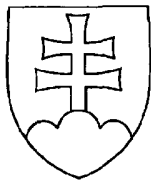


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **523-99**
(22) Dátum podania prihlášky: **22. 10. 1997**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 10. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **2621/96**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **24. 10. 1996**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **CH**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **10. 4. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **04/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **6. 9. 2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP97/05843**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/17672**

(11) Číslo dokumentu:

282 548

(13) Druh dokumentu: **B6**

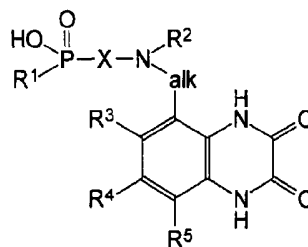
(51) Int. Cl.⁷:

C07F 9/6509
A61K 31/675

- (73) Majiteľ: **NOVARTIS AG, Basel, CH;**
(72) Pôvodca: **Acklin Pierre, Basel, CH;**
Allgeier Hans, Lörrach, DE;
Auberson Yves, Allschwil, CH;
Ofner Silvio, Münchenstein, CH;
Veenstra Siem Jacob, Lörrach, DE;
(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Substituované aminoalkánfosfónové kyseliny, spôsob ich prípravy, farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú, a ich použitie**

- (57) Anotácia:
Opisujú sa substituované aminoalkánfosfónové kyseliny všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ je hydroxyskupina alebo alifatický, aralifatický alebo aromatický zvyšok, X je dvojväzbový alifatický, cykloalifatický, cykloalifaticko-alifatický, aralifatický, heteroarylalifatický alebo aromatický zvyšok, R² je vodík alebo alifatický alebo aralifatický zvyšok, alk je alkylidén s 1 až 4 atómami uhlíka, R³, R⁴ a R⁵ nezávisle od seba sú vždy vodík, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, halogén, trifluórmetyl, kyanoskupina alebo nitroskupina, a ich soli. Tieto zlúčeniny sa dajú použiť na liečenie patologických stavov, ktoré reagujú na blokovanie receptorov excitačných aminokyselín, a na prípravu liečiva určeného na takéto liečenie. Ďalej sa opisuje spôsob prípravy týchto zlúčenín a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú



(I)

Oblasť techniky

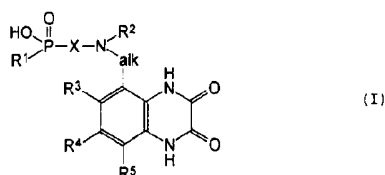
Vynález sa týka substituovaných aminoalkánfosfónových kyselín, spôsobu ich prípravy a farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú.

Doterajší stav techniky

V dokumente WO 9425496A sú opísané štrukturálne príbuzné deriváty chinoxalindiónfosfónových kyselín, ktoré sú aktívne na AMPA receptoch. Je známe, že ak sa vzdialenosť medzi fosfonátovou skupinou a diónovou skupinou (táto skupina predstavuje štruktúrny prvok, ktorý sa viaže na receptor) zmení, t. j. ak je fosfonátová skupina premiestnená na priľahlý fenylový kruh, ako je to pri zlúčeninách opísaných v EP 837864 selektivita receptora proti AMPA sa zmení na selektivitu receptora proti NMDA, a teda aktivita zlúčenín podľa vynálezu sa na AMPA receptoch vôbec neočakávala. Teraz sa neočakávané zistilo, že atóm dusíka v alkylénovom reťazci medzi chinoxalindiónovou skupinou a fosfonátovou skupinou je schopný obnoviť vysokú selektivitu receptora proti AMPA.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca (I)



v ktorom

R^1 predstavuje hydroxyskupinu alebo alifatický, aralifatický alebo aromatický zvyšok,
 X znamená dvojväzbový alifatický, cykloalifatický, cykloalifaticko-alifatický, aralifatický, heteroarylalifatický alebo aromatický zvyšok,
 R^2 predstavuje atóm vodíka alebo alifatický alebo aralifatický zvyšok,
 alk znamená nižšiu alkylidénovú skupinu, a
 R^3 , R^4 a R^5 nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu, atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, kyanoskupinu alebo nitroskupinu, a ich soli, spôsobu ich prípravy a farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú.

Medzi nové zlúčeniny všeobecného vzorca (I) patria napríklad zlúčeniny, v ktorých

a1) R^4 predstavuje inú skupinu než nitroskupinu, ak X znamená metylénovú, 3-hydroxybenzylidénovú, 3-metoxymetylidenovú, 3-pyridylmetylénovú, etylénovú, oxoetylénovú, etylidénovú, 1,3-propylénovú, 1,3-(1-karboxy)propylénovú, cyklopropylénovú alebo 1,4-butylénovú skupinu, R^1 predstavuje hydroxyskupinu, ak znamená metylénovú skupinu a symboly R^2 , R^3 a R^5 predstavujú vždy atóm vodíka, alebo ak X znamená metylénovú skupinu, R^1 znamená metylovú alebo benzylovú skupinu, alk predstavuje metylénovú skupinu a symboly R^2 , R^3 a R^5 predstavujú vždy atóm vodíka, alebo ak X znamená butylénovú skupinu, R^1 predstavuje hydroxyskupinu, alk znamená metylénovú skupinu, R^2 predstavuje metylovú skupinu a symboly R^3 a R^5 znamenajú vždy atóm vodíka, a

b1) R^4 predstavuje inú zvyšok než atóm brómu, ak X znamená metylénovú alebo etylidénovú skupinu, R^1 predstavuje hydroxyskupinu, alk znamená metylénovú skupinu a symboly R^2 , R^3 a R^5 predstavujú vždy atóm vodíka, napríklad zlúčeniny, v ktorých

a2) X predstavuje inú skupinu než metylénovú, 3-hydroxybenzylidénovú, 3-metoxymetylidenovú, 3-pyridylmetylénovú, etylénovú, oxoetylénovú, etylidénovú, 1,3-propylénovú, 1,3-(1-karboxy)propylénovú, cyklopropylénovú alebo 1,4-butylénovú skupinu, ak R^1 znamená hydroxyskupinu a R^2 znamená atóm vodíka,

b2) X predstavuje inú skupinu než 1,4-butylénovú skupinu, ak R^1 znamená hydroxyskupinu a R^2 predstavuje metylovú skupinu, a

c) X predstavuje inú skupinu než metylénovú skupinu, ak R^1 znamená metylovú alebo benzylovú skupinu.

Alifatickými zvyškami sú napríklad nižšie alkylové, nižšie alkenylové alebo nižšie alkanoylové zvyšky.

Aralifatickými zvyškami sú napríklad fenylnižšie alkylové alebo naftyl(nižšie)alkylové zvyšky.

Aromatickými zvyškami sú napríklad fenylové alebo naftyllové zvyšky.

Dvojväzbovými alifatickými zvyškami sú napríklad nižšia alkylénová, oxo(nižšie)alkylénová, oxo(nižšie)alkenylénová, nižšia alkylidénová, polyhalogén(nižšie)alkylidénová, karboxy(nižšie)alkylidénová, hydroxy(nižšie)alkylidénová, (nižšie)alkoxy(nižšie)alkylidénová alebo (nižšie)alkyltio(nižšie)alkylidénová skupina.

Dvojväzbovými cykloalifatickými zvyškami sú napríklad cykloalkylénové, cykloalkylidénové alebo cykloalkenylidénové zvyšky, vždy prípadne s prikondenzovaným benzénovým kruhom, ako troj- až šesťčlenné cykloalkylénové skupiny, troj- až šesťčlenné cykloalkylidénové skupiny alebo benzocykloalkenylidénové skupiny s 3 až 6 členmi v cykloalkenylidénovej časti.

Dvojväzbovými cykloalifatickoalifatickými zvyškami sú napríklad cykloalkyl(nižšie)alkylénové alebo cykloalkyl(nižšie)alkylidénové zvyšky s 3 až 6 členmi v cykloalkylovej časti.

Dvojväzbovými aralifatickými zvyškami sú napríklad fenylnižšie alkylénové, fenylnižšie alkylidénové alebo fenylnižšie alkylidénové zvyšky.

Dvojväzbovými heteroarylalifatickými zvyškami sú napríklad pyrolyl(nižšie)alkylidénové, furyl(nižšie)alkylidénové, tienyl(nižšie)alkylidénové alebo pyridyl(nižšie)alkylidénové zvyšky.

Dvojväzbovými aromatickými zvyškami sú napríklad fenylné alebo naftylénové zvyšky.

Alifatickými zvyškami sú napríklad nižšie alkylové alebo nižšie alkenylové zvyšky.

Aralifatickými zvyškami sú napríklad fenylnižšie alkylové alebo naftyl(nižšie)alkylové zvyšky.

Aromatickými zvyškami sú napríklad fenylové alebo naftyllové zvyšky.

Kruhový systém uvedených cykloalkylénových a cykloalkylidénových zvyškov, cykloalkylénových, cykloalkylidénových alebo cykloalkenylidénových zvyškov, vždy prípadne s prikondenzovaným benzénovým kruhom, a cykloalkyl(nižšie)alkylidénových, cykloalkyl(nižšie)alkylidénových, fenylnižšie alkylénových, fenylnižšie alkylidénových, fenylnižšie alkylidénových, tienyl(nižšie)alkylidénových, pyridyl(nižšie)alkylidénových, fenylné, naftylénové, fenylnižšie alkylových a naftyl(nižšie)alkylových zvyškov môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný, ako mono-, di- alebo trisubstituovaný, zvyčajným spôsobom, napríklad nižšou alkylovou skupinou, nižšou alko-

xyskupinou, fenylloxyskupinou, hydroxyskupinou, halogénom, trifluórmetylovou skupinou, di(nižší)alkylaminoskupinou, nižšou alkanoylaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, (nižší)alkoxykarbo-nylovou skupinou, karbamoylovou skupinou a/alebo kyanoskupinou.

Troj- až šesťčlennými benzocykloalkenyliďenými zvyškami sú napríklad indanyliďenová alebo tetrahydro-naftyliďenová skupina, ako je indan-2,2-ylidénová skupina.

Troj- až šesťčlennými cykloalkylénovými zvyškami sú napríklad cyklopropylénová, 1,2-cyklobutylénová, 1,2-cyklopentylénová alebo 1,2-cyklohexylénová skupina.

Troj- až šesťčlennými cykloalkylidénovými zvyškami sú napríklad cyklopropylidénová skupina, cyklobutylidénová skupina, cyklopentylidénová skupina alebo cyklohexylidénová skupina.

Cykloalkyl(nižší)alkylénovými zvyškami s 3 až 6 členmi v cykloalkylovej časti sú napríklad cykloalkylalkylénové skupiny s 3 až 6 členmi v cykloalkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej časti, kde cykloalkylovou časťou je napríklad cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl alebo cyklohexyl.

Cykloalkyl(nižší)alkylidénovými zvyškami s 3 až 6 členmi v cykloalkylovej časti sú napríklad cykloalkylalkylidénové skupiny s 3 až 6 členmi v cykloalkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, kde cykloalkylovou časťou je napríklad cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl alebo cyklohexyl.

Rozumie sa, že uvedenými „nižšími“ zvyškami a zlúčeninami sú napríklad zvyšky a zlúčeniny obsahujúce až 7 vrátane, a výhodne až 4 vrátane atómy uhlíka.

Karboxy(nižší)alkylidénovými zvyškami sú napríklad karboxylalkylidénové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je karboxymetylénová skupina, a ďalej 2-karboxyetylénová, 3-karboxypropylidénová skupina alebo 4-karboxybutylidénová skupina.

Di(nižší)alkylaminoskupinami sú napríklad dialkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkyllovej časti, ako je dimetylaminoskupina, dietylaminoskupina, *N*-etyl-*N*-metylaminoskupina, *N*-propyl-*N*-metylaminoskupina, *N*-izopropyl-*N*-metylaminoskupina alebo *N*-butyl-*N*-metylaminoskupina.

