaralkylovou skupinu,
karboxyalkylovou skupinu,
aminoalkylovou skupinu,
thioalkylovou skupinu, nebo
hydroxyalkylovou skupinu;

R_1 znamená atom vodíku;

R_2 znamená atom vodíku;

R_3 a R_4 znamenají nezávisle atom vodíku, atom
halogenu, nebo nitroskupinu; a

R_5 znamená atom vodíku,
alkylovou skupinu, nebo
alkenylovou skupinu.

4. Sloučenina podle nároku 4, v y z n a č e n á t í m , že se zvolí ze skupiny zahrnující:

kyselinu [(7-bromo-2,3-dioxo-6-vinyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-5-ylmethyl)-methylamino]octovou;

kyselinu [(7-bromo-6-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-5-ylmethyl)methylamino]octovou;

ethylester kyseliny [(6-ethyl-7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmethyl)methylamino]octové.

5. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že představuje kyselinu [(6-ethyl-7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmethyl)methylamino]-octovou.

6. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 společně s farmaceuticky přijatelným nosičem v jednotkové dávkové formě.

7. Způsob ošetření poruch reagujících na zablokování glutamátových receptorů u pacienta trpícího těmito poruchami, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání kompozice obsahující sloučeninu podle nároku 1.

8. Způsob ošetření mrtvice, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství

sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který toto ošetření potřebuje.

9. Způsob ošetření cerebrální hypoxie/ischemie, v y - z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který toto ošetření potřebuje.

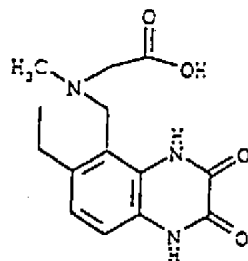
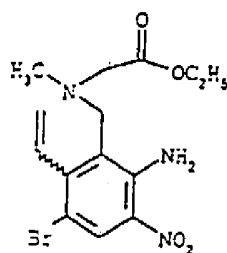
10. Způsob ošetření Alzheimerovy choroby, v y z n a - č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který toto ošetření potřebuje.

11. Způsob ošetření Parkinsonovy choroby, v y z n a - č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který toto ošetření potřebuje.

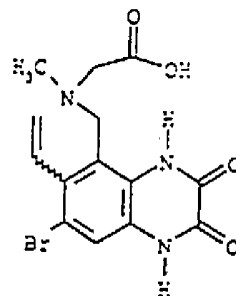
12. Způsob ošetření Huntingtonovy choroby, v y - z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který toto ošetření potřebuje.

13. Způsob ošetření poruch reagujících na antikonvulziva, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který toto ošetření potřebuje.

14. Sloučenina zvolená z



a



Zastupuje: —