Furyl(nižší)alkylidénovými zvyškami sú napríklad furylalkylidénové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je furylmetylénová skupina, a ďalej 2-furylyetylénová skupina, 3-furylpropylidénová skupina alebo 4-furylbutylidénová skupina.

Halogénom je napríklad halogén s atómovým číslom do 35 vrátane, ako fluór, chlór alebo bróm.

Hydroxy(nižší)alkylidénovými zvyškami sú napríklad hydroxyalkylidénové skupiny s 2 až 7 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, najmä hydroxyalkylidénové skupiny s 2 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je 2-hydroxyetylénová, 3-hydroxypropylidénová alebo 4-hydroxybutylidénová skupina.

Naftyl(nižší)alkylóvými zvyškami sú napríklad nesubstituované alebo už definovaným spôsobom substituované naftylalkylóvé skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylóvej časti, ako je naftylmetyl, 2-naftyletyl, 3-naftylpropyl alebo 4-naftylbutyl.

Nižšími alkanoylaminoskupinami sú napríklad alkanoylaminoskupiny s 1 až 7 atómami uhlíka, ako je acetylaminoskupina, propionylaminoskupina, butylaminoskupina, izobutylaminoskupina alebo pivaloylaminoskupina.

Nižšími alkenylovými skupinami sú napríklad alkenylové skupiny s 2 až 7 atómami uhlíka, najmä alkenylové skupiny s 3 až 4 atómami uhlíka, ako je alkylová skupina alebo but-2-enylová skupina.

Nižšími alkoxykupinami sú napríklad alkoxykupiny s 1 až 7 atómami uhlíka, najmä alkoxykupiny s 1 až 5 atómami uhlíka, ako je metoxykupina, etoxykupina, propoxykupina, izopropoxykupina, butoxykupina, izobutoxykupina, *sek*-butoxykupina, *terc*-butoxykupina, pentyloxykupina, hexyloxykupina alebo heptyloxykupina.

(Nižší)alkoxykarbonylovými zvyškami sú napríklad alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 7 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, výhodne alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ako je metoxykarbonylová, etoxykarbonylová, propoxykarbonylová, izopropoxykarbonylová alebo butoxykarbonylová skupina, môže však ísť aj o izobutoxykarbonylovú, *sek*-butoxykarbonylovú, *terc*-butoxykarbonylovú, pentyloxykarbonylovú, hexyloxykarbonylovú alebo heptyloxykarbonylovú skupinu.

(Nižší)alkoxy(nižší)alkylidénovými zvyškami sú napríklad alkoxyalkylidénové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je 2-metoxetylénová, etoxymetylénová, 2-metoxetylénová, 2-etoxetylénová, 3-metoxetylénová alebo 4-metoxetylénová skupina.

Nižšími alkylovými zvyškami sú napríklad alkylové skupiny s 1 až 7 atómami uhlíka, výhodne alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je najmä metyl, etyl, propyl, izopropyl alebo butyl, môže však ísť aj o izobutyl, *sek*-butyl, *terc*-butyl skupinu alebo o alkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, ako je pentyl, hexyl alebo heptyl skupina.

Nižšie alkylové skupiny môžu byť priame alebo rozvetvené a naviazané v ľubovoľnej polohe a sú nimi napríklad priame alebo rozvetvené alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je najmä metyl, etyl, propyl alebo 1,2-etyl, 1,3- alebo 1,2-propyl alebo 1,4-, 1,3- alebo 2,3-butyl skupina.

Nižšie alkyldénové skupiny môžu byť priame alebo rozvetvené a sú naviazané cez jediný atóm uhlíka (geminalne) v ľubovoľnej polohe. Ide napríklad o priame alebo rozvetvené alkyldénové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä metyl, etyl, propyl alebo 1,1-etyl, 1,1- alebo 2,2-propylidén alebo 1,1-butylidén skupinu.

(Nižší)alkyltio(nižší)alkylidénové zvyšky sú napríklad alkyltioalkylidénové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je metyltio, etyltio, propyltio alebo 1,1-butyltio skupina.

Oxo(nižší)alkylénová skupina je na atóm dusíka znázornený vo všeobecnom vzorci (I) výhodne naviazaná cez atóm uhlíka nesúci oxoskupinu a je ňou napríklad zodpovedajúca oxoalkylénová skupina s 3 až 4 atómami uhlíka, ako je najmä 1-oxoprop-2-enyl alebo 1-oxobut-2-enyl skupina.

Oxo(nižší)alkylénová skupina je na atóm dusíka znázornený vo všeobecnom vzorci (I) výhodne naviazaná cez atóm uhlíka nesúci oxoskupinu a je ňou napríklad zodpovedajúca oxoalkylénová skupina s 2 až 4 atómami uhlíka, ako je najmä 1-oxoetyl alebo 1-oxopropyl skupina, a ďalej 1-oxobutyl skupina.

Fenyl(oxo)(nižší)alkylénová skupina je na atóm dusíka znázornený vo všeobecnom vzorci (I) výhodne naviazaná cez atóm uhlíka nesúci oxoskupinu a je ňou napríklad zodpovedajúca fenyl(oxo)alkylénová skupina s 2 až 4 atómami uhlíka, ako je najmä 1-oxo-2-fenyletyl skupina.

Fenyl(nižší)alkylovou skupinou je napríklad nesubstituovaná alebo už uvedeným spôsobom substituovaná fenyalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, ako je benzylová, 2-fenyletylová, 3-fenylpropylová alebo 4-fenylbutylová skupina.

Fenyl(nižší)alkenylovou skupinou je napríklad nesubstituovaná alebo už uvedeným spôsobom substituovaná, fenyalkylénová skupina s 2 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej časti, ako je 2-fenyletylénová, 3-fenylpropylénová alebo 4-fenylbutylénová skupina.

Fenyl(nižší)alkylidénovou skupinou je napríklad fenyalkylidénová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je benzylydénová, 2-fenyletylydénová, 3-fenylpropylidénová alebo 4-fenylbutylidénová skupina.

Polyhalogén(nižší)alkylidénovou skupinou je napríklad polyhalogénalkylidénová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je najmä 2,2,2-trifluoretylydénová skupina.

Pyridyl(nižší)alkylidénovou skupinou je napríklad pyridylalkylidénová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je pyridylmetylénová skupina, a ďalej 2-pyridyletylydénová, 3-pyridylpropylidénová alebo 4-pyridylbutylidénová skupina.

Pyrolyl(nižší)alkylidénovou skupinou je napríklad pyrolylalkylidénová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je pyrolylmetylénová skupina, a ďalej 2-pyrolyletylidénová, 3-pyrolylpropylidénová alebo 4-pyrolylbutylidénová skupina.

Tienyl(nižší)alkylidénovou skupinou je napríklad tienylalkylidénová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je tienylmetylénová skupina, a ďalej 2-tienyletylydénová, 3-tienylpropylidénová alebo 4-tienylbutylidénová skupina.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) môžu tvoriť soli s bázami. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) s základnými skupinami môžu ďalej tvoriť adičné soli s kyselinami a vnútorné soli.

Soľami zlúčenín všeobecného vzorca (I) s bázami sú napríklad ich soli s farmaceuticky prijateľnými bázami, ako sú netoxické soli s kovmi odvodené od kovov zo skupín Ia, Ib, IIa a IIb, napríklad soli s alkalickými kovmi, najmä sodné alebo draselné soli, soli s kovmi alkalických zemín, najmä vápenaté alebo horečnaté soli, a aj amóniové soli s amoniakom alebo organickými amínmi alebo kvartérnymi amóniovými bázami, ako sú prípadne C-hydroxylované alifatické amíny, najmä mono-, di- alebo tri(nižší)alkylamíny, napríklad metyl-, etyl- alebo dietylamín, mono-, di- alebo tri(hydroxy(nižší)alkyl)amíny, ako je etanolamín, dietanolamín alebo trietanolamín, tris(hydroxymetyl)metylamín alebo 2-hydroxy-*tert*-butylamín alebo *N*-[hydroxy(nižší)alkyl]-*N,N*-di(nižší)alkylamíny prípadne polyhydroxy(nižší)alkyl-*N*-(nižší)alkylamíny, ako je 2-(dimetylamino)etanol alebo D-glukamín alebo cholin, alebo kvartérne alifatické amóniové hydroxidy, napríklad tetrabutylamóniumhydroxid.

Adičnými soľami zlúčenín všeobecného vzorca (I) s kyselinami sú napríklad ich farmaceuticky použiteľné soli s vhodnými minerálnymi kyselinami, ako s halogénvodíkovými kyselinami, kyselinou sírovou alebo kyselinou fosforečnou, napríklad hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, hydrogensulfáty alebo fosfáty, soli s vhodnými karboxylovými kyselinami, ako s prípadne hydroxylovanými nižšími alkánovými kyselinami, napríklad s kyselinou octovou, glykolovou, propiónovou, mliečnou alebo pivalovou, s prípadne hydroxylovanými a/alebo oxosubstituovanými nižšími alkándikarboxylovými kyselinami, napríklad s kyselinou šťaveľovou, jantárovou, fumarovou, maléinovou, vín-

nou, citrónovou, pyrohroznovou, jablčnou alebo askorbovou, ďalej s aromatickými, heteroaromatickými alebo aralifatickými karboxylovými kyselinami, ako s kyselinou benzoovou, nikotínovou alebo mandľovou, a soli s vhodnými alifatickými alebo aromatickými sulfónovými kyselinami alebo *N*-substituovanými sulfaminokyselinami, napríklad metánsulfonáty, benzénsulfonáty, *p*-toluénsulfonáty alebo *N*-cyklohexylsulfamináty (cyklamáty).

Vynález zahŕňa tak úplné soli, ako aj parciálne soli, teda soli s 1, 2 alebo 3 ekvivalentmi, výhodne s 2 ekvivalentmi, bázy na mol kyseliny všeobecného vzorca (I), prípadne soli s 1, 2 alebo 3 ekvivalentmi, výhodne s 1 ekvivalentom, kyseliny na mol bázy všeobecného vzorca (I).

Na účely izolácie alebo purifikácie sa dajú použiť aj farmaceuticky neprijateľné soli. Terapeuticky sa používajú iba farmaceuticky prijateľné netoxické soli, a tie sú teda výhodné.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa vyznačujú určitými farmakologickými vlastnosťami. Tieto zlúčeniny sa vyznačujú vysokou väzbovou afinitou proti receptorom excitných aminokyselín, ako proti AMPA-receptorom, NMDA(kainátovým) receptorom alebo/a väzbovým miestam pre glycín NMDA-receptorov. Afinita k uvedeným receptorom je podľa štruktúry konkrétnej zlúčeniny globálna alebo selektívna. Vybrané zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa vyznačujú najmä silnou afinitou proti AMPA a/alebo NMDA(kainátovým) väzbovým miestam a menej silnou afinitou proti väzbovým miestam pre glycín NMDA-receptorov.

Väzbové schopnosti zlúčenín podľa vynálezu a ich soli sa dajú preukázať *in vitro* rádiograficky na mozgových membránach potkanov a myši podľa vytesňovania [³H]-AMPA, [³H]-kainátu, [³H]-DCKA (5,7-dichlórkyanurovej kyseliny) prípadne [³H]-MDL 105,510, pričom sa stanoví koncentrácia potrebná na 50 % vytesnenie (IC₅₀).

Na stanovenie väzbovej afinity proti AMPA-receptorom sa dá použiť napríklad rádiologický test receptorov uskutočnený tak, ako opisali Honore T., Lauridsen J. a Krogsgaard-Larsen v J. Neurochem. 38, 173 - 178 (1981), pričom v tomto teste sa vyznačujú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) hodnotami IC₅₀ od asi 0,05 do asi 5 μM. Väzbová afinita proti kainátovým receptorom sa dá merať napríklad pomocou rádiologického testu receptorov uskutočneného tak, ako opisali Simon J. R., Contrera J. F. a Kuhn M. J., J. Neurochem. 26, 141 - 147 (1975), pričom v tomto teste sa vyznačujú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) hodnotami IC₅₀ od asi 0,5 do asi 5 μM.

Väzbové schopnosti zlúčenín všeobecného vzorca (I) proti väzbovým miestam pre glycín NMDA-receptorov sa dajú zistiť napríklad pomocou rádiologického testu receptorov uskutočneného tak, ako opisali Baron M. B., Siegel B. W. a kol., Eur. J. Pharmacol., Molec. Pharmacol. Section 206, 149 - 154 (1991) a Canton T., Doble A. a kol., J. Pharm. Pharmacol. 44, 812 - 816 (1992) na membránach kortexu potkanov a hippocampe potkanov. V tomto teste sa vyznačujú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) hodnotami IC₅₀ v rozsahu od asi 0,005 do asi 5 μM.

Vďaka týmto vlastnostiam sa vyznačujú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) výraznými antikonvulzívnymi vlastnosťami, ktoré sa dajú stanoviť *in vivo* napríklad na myšiach pomocou ich výrazného ochranného pôsobenia proti konvulziám indukovaným elektrickým šokom alebo metrazolom, pričom sa dá použiť napríklad zavedený model na myšiach využívajúci elektrické šoky, prípadne model na myšiach využívajúci konvulzie indukované metrazolom, ako opisali Schmutz a kol., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 342, 61 - 66 (1990).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľné soli sú teda veľmi vhodné na profylaktické a terapeutické ošetrovanie patologických stavov, ktoré reagujú na blokovanie receptorov excitačných aminokyselín, najmä na blokovanie jedného alebo viacerých uvedených podtypov receptorov excitačných aminokyselín, napríklad neurodegeneratívnych ochorení, ako sú neurodegeneratívne ochorenia v dôsledku apoplexie, hypoglykémie, anoxie alebo mozgových ochrnutí, ischemických ochorení mozgu, ako je cerebrálna ischemia, cerebrálna ischemia pri operáciách srdca alebo zastavení srdca, perinatálna afyxia, epileptických záchvatov, Huntingtonovej choroby, Alzheimerovej a Parkinsonovej choroby, amyotrofickej laterálnej sklerózy, poranenia miechy a mozgu, ako aj otráv neurotoxínmi alebo otráv v dôsledku zneužívania omamných látok, a ischemických ochorení očí, cievnych a svalových spazmov, ako sú migrény alebo lokálna alebo celková kŕčovitosť, konvulzií, ako je epilepsia, a stavov strachu a bolesti, ako je neuralgia trojklaného nervu.

Vynález sa v prvom rade týka zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých

R¹ predstavuje hydroxyskupinu, nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkenylovú skupinu, fenylnižšiu alkylovú skupinu, naftyl(nižšiu) alkylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo naftyllovú skupinu.

X znamená nižšiu alkylénovú skupinu, nižšiu alkylidénovú skupinu, oxo(nižší)alkylénovú skupinu, oxo(nižší)alkenylénovú skupinu, polyhalogén(nižší)alkylidénovú skupinu, karboxy(nižší)alkylidénovú skupinu, hydroxy(nižší)alkylidénovú skupinu, (nižší)alkoxy(nižší)alkylidénovú skupinu, (nižší)alkyltio(nižší)alkylidénovú skupinu, troj- až šesťčlennú cykloalkylénovú skupinu, troj- až šesťčlennú cykloalkylidénovú skupinu, benzocykloalkenylidénovú skupinu s 3 až 6 členmi v cykloalkenylidénovej časti, cykloalkyl(nižší)alkylénovú skupinu s 3 až 6 členmi v cykloalkylovej časti, cykloalkyl(nižší)alkylidénovú skupinu s 3 až 6 členmi v cykloalkylovej časti, fenyľ(nižší)alkylénovú skupinu, fenyľ(oxo)(nižší)alkylénovú skupinu, fenyľ(nižší)alkylidénovú skupinu, pyrolyľ(nižší)alkylidénovú skupinu, furyľ(nižší)alkylidénovú skupinu, tienyľ(nižší)alkylidénovú skupinu, pyridyľ(nižší)alkylidénovú skupinu, fenyľénovú skupinu alebo naftylénovú skupinu,

R² predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkenylovú skupinu, fenylnižšiu alkylovú skupinu alebo naftyl(nižšiu) alkylovú skupinu.

náplyť (nižší)alkylovú skupinu, pričom kruhový systém uvedených a cykloalkylénových a cykloalkylidénových skupín, cykloalkylénových, cykloalkylidénových alebo cykloalkenylidénových skupín, vždy prípadne s príkondenzovaným benzénovým jadrom, a cykloalkyl(nižší)alkylidénových, cykloalkyl(nižší)alkylidénových, fenylnižší)alkylidénových, fenylnižší)alkylidénových, fenylnižší)alkylidénových, furylnižší)alkylidénových, tienylnižší)alkylidénových, pyridylnižší)alkylidénových, fenolenových, naftalénových, fenylnižší)alkylových a naftyl(nižší)alkylových skupín môže byť substituovaný nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou, fenyl-oxyskupinou, hydroxyskupinou, halogénom, trifluórmetylovou skupinou, di(nižší)alkylaminoskupinou, nižšou alkanoilaminoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, (nižší)alkoxykarbylovou skupinou, karbamoylovou skupinou a/alebo kyanoskupinou,

alk. znamená nižšiu alkylidénovú skupinu, a symboly R^3 , R^4 a R^5 nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu, atóm halogénu, trifluórmetyllovú skupinu, kyanoskupinu alebo nitroskupinu, a ich soli.

Vynález sa týka predovšetkým zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých

R¹ predstavuje hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová alebo butylová skupina, fenyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, ako je benzylová skupina, alebo fenylovú skupinu, X znamená priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylénová alebo 1,2-etylénová skupina, priamu alebo rozvetvenú alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je 1,1-etylénová, 1,1-alebo 2,2-propylidénová alebo 1,1-butyldénová skupina, oxoalkylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, najmä ako je 1-oxoetylénová alebo 1-oxopropylénová skupina, oxoalkenylénovú skupinu s 3 až 4 atómami uhlíka, ako je 1-oxoprop-2-enylénová alebo 1-oxobut-2-enylénová skupina, priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä ako je metylénová skupina, polyhalogénalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä ako je 2,2,2-trifluóretylidénová skupina, karboxyalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je karboxymetylénová skupina, hydroxyalkylidénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, ako je 3-hydroxypropylidénová alebo 4-hydroxybutylidénová skupina, troj- až šesťčlennú cykloalkylénovú skupinu, ako je cyclopropylénová alebo 1,2-cyklohexylénová skupina, troj- až šesťčlennú cykloalkylidénovú skupinu, ako je cyclopropylidénová alebo cyklohexylidénová skupina, benzocykloalkenylidénovú skupinu s 3 až 6 členmi v cykloalkenylidénovej časti, ako je indan-2,2-ylidénová skupina, nesubstituovanú alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová skupina, alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metoxy skupina, fenyl oxy skupinou, hydroxy skupinou, halogénom s atómovým číslom 35 vrátane, ako je fluór, chlór alebo bróm, trifluórmetylovou skupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, ako je dimetylaminoskupina, alkanoylaminoskupinou s 1 až 7 atómami uhlíka, ako je acetylaminoskupina, nitroskupinou, karboxy skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ako je metoxykarbonylová skupina alebo etoxykarbonylová skupina, karbamoylovou skupinou a/alebo kyanoskupinou substituovanú feny(oxo)alkylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej časti, ako je 1-oxo-2-fenyletylénová skupina, alebo fenyalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je benzyldénová skupina, pyrolyalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je pyrolylmetylénová skupina, furylalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je furylmetylénová skupina, tienylalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je tienilmetylénová skupina, alebo fenylénovú skupinu, R² predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová alebo butylová skupina, alebo nesubstituovanú alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová skupina, alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metoxy skupina, hydroxy skupinou, halogénom s atómovým číslom až 35 vrátane, ako je fluór, chlór alebo bróm, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, karboxy skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ako je metoxykarbonylová skupina, karbamoylovou skupinou a/alebo kyanoskupinou substituovanú fenyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, ako je benzylová skupina, alk znamená alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylénová alebo 1,1-etylénová skupina, a

symboly R^3 , R^4 a R^5 nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová alebo etylová skupina, atóm halogénu s atómovým číslom do 35 vrátane, ako je atóm chlóru alebo brómu, trifluórmetylovú skupinu, kyanoskupinu alebo nitroskupinu, a ich soli.

Vynález sa týka najmä zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých

R^1 predstavuje hydroxyskupinu,

X znamená priamu alebo rozvetvenú alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylénová, etylidénová, etylénová, 1,1- alebo 2,2-propylidénová alebo 1,1-butylidénová skupina, priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je etylénová, 1,2- alebo 1,3-propylénová alebo 1,4- alebo 1,2-butylénová skupina, oxoalkylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, ako je 1-oxoetylénová alebo 1-oxopropylénová skupina, troj- až šesťčlennú cykloalkylénovú skupinu, ako je cyklopropylénová alebo 1,2-cyklohexylénová skupina alebo troj- až šesťčlennú cykloalkylidénovú skupinu, ako je cyklopropylidénová alebo cyklohexylidénová skupina,

R^2 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová alebo butylová skupina, alk znamená alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylénová alebo 1,1-etylénová skupina, a symboly R^3 , R^4 a R^5 nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová alebo etylová skupina, atóm halogénu s atómovým číslom do 35 vrátane, ako je atóm chlóru alebo brómu, trifluórmetylovú skupinu, kyanoskupinu alebo nitroskupinu, a ich soli.

Vynález sa týka zvlášť zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých

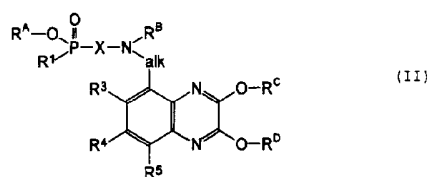
R^1 predstavuje hydroxyskupinu,

X znamená priamu alebo rozvetvenú alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylénová, etylidénová, etylénová, 1,1- alebo 2,2-propylidénová alebo 1,1-butylidénová skupina, priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je etylénová, 1,2- alebo 1,3-propylénová alebo 1,4- alebo 1,2-butylénová skupina, troj- až šesťčlennú cykloalkylénovú skupinu, ako je cyklopropylénová alebo 1,2-cyklohexylénová skupina alebo troj- až šesťčlennú cykloalkylidénovú skupinu, ako je cyklopropylidénová alebo cyklohexylidénová skupina, R^2 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová alebo butylová skupina, alk znamená alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylénová skupina,

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová alebo etylová skupina, atóm halogénu s atómovým číslom do 35 vrátane, ako je atóm chlóru alebo brómu, trifluórmetylovú skupinu, kyanoskupinu alebo nitroskupinu, a symboly R^3 a R^5 znamenajú vždy atóm vodíka, a ich soli.

Vynález sa týka najmä zlúčenín všeobecného vzorca (I) a ich solí uvedených v príkladoch, spôsobu ich prípravy, farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú a ich použitia ako účinných látok pre liečivá.

Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) sa vyznačuje tým, že sa zo zlúčeniny všeobecného vzorca (II)



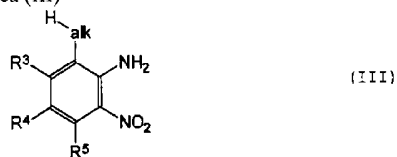
v ktorom R^A predstavuje atóm vodíka alebo ochrannú skupinu hydroxyskupiny, R^B znamená skupinu R^2 alebo ochrannú skupinu aminoskupiny, zvyšky R^C a R^D predstavujú rovnaké alebo rozdielne ochranné skupiny hydroxyskupín a symboly R^1 , X, R^2 , alk, R^3 , R^4 a R^5 majú uvedené významy, odštiepia ochranné skupiny hydroxyskupín R^C a R^D , ako aj prípadne prítomná ochranná skupina hydroxyskupiny R^A a prípadne prítomná ochranná skupina aminoskupiny R^B , a ak je to žiaduce, prevedie sa získaná zlúčenina na inú zlúčeninu všeobecného vzorca (I), zmes izomérov získateľná týmto spôsobom sa rozdelí na jednotlivé zložky a oddelí sa výhodný izomér a/alebo sa voľná zlúčenina získateľná týmto spôsobom prevedie na soľ alebo sa soľ získateľná týmto spôsobom prevedie na zodpovedajúcu voľnú zlúčeninu.

Ako ochranné skupiny hydroxyskupiny R^A prichádzajú do úvahy napríklad ochranné skupiny hydroxyskupín zvyčajné na intermediárnu ochranu fosfonoskupín, ako sú najmä nižšie alkylové skupiny, napríklad metylová, etylová alebo izopropylová skupina, ďalej prípadne substituované fenylnížišalkylové skupiny, ako je benzylová skupina, a aj tri(nížiš)alkylsilylové skupiny, ako je trimetylsilylová skupina. Ochrannými skupinami hydroxyskupín R^C a/alebo R^D sú napríklad ochranné skupiny hydroxyskupín zvyčajné na intermediárnu ochranu laktámových skupín, najmä skupiny tvoriace étery, ako sú nižšie alkylové skupiny, výhodne metylová skupina.

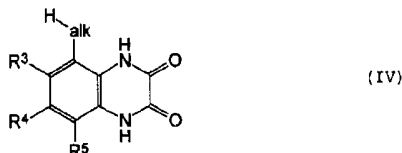
Vhodnými ochrannými skupinami aminoskupiny R^B sú napríklad ochranné skupiny zvyčajné na intermediárnu ochranu aminoskupín, ako sú acylové skupiny odvodené od polioesterov kyseliny uhličitej, ako sú (nížiš)alkoxykarbonylové skupiny alebo prípadne substituované fenyloxy- alebo fenylnížišalkoxykarbonylové skupiny.

Odštiepenie uvedených ochranných skupín R^C , R^D a prípadne R^A a/alebo R^B sa uskutočňuje zvyčajným spôsobom, napríklad pôsobením kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, napríklad 1M až 4M kyselina chlorovodíková, asi 20 % až asi 40 % kyselina bromovodíková v kyseline octovej, alebo pôsobením tri(nížiš)alkylhalogénsilánu, ako je trimetylbrómsilán, alebo hexa(nížiš)alkylidisilazánu, ako je hexametyldisilazán, s následným pridaním nížšieho alkanolu, ako je etanol, ktorý reaguje so silánovými zložkami, pričom sa uvoľní halogénvodík. Alternatívne sa dá odštiepenie ochranných skupín uskutočniť aj pôsobením Lewisovej kyseliny, ako je tri(nížiš)alkylhalogénsilán, pričom pri práci týmto spôsobom môžu byť potrebné drastickéjšie reakčné podmienky, ako sú teploty v rozsahu od asi 50 °C do asi 110 °C.

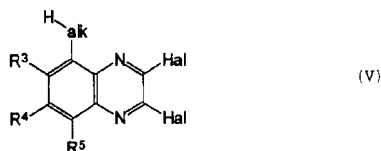
Východiskové látky všeobecného vzorca (II) sa pripravujú napríklad tak, že sa v zodpovedajúcej zlúčenine všeobecného vzorca (III)



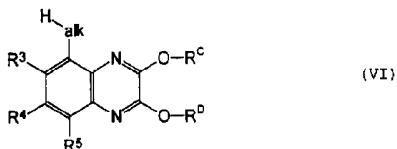
zvyčajným spôsobom, napríklad katalytickou hydrogenáciou v prítomnosti paládia alebo Raneyovho niklu, redukuje nitroskupinu na aminoskupinu, získaný fenylén-1,2-diamín v kyslých podmienkach, napríklad v prítomnosti kyseliny chlorovodíkovej, kondenzuje s kyselinou šťaveľovou na zodpovedajúci chinoxalindión všeobecného vzorca (IV)



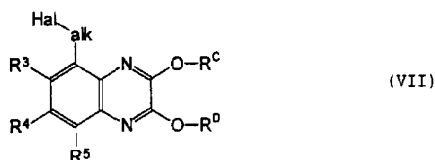
ten sa reakciou s halogenačným činidlom zavádzajúcim halogén Hal, napríklad oxychloridom fosforečným, prevedie na zodpovedajúci 2,3-dihalogénchinolín všeobecného vzorca (V)



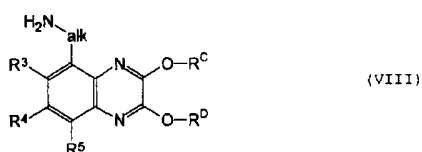
v ktorom sa skupiny Hal zvyčajným spôsobom, napríklad reakciou s nižším alkoxidom alkalického kovu, ako je metoxid sodný, nahradia chránenými hydroxyskupinami -OR^C, prípadne -OR^D, ako sú nižšie alkoxyskupiny, najmä metoxykupiny, získaná zlúčenina všeobecného vzorca (VI)



sa halogenačným činidlom zavádzajúcim halogén Hal, ako je *N*-brómsukcinimid, v prítomnosti azoizobutyronitrilu alebo dibenzoylperoxidu, halogenuje v bočnom reťazci, pričom vznikne zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca (VII)



táto zlúčenina sa reakciou s azidom, ako je azid sodný, a následnou redukcí, napríklad reakciou s trifenyfosfinom a vodou, prevedie na zodpovedajúcu aminozlúčeninu všeobecného vzorca (VIII)



a táto zlúčenina kondenzuje buď s karbonylovou zlúčeninou všeobecného vzorca (IX)



a potom v prítomnosti bázy, ako je tri(nižší)alkylamín, s tri(nižší)alkylsilyléterom, ako je trimetylsilyléter, zlúčeniny všeobecného vzorca (X)

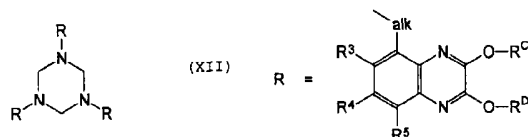


alebo v prítomnosti kyanoborohydridu sodného priamo so zlúčeninou všeobecného vzorca (XI)



Tento variant spôsobu je vhodný najmä na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých X predstavuje dvojvázbový alifatický, cykloalifaticko-alifatický, aralifatický alebo heteroarylalifatický zvyšok.

Podľa obmeny tohto variantu spôsobu, ktorý je vhodný na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých X predstavuje nižšiu alkylidénovú skupinu, najmä metylénovú skupinu, sa amín všeobecného vzorca (VIII) pôsobením formaldehydu alebo činidla poskytujúceho formaldehyd, prevedie na zodpovedajúci triazínan všeobecného vzorca (XII)



a ten sa, napríklad v prítomnosti bázy, ako je tri(nižší)alkylamín, podrobí reakcii s tri(nižší)alkylsilyléterom, ako je trimetylsilyléter, zlúčeniny všeobecného vzorca (X).

Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (II), v ktorých X v α -polohe proti aminoskupine nesie oxoskupinu, sa aminozlúčenina všeobecného vzorca (VII) výhodne v prítomnosti činidla viažuceho vodu, ako je karbodiimid, napríklad *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylkarbodiimid-hydrochlorid, podrobí reakcii so zodpovedajúcou zlúčeninou všeobecného vzorca (XIII)



alebo v prítomnosti házického kondenzačného činidla s jej reaktívnym derivátom, ako je halogenid kyseliny alebo reaktívny ester.

Pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca (II), v ktorých X predstavuje dvojvázbový cykloalifatický alebo aromatický zvyšok, sa výhodne vychádza z halogenderivátov všeobecného vzorca (VII), ktoré kondenzujú zvyčajným spôsobom so zodpovedajúcou aminozlúčeninou všeobecného vzorca (XIV).



Zlúčeniny získateľné uvedeným spôsobom sa dajú zvyčajným spôsobom previesť na iné zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Tak sa dajú do zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých R^2 predstavuje atóm vodíka, zvyčajným spôsobom zaviesť alifatické alebo aralifatické zvyšky, ako sú nižšie alkylové, nižšie alkenylové alebo nižšie alkanoylové zvyšky, napríklad reakciou s alkylačným činidlom zavádzajúcim nižšiu alkylovú skupinu, ako je nižší alkylhalogenid, alebo s reaktívnym derivátom nižšej alkanovej kyseliny, ako je chlorid nižšej alkanovej kyseliny, ak je to potrebné v prítomnosti zvyčajného bázičského kondenzačného činidla.

Ďalej sa dajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) obsahujúce esterifikované alebo amidové karboxy skupiny zvyčajným spôsobom hydrolyzovať na zodpovedajúce karboxylové kyseliny, a prípadne zvyčajným spôsobom esterifikovať alebo amidovať zlúčeniny všeobecného vzorca (I) obsahujúce voľné karboxy skupiny.

Ďalej sa dá v získaných zlúčeninách všeobecného vzorca (I) kyanoskupina zvyčajným spôsobom previesť na karbamoylovú skupinu.

Získané soli sa dajú previesť na voľné zlúčeniny známym spôsobom, napríklad reakciou s bázou, ako je hydroxid alkalického kovu, uhličitán kovu alebo hydrogenuhlitan kovu, alebo iná uvedená báza tvoriaca soli, alebo s kyselinou, ako je minerálna kyselina, napríklad kyselina chlorovodíková alebo iná uvedená kyselina tvoriaca soli.

Získané soli sa dajú previesť na iné soli známym spôsobom, adičné soli s kyselinami napríklad reakciou s vhodnou soľou kovu, ako je sodná, báratá alebo strieborná soľ, inej kyseliny, vo vhodnom rozpúšťadle, v ktorom je anorganická soľ, ktorá sa vytvára, nerozpustná, a teda sa vylučuje z reakčnej rovnováhy, a bázičské soli uvoľnením voľnej kyseliny a novým prevedením na soľ.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) vrátane ich solí, sa dajú získať aj vo forme hydrátov alebo môžu obsahovať rozpúšťadlo použité na kryštalizáciu.

Vzhľadom na blízku podobnosť medzi novými zlúčeninami vo voľnej forme a vo forme ich solí sa tu rozumie, že akékoľvek odkazy na voľné zlúčeniny a ich soli zahŕňajú aj zodpovedajúce soli respektíve voľné zlúčeniny, ako je to vhodné a účelné.

Získané diastereomérické zmesi a zmesi racemátov sa dajú rozdeliť na čisté diastereomérické alebo racemáty známym spôsobom na základe fyzikálnochemických rozdielov medzi zložkami, napríklad chromatografickými postupmi a/alebo frakčnou kryštalizáciou.

Získané racemáty sa dajú ďalej rozštiepiť na optické antipódy pomocou známych postupov, napríklad prekryštalizovaním z opticky aktívneho rozpúšťadla, pomocou mikroorganizmov alebo reakciou získanej diastereomérické zmesi alebo racemátu s opticky aktívnou pomocnou zlúčeninou, napríklad, v závislosti od toho, aké kyslé, bázičské alebo funkčné modifikovateľné skupiny sú prítomné v zlúčeninách všeobecného vzorca (I), reakciou s opticky aktívnou kyselinou, bázou alebo opticky aktívnym alkoholom, pričom vznikne zmes diastereomérických solí alebo funkčných derivátov, ako sú estery, a ich rozdelením na diastereomérické, z ktorých sa požadovaný enantiomér dá uvoľniť vhodným bežným spôsobom. Bázami, kyselinami a alkoholmi vhodnými na tento účel sú napríklad opticky aktívne alkaloidové bázy, ako je strychnín, cinchonín alebo brucín, alebo D- alebo L-(1-fenyl)etylamin, 3-pipekolín, efedrín, amfetamín a podobné synteticky získateľné bázy, opticky aktívne karboxylové alebo sulfónové kyseliny, ako je kyselina chinová alebo kyselina D- alebo L-vínna, kyselina D- alebo L-di-*o*-toluylvínná, kyselina D- alebo L-jablčná, ky-

selina D- alebo L-mandľová alebo kyselina D- alebo L-gáforsulfónová, a opticky aktívne alkoholy, ako je borneol alebo D- alebo L-(1-fenyl)etanol.

Vynález sa týka aj tých foriem spôsobu, pri ktorých sa ako východiskový materiál použije zlúčenina získateľná ako medziprodukt v ľubovoľnom stupni spôsobu, a uskutočnia sa zvyšné stupne, alebo pri ktorých sa použije východiskový materiál vo forme soli alebo sa vytvára najmä pri reakčných podmienkach.

Vynález sa týka aj nových východiskových látok, ktoré sa vyvinuli špeciálne na prípravu zlúčenín podľa vynálezu, najmä východiskových látok, z ktorých sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) uvedené ako výhodné, spôsobu ich prípravy a ich použitia ako medziproduktov.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu, ktoré obsahujú zlúčeniny podľa vynálezu alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, sú určené na enterálne, ako je orálne, a aj rektálne, a parenterálne podanie teplokrvnému živočíchovi (alebo teplokrvným živočíchom), pričom tieto prostriedky obsahujú farmakologicky účinnú látku samotnú alebo spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom. Denná dávka účinnej látky závisí od veku a individuálneho stavu pacienta a od spôsobu podania.

Nové farmaceutické prostriedky obsahujú napríklad od približne 10 % do približne 80 %, výhodne od približne 20 % do približne 60 %, účinnej látky. Farmaceutickými prostriedkami podľa vynálezu na eneterálne alebo parenterálne podanie sú napríklad farmaceutické prostriedky v jednotkových dávkovacích formách, ako sú dražé, tablety, kapsuly alebo čapíky, a aj ampuly. Pripravujú sa známym spôsobom, napríklad pomocou bežných zmiešavacích, granuláčnych, dražirovacích, rozpúšťacích alebo lyofilizačných postupov. Napríklad farmaceutické prostriedky na orálne podanie sa dajú získať zmiešaním účinnej látky s tuhými nosičmi, prípadne granuláciou výslednej zmesi a spracovaním tejto zmesi alebo granúl, ak je to žiaduce alebo nutné, po pridaní vhodných pomocných látok, na tablety alebo jadrá dražé.

Vhodnými nosičmi sú najmä plnidlá, ako sú cukry, napríklad laktóza, sacharóza, manitol alebo sorbitol, celulózy prípravky a/alebo fosforečnany vápenaté, napríklad fosforečnan vápenatý alebo hydrogenfosforečnan vápenatý, a aj spájadlá, ako sú škrobové mazy na báze napríklad kukuričného, pšeničného, ryžového alebo zemiakového škrobu, želatína, tragant, metylcelulóza a/alebo polyvinylpyrrolidón, ak je to žiaduce napučiavadlá, ako sú uvedené škroby, a aj karboxymetylovaný škrob, priečne zosietený polyvinylpyrrolidón, agar, kyselina alginová alebo jej soli, ako je alginát sodný. Pomocnými látkami sú najmä činidlá zlepšujúce tok, látky upravujúce tok a lubrikačné činidlá, napríklad kyselina kremičitá, mastenec, kyselina stearová alebo jej soli, ako je stearát horečnatý alebo vápenatý, a/alebo polyetylén glykol. Jadrá dražé sa vybavujú vhodnými povlakmi, prípadne chrániacimi pred pôsobením žalúdočných štiav, pričom sa používajú okrem iného koncentrované roztoky cukrov, ktoré môžu prípadne obsahovať arabskú gumu, mastenec, polyvinylpyrrolidón, polyetylén glykol a/alebo oxid titaničitý, alebo obaľovacie roztoky vo vhodných organických rozpúšťadlách alebo zmesiach rozpúšťadiel, alebo na prípravu povlakov chrániacich pred pôsobením žalúdočných štiav, roztoky vhodných celulóзовých prípravkov, ako je ftalát acetylcelulózy alebo ftalát hydroxypropylmetylcelulózy. Do tabliet alebo povlakov dražé sa môžu pridávať farbivá alebo pigmenty, napríklad na identifikačné účely alebo na odlišenie rôznych dávok účinnej látky.

Inými farmaceutickými prostriedkami na orálne podanie sú zasúvacie kapsuly zo želatíny a aj mäkké uzatvorené kapsuly tvorené želatínou a plastifikátorom, ako je glycerol alebo sorbitol. Zasúvacie kapsuly môžu obsahovať účinnú látku vo forme granúl, napríklad v zmesi s plnidlami, ako je laktóza, spájadlami, ako sú škroby, a/alebo klznými látkami, ako je mastenec alebo stearát horečnatý, a prípadne so stabilizátormi. V mäkkých kapsulách je účinná látka výhodne rozpustená alebo suspendovaná vo vhodných kvapalinách, ako sú masťné oleje, parafínový olej alebo kvapalné polyetylén glykoly, pričom sa môžu pridávať aj stabilizátory.

Vhodnými farmaceutickými prostriedkami na rektálne podanie sú napríklad čapíky, ktoré sú tvorené zmesou účinnej látky so základným materiálom na čapíky. Vhodnými základnými materiálmi na čapíky sú napríklad prírodné alebo syntetické triglyceridy, parafínické uhľovodíky, polyetylén glykoly alebo vyššie alkanoly. Ďalej sa dajú použiť aj želatínové kapsuly na rektálne použitie, ktoré obsahujú kombináciu účinnej látky so základným materiálom. Vhodnými základnými materiálmi sú napríklad kvapalné triglyceridy, polyetylén glykoly alebo parafínické uhľovodíky.

Na parenterálne podanie sú vhodné najmä vodné roztoky účinnej látky vo forme rozpustnej vo vode, napríklad vo forme solí rozpustnej vo vode, a aj suspenzie účinnej látky, ako sú zodpovedajúce olejovité injekčné suspenzie, v ktorých sa môžu použiť vhodné lipofilné rozpúšťadlá alebo nosné látky, ako sú masťné oleje, napríklad sezamový olej, alebo syntetické estery masťných kyselín, napríklad etyleát, alebo triglyceridy, alebo vodné injekčné suspenzie, ktoré obsahujú látky zvyšujúce viskozitu, napríklad sodnú soľ karboxymetylcelulózy, sorbitol a/alebo dextrán, a prípadne aj stabilizátory.

Dávka účinnej látky závisí od druhu teplokrvného živočícha, jeho veku a individuálneho stavu a aj od spôsobu podania. V zvyčajných prípadoch sa približná denná dávka na orálne podanie pacientovi s hmotnosťou zhruba 75 kg odhaduje na približne 10 mg až približne 500 mg.

Vynález ilustrujú nasledovné príklady, ktorými sa však rozsah vynálezu v žiadnom smere neobmedzuje.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

N-Acetyl-*N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónová kyselina

400 mg (0,87 mmol) dimetylésteru *N*-acetyl-*N*-(7-bróm-2,3-di-metoxychinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminometylfosfónovej kyseliny sa v atmosfére dusíka rozpustí v 5 ml absolútneho dichlórmetánu a pri teplote miestnosti sa pridá 0,66 ml (5 mmol) trimetylsilylbromidu. Po 16 hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridá 5 ml etanolu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas ďalších 6 hodín. Nakoniec sa zmes odparí dosucha. Zvyšok sa vyberie etylacetátom, pridá sa hexán až do vzniku mierneho zákalu a zmes sa nechá stáť cez noc v chladničke. Zrazenina sa odfiltruje, vysuší sa vo vysokom vákuu a s cieľom ďalej ju prečistiť sa rozpustí v 10 ml vody s prídavkom zriedeného hydroxidu sodného pri pH 10. pH roztoku sa upraví 2M kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 1 a zmes sa nechá stáť cez noc v chladničke. Vytvorí sa bezfarebná zrazenina, ktorá sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 134 mg (0,33 mmol) zlúčeniny uvedenej v názve s teplotou topenia vyššou než 280 °C.

Výhodiskový materiál sa môže pripraviť napríklad nasledovne:

a) 5-Bróm-2,3-diaminotoluén

Roztok 15 g (64,9 mmol) 4-bróm-2-metyl-6-nitroanilínu v 300 ml etanolu sa v prítomnosti 1,5 g Raneyovho niklu hydrogenuje počas 4 hodín pri teplote asi 27 °C. Potom sa reakčná zmes prefiltruje a odparí. Zlúčenina uvedená v názve sa získa vo forme hnedého oleja.

¹H-NMR (250 MHz; deuterochloroform): hodnoty δ = 6,76, 6,73 (2d, 2H), 3,22 (s, 2NH₂), 2,14 (s, CH₃)

b) 7-Bróm-5-metyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalín-2,3-dión
13,05 g (64,9 mmol) 5-bróm-2,3-diaminotoluénu a 6,42 g (1,1 val) kyseliny šťaveľovej sa pri teplote varu pod spätným chladičom mieša počas 16 hodín v 2M kyseline chlorovodíkovej. Potom sa zmes ochladí, tuhá látka sa odfiltruje a premyje vodou. Zlúčenina uvedená v názve sa získa vo forme hnedej tuhej látky.

¹H-NMR (250 MHz; dimetylsulfoxid): hodnoty δ = 11,98, 11,32 (2s, 2NH), 7,13 (s, 2H), 2,33 (s, CH₃)

c) 7-Bróm-2,3-dichlór-5-metylchinoxalín

17 g (66,6 mmol) 7-bróm-5-metyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalín-2,3-diónu v 80 ml oxychloridu fosforečného sa mieša počas 5 hodín pri teplote varu pod spätným chladičom a potom počas 40 hodín pri teplote 20 °C. Zmes sa odparí a vysuší vo vysokom vákuu. K zvyšku sa opatrne pridá nasýtený roztok uhličitanu draselného, tuhá látka sa odfiltruje a premyje vodou. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme hnedej tuhej látky.

¹H-NMR (250 MHz; dimetylsulfoxid): hodnoty δ = 8,16, 7,99 (2d, 2H), 2,63 (s, CH₃)

d) 7-Bróm-5-metyl-2,3-dimetoxychinoxalín

2,97 g (129,5 mmol) sodíka sa rozpustí v 100 ml metanolu. Tento roztok sa pridá k 18,9 g (64,7 mmol) 7-bróm-5-metyl-2,3-dichlórchinoxalínu v 60 ml metanolu a zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 20 hodín. Potom sa zmes ochladí a pridá sa 15 ml vody. Tuhá látka sa odfiltruje a premyje sa metanolom a vodou. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme béžovej tuhej látky.

¹H-NMR (250 MHz; dimetylsulfoxid): hodnoty δ = 7,73, 7,58 (2d, 2H), 4,05, 4,03 (2s, 2 CH₃), 2,58 (s, CH₃)

e) 7-Bróm-5-brómmetyl-2,3-dimetoxychinoxalín

15 g (53 mmol) 7-bróm-5-metyl-2,3-dimetoxychinoxalínu, 9,9 g (1,05 val) *N*-brómsukcínimidu a 0,87 g (0,1 val) azoizobutyronitrilu sa rozpustí v 100 ml tetrachlórmetánu a zmes sa mieša počas 24 hodín pri teplote varu pod spätným chladičom. Tuhá látka sa odfiltruje a filtrát sa zriedi dichlórmetánom a potom sa premyje jedenkrát vodou a jedenkrát roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým a odparí. Zvyšok sa prekrystalizuje z etylacetátu a hexánu. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme svetlooranžových kryštálov.

¹H-NMR (250 MHz; deuterochloroform): hodnoty δ = 7,90, 7,68 (2d, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,20, 4,13 (2s, 2CH₃)

f) 5-Azidometyl-7-bróm-2,3-dimetoxychinoxalín

K 2,07 g (5,72 mmol) 7-bróm-5-brómmetyl-2,3-dimetoxychinoxalínu v 25 ml dimetylformamidu sa pri teplote 25 °C pridá 743 mg (2 val) azidu sodného. Po 3 hodinách sa zmes vyleje do vody, extrahuje sa dietyléterom, premyje sa vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťa do odparí.

¹H-NMR (250 MHz; deuterochloroform): hodnoty δ = 7,92, 7,58 (2d, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,18, 4,13 (2s, 2CH₃)

g) 5-Aminometyl-7-bróm-2,3-dimetoxychinoxalín

4,47 g (13,8 mmol) 5-azidometyl-7-bróm-2,3-dimetoxychinoxalínu sa rozpustí v 35 ml tetrahydrofuránu a pridá sa 3,98 g (1,1 val) trifenylofosfinu. Zmes sa mieša počas 4 hodín pri teplote 20 °C. Pridá sa 746 mg vody a zmes sa mieša počas ďalších 3 hodín. Tuhá látka sa odfiltruje a filtrát sa extrahuje etylacetátom a roztokom uhličitanu sodného. Organické fázy sa spoja, premyjú sa roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad síranom horečnatým a odparia. Zvyšok sa chromatograficky spracuje na silikagéli, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes etylacetátu a petroléru v pomere 1 : 1.

¹H-NMR (250 MHz; deuteriochloroform): hodnoty δ = 7,85, 7,53 (2d, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,12 (s, 2CH₃)

h) 1,3,5-Tri-*N*-(7-bróm-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)-1,3,5-triazinán

2,98 g (10 mmol) (7-bróm-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)-amínu sa za tepla rozpustí v 40 ml etanolu. Po ochladení na teplotu miestnosti sa prikvapá svetlozlý 37 % roztok formaldehydu vo vode. Po ukončení pridávania sa produkt vyzráža vo forme bezfarebnej zrazeniny. Po vysušení vo vysokom vákuu sa získa zlúčenina uvedená v názve vo forme bezfarebnej amorfnej kryštalickej hmoty.

¹H-NMR (300 MHz; deuteriochloroform): hodnoty δ = 7,83 (d, 2,3 Hz, 3H), 7,72 (d, 2,3 Hz, 3H), 4,24 (s, 6H), 4,13 (s, 9H), 4,04 (s, 9H), 3,69 (široký s, 6H)

Hmotnostná spektrometria (FAB - fast atom bombardment; ionizácia rýchlymi neutrónovými časticami): 930, 932

i) Dimetyléster *N*-(7-bróm-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)-aminometylfosfónovej kyseliny

V atmosfére dusíka sa pri teplote 0 °C mieša počas 90 minút 975 ml (10,64 mmol) dimetylfosfitu, 1,27 ml (9,19 mmol) trietylaminu a 1,47 ml (11,6 mmol) trimetylsilylchloridu v 200 ml chloroformu. Tento roztok sa počas 1 hodiny pri teplote 0 °C prikvapá k 3,0 g (3,22 mmol) 1,3,5-tri-*N*-(7-bróm-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)-1,3,5-triazinanu rozpusteného v 200 ml chloroformu. Po 16 hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa táto suspenzia vyleje do ľadovo studenej 0,1M kyseliny chlorovodíkovej vo vode a pridajú sa 3 diely éteru. Organická fáza sa dôkladne pretrepe s 0,1M kyselinou chlorovodíkovou. pH spojených vodných fáz sa upraví roztokom uhličitanu draselného na hodnotu 12 - 13 a zmes sa šesťkrát extrahuje dichlórmetánom. Po vysušení nad síranom sodným a odparení organickej fázy sa získa 3,65 g svetložlté sfarbených kryštálov zlúčeniny uvedenej v názve.

¹H-NMR (300 MHz; deuteriochloroform): hodnoty δ = 7,88 (d, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (d, 2,3 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 3,78 (d, 10 Hz, 6H), 2,95 (d, 13,1 Hz, 2H)

Hmotnostná spektrometria (ES⁺ - elektrospojová ionizácia): 420 (MH⁺)

j) Dimetyléster *N*-acetyl-*N*-(7-bróm-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)-aminometylfosfónovej kyseliny

K roztoku 420 mg (1 mmol) dimetylésteru kyseliny *N*-(7-bróm-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminometylfosfónovej v 15 ml tetrahydrofuránu ochladenému na teplotu 0 °C sa postupne pridá 0,18 ml (1,3 mmol) trietylaminu a 0,13 ml (1,1 mmol) acetylchloridu. Bezfarebná suspenzia sa mieša počas 16 hodín najskôr pri teplote 0 °C a potom pri teplote miestnosti a nakoniec sa odparí. Zvyšok sa vyberie dichlórmetánom a premyje sa 0,1M kyselinou chlorovodíkovou. Organická fáza sa vysuší nad síranom sodným, odparí sa a prečistí sa chromatografiou na silika-

géli, pričom sa ako elučné činidlo použije etylacetát. Po odparení a vysušení sa vyizoluje 400 mg (0,87 mmol) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebného oleja.

¹H-NMR (300 MHz; deuteriochloroform): hodnoty δ = 7,91 (d, 2,2 Hz, 0,7H), 7,89 (d, 2,3 Hz, 0,3H), 7,59 (d, 2,3 Hz, 0,3H), 7,32 (d, 2,2 Hz, 0,7H), 5,22 (s, 0,6H), 5,20 (s, 1,4H), 4,16 (s, 0,9H), 4,14 (s, 4,2H), 4,13 (s, 0,9H), 3,92 (s, 11,2 Hz, 1,4H), 3,82 (d, 10,8 Hz, 1,8H), 3,79 (d, 10,9 Hz, 4,2H), 3,78 (d, 14,2 Hz, 0,6H), 2,27 (s, 0,6H), 2,20 (s, 1,4H)

Hmotnostná spektrometria (ES⁺): 464, 462 (MH⁺)

Príklad 2

N-Acetyl-*N*-(7-chlór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-aminometylfosfónová kyselina

Zlúčenina uvedená v názve sa dá pripraviť analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 1. 5-Brómmetyl-7-chlór-2,3-dimetoxychinoxalín používaný pritom ako medziprodukt v stupni 1f), sa dá pripraviť napríklad nasledovne:

a) 7-Chlór-5-metyl-1,4-dihydrochinoxalín-2,3-dión

123 g (0,79 mol) 2,3-diamino-5-chlórtoluenu a 106,2 g (1,18 mol) kyseliny šťaveľovej sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom v 800 ml 4M kyseliny chlorovodíkovej počas 5 hodín. Reakčná zmes sa ochladí, zriedi sa vodou, odfiltruje sa na filtračnom lieviku a potom sa premyje vodou. Potom sa produkt rozmieša v horúcom etanole, odsaje sa na filtračnom lieviku a zvyšok na filtri sa vysuší vo vákuu pri teplote 60 °C. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme svetlosivých kryštálov s teplotou topenia vyššou než 250 °C.

b) 2,3,7-Trichlór-5-metylchinoxalín

155 g (0,74 mol) 7-chlór-5-metyl-1,4-dihydrochinoxalín-2,3-diónu a 321,8 g (1,55 mol) chloridu fosforečného sa mieša v 950 ml oxychloridu fosforečného pri teplote varu pod spätným chladičom počas 36 hodín. Oxychlorid fosforečný sa oddestiluje a zvyšok sa vyleje do 3 l ľadovej vody. Suspenzia, ktorá vznikne, sa premieša, odsaje sa na filtračnom lieviku a potom sa premyje vodou. Po vysušení zvyšku na filtri vo vákuu pri teplote 60 °C sa získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme hnedastých kryštálov, ktoré sa použijú bez ďalšieho čistenia.

c) 7-Chlór-2,3-dimetoxy-5-metylchinoxalín

30 g (0,121 mol) 2,3,7-trichlór-5-metylchinoxalínu sa pri teplote miestnosti v atmosfére argónu vnesie do 330 ml metanolu. Prikvapá sa 67,9 ml (0,364 mol) asi 5,4M roztoku metoxidu sodného v metanole a zmes sa mieša počas 4,5 hodiny pri teplote varu pod spätným chladičom. Po ochladení na teplotu 0 °C sa suspenzia odsaje na filtračnom lieviku, zvyšok na filtri sa premyje metanolom a vysuší sa vo vákuu pri teplote 60 °C. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme hnedastých kryštálov s teplotou topenia 94 - 96 °C.

d) 5-Brómmetyl-7-chlór-2,3-dimetoxychinoxalín

10,0 g (41,9 mmol) 7-chlór-2,3-dimetoxy-5-metylchinoxalínu sa pri teplote miestnosti v atmosfére argónu vnesie do 160 ml chlórbenzénu. Pridá sa 8,6 g (48,2 mmol) *N*-brómsukcínimidu a 0,69 g (4,2 mmol) azoizobutyronitrilu a zmes sa mieša počas 18 hodín pri teplote 80 °C. Po ochladení reakčnej zmesi na teplotu miestnosti sa oddestiluje chlórbenzén, k zvyšku sa pridá dietyléter a vzniknutá suspenzia sa odsaje na filtračnom lieviku. Filtrát sa odparí a zvyšok sa prekryštalizuje z *n*-hexánu, čím sa získa zlúče-

na uvedená v názve vo forme bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 114 – 116 °C.

Príklad 3

N-Acetyl-*N*-(7-fluór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)aminometylfosfónová kyselina

Zlúčenina uvedená v názve sa dá pripraviť analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 1. 5-Aminometyl-7-fluór-2,3-dimetoxychinoxalín, používaný pritom ako medziprodukt v stupni 1g), sa dá pripraviť napríklad nasledovne:

a) 2,3-Diamino-5-fluórtoluén

25 g (0,147 mol) 4-fluór-2-metyl-6-nitroanilínu v 250 ml tetrahydrofuránu sa v prítomnosti 8 g Raneyovho niklu hydrogenuje počas 2 hodín pri teplote asi 34 °C. Potom sa reakčná zmes prefiltruje a odparí. Zlúčenina uvedená v názve sa získa vo forme hnedého oleja.

¹H-NMR (200 MHz; deuteriochloroform): hodnoty δ = 6,32 - 6,38 (m, 2H), 3,25 (s, 2NH₂), 2,1 (s, CH₃)

b) 7-Fluór-5-metyl-1,2,3,4-dihydrochinoxalín-2,3-dión

20 g (0,118 mol) 2,3-diamino-5-fluórtoluénu a 15,8 g (0,176 mol) kyseliny šťaveľovej v 4M kyseline chlorovodíkovej sa mieša pri teplote varu pod spätným chladičom počas 16 hodín. Potom sa zmes ochladí, zriedi sa vodou, odsaje sa na filtračnom lieviku a premyje sa vodou. Zlúčenina uvedená v názve sa získa vo forme béžových kryštálov s teplotou topenia vyššou než 300 °C.

c) 2,3-Dichlór-7-fluór-5-metylchinoxalín

25 g (0,129 mol) 7-fluór-5-metyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalín-2,3-diónu sa vnesie do 170 ml oxychloridu fosforečného. Pridá sa 56,3 g (0,27 mol) chloridu fosforečného a zmes sa mieša počas 16 hodín pri teplote varu pod spätným chladičom. Nadbytočný oxychlorid fosforečný sa z reakčnej zmesi oddestiluje. Tmavohnedý zvyšok sa ochladí a vyleje sa do 1 l vody. Suspenzia sa odsaje na filtračnom lieviku, premyje sa veľkým množstvom vody a zvyšok na filtru sa vysuší vo vákuu pri teplote 60 °C. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme hnedých kryštálov s teplotou topenia 116 – 120 °C.

d) 7-Fluór-5-metyl-2,3-dimetoxychinoxalín

14 g (60,6 mmol) 2,3-dichlór-7-fluór-5-metylchinoxalínu sa vnesie do 165 ml metanolu. Prikvapká sa asi 5,4M roztok metoxidu sodného v metanole. Zmes sa zohreje na teplotu varu pod spätným chladičom a mieša sa počas 18 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 0 °C, suspenzia sa odsaje na filtračnom lieviku, premyje sa studeným metanolom a filtračný koláč sa vysuší vo vákuu pri teplote 60 °C. Surový produkt sa prekryštalizuje z hexánu. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 107 – 109 °C.

e) 5-Brómmetyl-2,3-dimetoxi-7-fluórchinoxalín

8,4 g (37,8 mmol) 2,3-dimetoxi-7-fluór-5-metylchinoxalínu 7,4 g (41,6 mmol) *N*-brómsukcinimidu a 0,63 g (0,38 mmol) azoizobutyronitrilu sa vnesie do 140 ml tetrachlórmetánu a zmes sa mieša počas 6 hodín pri teplote varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa ochladí, odparí sa a zvyšok sa vyberie dietyléterom. Suspenzia sa prefiltruje a materský lúh sa znova odparí. Zvyšný surový produkt sa prekryštalizuje z hexánu. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 122 – 125 °C.

f) 5-Azidometyl-2,3-dimetoxi-7-fluórchinoxalín

K 4,0 g (13,3 mmol) 5-brómmetyl-2,3-dimetoxi-7-fluórchinoxalínu v 50 ml dimetylformamidu sa pri teplote miestnosti pridá 1,73 g (26,6 mmol) azidu sodného a zmes sa mieša počas 5 hodín. Reakčná zmes sa vyleje do vody, extrahuje sa dietyléterom a premyje sa vodou a roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom sodným, odsaje sa na filtračnom lieviku a odparí sa. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 75 – 78 °C.

g) 5-Aminometyl-2,3-dimetoxi-7-fluórchinoxalín

3,5 g (13,3 mmol) 5-azidometyl-2,3-dimetoxi-7-fluórchinoxalínu v 35 ml tetrahydrofuránu sa v prítomnosti 1,75 g Raneyovho niklu hydrogenuje asi počas 19 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa prefiltruje a odparí. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme žltkastých kryštálov.

¹H-NMR (300 MHz; dimetylsulfoxid): hodnoty δ = 7,3 - 7,5 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,02 (s, 6H)

Príklad 4

Hydrobromid *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl- α -(etylaminometyl)fosfónovej kyseliny

160 mg dimetylésteru kyseliny *N*-(7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylaminometyl)fosfónovej sa rozpustí v 8 ml dichlórmetánu a mieša sa s 0,19 ml (4 val) trimetylbrómsilánu pri teplote miestnosti počas 1 hodiny. Rozpúšťadlo a nadbytok reakčného činidla sa odparia. Zvyšok sa krátko presuší vo vysokom vákuu, rozpustí sa v 5 ml asi 33 % roztoku bromovodíka v kyseline octovej a mieša sa počas 18 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zriedi dietyléterom, tuhá látka sa odfiltruje, premyje sa dietyléterom a vysuší. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme béžovej tuhej látky, topiaca sa za rozkladu pri teplote 191 °C.

Výhodiskový materiál sa dá pripraviť napríklad nasledovne:

a1) 5-Brómmetyl-2,3-dimetoxychinoxalín

Zlúčenina uvedená v názve sa dá pripraviť z 5-metyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalínu analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1c), 1d) a 1e).

b1) 5-Brómmetyl-7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalín

25 ml kyseliny sírovej sa ochladí na teplotu 0 °C a potom sa pridá 9,5 g (33,35 mmol) 5-brómmetyl-2,3-dimetoxychinoxalínu. Po ďalších 10 minútach sa pridá 3,39 ml (1 val) izopropylnitrátu a zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote 0 °C. Zmes sa vyleje na ľad, tuhá látka sa odfiltruje a premyje sa vodou. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme béžovej tuhej látky.

¹H-NMR (250 MHz; perdeuterodimetylsulfoxid): hodnoty δ = 8,62, 8,40 (2d, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,27, 4,19 (2s, 2CH₃)

c1) 5-[di(*tert*-Butyloxykarbonyl)amino]metyl-7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalín

10 g (30,5 mmol) 5-brómmetyl-7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalínu sa rozpustí v 50 ml dimetylformamidu. Pridá sa 7,3 g (1,1 val) di-*tert*-butyliminodikarboxylátu a 14,9 g (1,5 val) uhličitanu cézneho a reakčná zmes sa zohrieva počas 10 hodín na teplotu 50 °C. Potom sa zmes ochladí na teplotu miestnosti a extrahuje sa vodou a etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušia nad síranom horečnatým a odparia sa. Zlúčenina uvedená v názve vo forme žltého oleja sa získa po stĺpcovej chromatografii, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes hexánu a etylacetátu v pomere 9 : 1.

¹H-NMR (250 MHz; deuterochloroform): hodnoty δ = 8,55, 8,08 (2d, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,18, 4,16 (2s, 2CH₃), 1,47 (s, 2-*tert*-butyl)

d1) 5-Aminometyl-7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalín

13,8 g (29,7 mmol) 5-[di(*tert*-butoxykarbonyl)amino]metyl-7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalínu sa mieša v 60 ml kyseliny trifluóroctovej počas 8 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa odparí pri zníženom tlaku a červený olej sa dôkladne premieša počas 1 hodiny pri teplote 0 °C s 1N uhlíčitom draselným. Žlté kryštály sa odfiltrujú, premyjú sa 100 ml vody a 100 ml zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 1 a vysušia sa.

¹H-NMR (250 MHz; deuterochloroform): hodnoty δ = 8,57, 8,29 (2d, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,20, 4,18 (2d, 2CH₃)

e1) Dimetyléster *N*-(7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovej kyseliny

500 mg (1,9 mmol) 5-aminometyl-7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalínu, 834 mg (3,7 val) síranu horečnatého, 335 mg (1,3 val) uhlíčitom draselného a 0,214 ml (2 val) acetaldehydu sa mieša v 15 ml dichlórmetánu počas 7 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Roztok 0,32 ml (1,2 val) trietylaminu, 0,182 ml dimetylfosfitu a 0,36 ml (1,5 val) trimetylchlórsilánu v 10 ml dichlórmetánu sa mieša počas 14 hodín. K reakčnej zmesi sa pridá voda a organická fáza sa oddelí. Vodná fáza sa dvakrát extrahuje dichlórmetánom a spojené organické fázy sa vysušia nad síranom horečnatým. Zlúčenina uvedená v názve sa získava po odparení rozpúšťadla vo forme žltej živice.

¹H-NMR (250 MHz; deuterochloroform): hodnoty δ = 8,58, 8,34 (2d, 2H), 4,42, 4,34 (2d, 2H), 4,22, 4,19 (2d, 2CH₃), 3,82, 3,80 (2d, 2CH₃), 3,04 (m, 1H), 1,38 (dd, CH₃)

Dimetyléster *N*-(7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovej kyseliny sa dá alternatívne pripraviť aj nasledovne:

a2) 2,3-Dimetoxychinoxalin-5-karbaldehyd

K roztoku 3,7 g (163 mmol) sodíka v 700 ml metanolu sa pridá 17 ml 2-nitropropánu. Po 5 minútovom miešaní sa pridá 35,5 g (125,4 mmol) tuhého 5-brómmetyl-2,3-dimetoxychinoxalínu. Zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 1 hodiny, čím sa získava homogénny roztok. Po ochladení sa roztok odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa vyberie etylacetátom a 1M kyselinou chlorovodíkovou, fázy sa rozdelia a organická fáza sa premyje vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a odparí sa. Kryštalizáciou z etylacetátu sa vyzoluje zlúčenina uvedená v názve vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 137 – 140 °C. Chromatografia na tenkej vrstve (zmes etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 3): R_f = 0,45

b2) 2,3-Dimetoxy-7-nitrochinoxalín-5-karbaldehyd

K roztoku 22 g (100,8 mmol) 5-brómmetyl-2,3-dimetoxychinoxalínu v 88 ml kyseliny trifluóroctovej ochladenému na teplotu 0 °C sa postupne pridá 44 ml 100 % kyseliny dusičnej, 44 ml 97 % kyseliny sírovej a 44 ml anhydridu kyseliny trifluóroctovej. Teplota zmesi sa udržiava počas 2 hodín pri 0 °C a potom sa zmes opatrne vyleje na zmes 4M hydroxidu sodného a ľadu tak, aby teplota neprekročila 20 °C. Zmes sa extrahuje etylacetátom, organická fáza sa premyje 1M hydroxidom sodným, vodou a roztokom chloridu sodného a vysuší sa nad síranom sodným. Kryštalizáciou surového produktu sa získava 18,8 g zlúčeniny

uvedenej v názve vo forme svetložltých kryštálov s teplotou topenia 147 – 149 °C.

Chromatografia na tenkej vrstve (silikagél; zmes etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 3): R_f = 0,25

c2) Dimetyléster *N*-(7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovej kyseliny

150 mg (0,569 mmol) 2,3-dimetoxy-7-nitrochinoxalín-5-karbaldehydu, 90 mg (1,04 val) dimetylésteru kyseliny α -aminoetylfosfónovej a 500 mg (7,3 val) síranu horečnatého sa rozpustí v 5 ml dimetylsulfoxidu a zmes sa mieša počas 24 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa prefiltruje, filtrát sa odparí a zvyšok sa rozpustí v 5 ml metanolu. Pridá sa 0,027 ml (1 val) kyseliny octovej, 78 mg (2 val) octanu sodného a 36 mg (1,2 val) kyanoborohydridu sodného a zmes sa mieša počas 48 hodín pri teplote miestnosti. K reakčnej zmesi sa pridá 1M kyselina chlorovodíková, zmes sa mieša počas 30 minút a potom sa premyje dietyléterom. Vodná fáza sa zalkalizuje 2M roztokom hydroxidu sodného a extrahuje sa etylacetátom. Spojené etylacetátové fázy sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad síranom horečnatým a odparia sa. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme žltej živice.

f) Dimetyléster *N*-(7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylamo)etylfosfónovej kyseliny

300 mg (0,75 mmol) dimetylésteru kyseliny *N*-(7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovej, 0,482 ml (8 val) etyljodidu a 1,4 ml (11 val) diizopropyletylamínu sa mieša v 10 ml acetonitrilu počas 24 hodín pri teplote 70 °C. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa rozmieša v dietyléri. Tuhá látka sa odfiltruje, premyje sa dietyléterom a filtrát sa odparí. Zlúčenina uvedená v názve sa získava vo forme hnedastého oleja.

¹H-NMR (250 MHz; deuterochloroform): hodnoty δ = 8,63, 8,54 (2d, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,19, 4,17 (2s, 2CH₃), 3,882, 3,73 (2d, 2CH₃), 3,27 (m, 1H), 2,9, 2,7 (2m, 2H), 1,39 (dd, CH₃), 1,13 (t, CH₃)

Priklad 5

N-Acetyl-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminoetylfosfónová kyselina

Zlúčenina uvedená v názve sa dá pripraviť analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1 a 4 s tým rozdielom, že sa vychádza z dimetylésteru kyseliny *N*-(7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)aminoetylfosfónovej. Teplota topenia produktu je 248 °C.

Priklad 6

(*R*)-*N*-(7-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylamo)etylfosfónová kyselina

4,24 g (9,9 mmol) dimetylésteru kyseliny (*R*)-*N*-(7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylamo)etylfosfónovej sa mieša v 80 ml 6M kyseliny chlorovodíkovej počas 19 hodín. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa rozmieša s vodou. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme tuhej látky, ktorá sa topí za rozkladu pri teplote 218 °C.

Výhodiskový materiál sa dá pripraviť napríklad nasledovne:

a) Dimetyléster (*R*)-*N*-(7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovej kyseliny

5,14 g (19,5 mmol) 7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalin-5-karbaldehydu, 3,59 g (1,2 val) dimetylésteru *L*-fosfoalanínu a 18,8 g (8 val) síranu horečnatého sa mieša v 80 ml dimetylsulfoxidu počas 3 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa prefiltruje a odparí. Zvyšok sa rozpustí v

100 ml metanolu a pridá sa 1,12 ml (1 val) kyseliny octovej, 3,2 g (2 val) octanu sodného a 1,71 g (1,4 val) kyanoborohydridu sodného. Reakčná zmes sa mieša počas 18 hodín pri teplote miestnosti, pridá sa 1M kyselina chlorovodíková a zmes sa extrahuje dietyléterom. Vodná fáza sa zalkalizuje 4M hydroxidom sodným a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušia nad síranom horečnatým a odparia sa. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme hnedého oleja.

Hmotnostná spektrometria (ES+) 801 (2M + 1), 401 (M + 1), 291

b) Dimetyléster (R)-*N*-(7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylamo)etylfosfónovej kyseliny

3,4 g (8,5 mmol) dimetylésteru kyseliny (R)-*N*-(7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovej, 8,9 ml (7,5 val) etyljodidu a 20,9 ml (14,5 val) Hünirovej bázy sa zmieša v 18 ml acetonitrilu a zmes sa mieša počas 18 hodín pri teplote 55 °C. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa rozmieša s etylacetátom. Vyzrážaná tuhá látka sa odfiltruje a premyje sa etylacetátom. Zlúčenina uvedená v názve sa získa vo forme žltej živice po odparení filtrátu a spracovaní stĺpcovou chromatografiou, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes etylacetátu a metanolu v pomere 95 : 5.

¹H-NMR (250 MHz; deuteriochloroform): hodnoty δ v ppm = 8,60, 8,52 (2m, 2H), 4,33 (široký s, 2H), 4,17, 4,16 (2s, 2CH₃), 3,83, 3,73 (2d, 2CH₃O), 3,23 (dq, 1H), 2,88, 2,70 (2m, 2H), 1,38 (dd, CH₃), 1,11 (t, CH₃)

Príklad 7

(S)-*N*-(7-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylamo)etylfosfónová kyselina

Zlúčenina uvedená v názve sa dá pripraviť analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 6. Produkt sa topí za rozkladu pri teplote 219 °C.

Príklad 8

Hydrochlorid (R)-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa dá pripraviť analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 6, ale bez usku-točnenia stupňa b). Produkt sa topí za rozkladu pri teplote 218 °C.

Príklad 9

Hydrochlorid (S)-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa dá pripraviť analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 6, ale bez usku-točnenia stupňa b). Produkt sa topí za rozkladu pri teplote 218 °C.

Príklad 10

(R)-*N*-(7-Bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovej kyselina

Zlúčenina uvedená v názve sa dá pripraviť analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 6, ale bez usku-točnenia stupňa b), pričom sa ako východiskový materiál použije 5-brómmetyl-7-bróm-2,3-dimetoxychinoxalín. Produkt sa topí za rozkladu pri teplote 272 °C.

Príklad 11

(S)-*N*-(7-Bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónová kyselina

Zlúčenina uvedená v názve sa dá pripraviť analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 6, ale bez usku-

točnenia stupňa b), pričom sa ako východiskový materiál použije 5-brómmetyl-7-bróm-2,3-dimetoxychinoxalín. Produkt sa topí za rozkladu pri teplote 278 °C.

Príklad 12

Analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 3 a 4, sa dajú ďalej pripraviť:

hydrobromid kyseliny *N*-(7-chlór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(metylamo)etylfosfónovej, hydrobromid kyseliny *N*-(7-fluór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylamo)etylfosfónovej, hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(metylamo)etylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 191 °C), kyselina *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónová (topí sa za rozkladu pri teplote 272 °C), hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylamo)metylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 280 – 285 °C), a kyselina *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(metylamo)metylfosfónová (topí sa za rozkladu pri teplote vyššej než 286 °C).

Príklad 13

Hydrobromid *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- β -aminopropylfosfónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa dá pripraviť z dimetylésteru kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitrochinoxalin-5-ylmetyl)- β -aminopropylfosfónovej analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 2. Surový produkt sa potom prekryštalizuje z dimetylformamidu s prídavkom etanolu a dietyléteru. Produkt sa topí za rozkladu pri teplote 282 °C.

Východiskový materiál sa dá pripraviť napríklad nasledovne:

Dimetyléster *N*-(2,3-dioxo-7-nitrochinoxalin-5-ylmetyl)- β -aminopropylfosfónovej kyseliny

200 mg (0,757 mmol) 5-aminometyl-7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalínu, 547 mg (4,5 val) síranu horečnatého a 163 mg (1,3 val) dimetyl-2-oxopropylfosfónátu sa mieša v 8 ml dichlórmetánu počas 20 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa pridajú 4 ml metanolu, 0,095 ml kyseliny octovej a 52 mg (1,1 val) kyanoborohydridu sodného a zmes sa mieša počas 4 hodín. Nakoniec sa reakčná zmes prefiltruje a filtrát sa extrahuje vodou a roztokom chloridu sodného. Organické fázy sa zmiešajú, vysušia sa nad síranom horečnatým a odparia. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme hnedého oleja.

Príklad 14

Hydrobromid *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-aminofenylfosfónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa dá pripraviť z dietylésteru kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-aminofenylfosfónovej analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 4. Produkt sa topí za rozkladu pri teplote 191 °C.

Východiskový materiál sa dá pripraviť napríklad nasledovne:

Dietyléster *N*-(2,3-dioxo-7-nitrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-aminofenylfosfónovej kyseliny

190 mg (0,579 mmol) 5-brómmetyl-7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalínu, 159 mg (1,2 val) dietylésteru kyseliny 2-aminofenylfosfónovej a 0,2 ml (2 val) diizopropyletylamínu sa mieša v 8 ml acetonitrilu počas 20 hodín pri teplote varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa extrahuje vodou a etylacetátom. Spojené orga-

nické fázy sa premývajú roztokom chloridu sodného, vysušia nad síranom horečnatým a odparia sa. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme žltej tuhej látky.

¹H-NMR (250 MHz; deuterochloroform): hodnoty δ = 8,57, 8,29 (2d, 2H), 4,48, 7,25, 6,67, 6,51 (4m, 4H), 4,93 (s, 2H), 4,24, 4,28 (2s, 2CH₃), 4,10 (m, 2CH₃), 1,32 (m, 2CH₃)

Príklad 15

Analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1 až 4, 13 a 14, sa dajú ďalej pripraviť:

kyselina *N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -aminobenzylfosfónová (teplota topenia vyššia než 310 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino-3-metylbutylfosfónovej (teplota topenia 254 – 256 °C),

kyselina *N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -aminoizobutylfosfónová (teplota topenia 249 – 251 °C),

kyselina *N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino- β -benzyloxyetylfosfónová (teplota topenia vyššia než 280 °C; hmotnostná spektrometria (ES⁺): 484, 482 (M-1)),

kyselina *N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -aminopropylfosfónová (teplota topenia 264 – 266 °C),

hydrochlorid dietylésteru kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)-4-aminobenzylfosfónovej (hmotnostná spektrometria (ES⁺): 461 (M-H)-),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino(3-hydroxybenzyl)fosfónovej (teplota topenia vyššia než 280 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino(izopropyl)fosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 212 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)-4-aminobenzylfosfónovej (chromatografia na tenkej vrstve (zmes *tert*-butylmetyl-éteru, metanolu a kyseliny octovej v pomere 80 : 18 : 2): R_f = 0,27),

kyselina *trans*-2-[*N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)amino]cyklopropylfosfónová,

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -metyl-amino(izopropyl)fosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 212 °C),

hydrobromid kyseliny *trans*-2-[*N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)amino]cyklopropylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote vyššej než 320 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino(3,4,5-trimetoxybenzyl)fosfónovej (teplota topenia 265 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -aminocyklohexylmetylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 255 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino-*n*-butylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 230 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino-3-metylbutylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 220 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -aminobenzylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 205 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino(3-tienyl)metylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 205 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino(4-metoxycarbonylbenzyl)fosfónovej (teplota topenia 270 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino(4-karboxybenzyl)fosfónovej (teplota topenia vyššia než 280 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino(3-nitrobenzyl)fosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 205 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino(2-hydroxy-3-metoxycarbonyl)fosfónovej (teplota topenia vyššia než 330 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(7-chlór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)-2-aminofenylfosfónovej (teplota topenia vyššia než 250 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino-2-pyrollylmetylfosfónovej (teplota topenia vyššia než 320 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino(3-metylsulfanylpropyl)fosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 252 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -amino(2-hydroxy-3-metylpropyl)fosfónovej (teplota topenia vyššia než 256 °C),

hydrobromid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)-2-aminofenylfosfónovej,

kyselina *N*-(7-chlór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -aminoetylfosfónová (teplota topenia vyššia než 270 °C; hmotnostná spektrometria (ES⁺): 332 (M-1), 250, 207), a

kyselina *N*-(7-fluór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)- α -aminoetylfosfónová (teplota topenia vyššia než 250 °C; ¹H-NMR (250 MHz, deutériumoxid): hodnoty δ v ppm = 7,1 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 1,47 (m, 3H)).

Príklad 16

Hydrobromid *P*-benzyl-*N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-yl-metyl)aminometylfosfínovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z dietylésteru kyseliny *P*-benzyl-*N*-(2,3-dimetoxy-7-nitrochinoxalin-5-yl-metyl)-aminometylfosfínovej tak, ako sa opisuje v príklade 1. Produkt sa topí za rozkladu pri teplote 196 °C.

Východiskový materiál sa dá pripraviť napríklad nasledovne:

a) Etyléster *P*-benzyl-*N*-(2,3-dimetoxy-7-nitrochinoxalin-5-yl-metyl)aminometylfosfínovej kyseliny

300 mg (1,136 mmol) 5-aminometyl-7-nitro-2,3-dimetoxychinoxalínu, 0,13 ml (2 val) acetaldehydu, 683 mg (5 val) síranu horečnatého a 204 mg (1,3 val) uhličitánu draselného sa mieša v 8 ml dichlórmetánu počas 2 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa prefiltruje a k filtrátu sa pridá 0,205 ml (1,3 val) trietylaminu, 0,215 ml (1,5 val) trimetylchlórsilánu a 209 mg (1 val) etylesteru kyseliny *P*-benzylfosfínovej. Reakčná zmes sa mieša počas 18 hodín a potom sa extrahuje vodou a dichlórmetánom. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým a odparia sa. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme žltej živice.

Hmotnostná spektrometria (ES⁺): 353, 357 (M+1)⁺

Príklad 17

Analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1 a 16, sa dajú ďalej pripraviť:

kyselina P-metyl-*N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfínová (topí sa za rozkladu pri teplote 226 °C),
 kyselina P-benzyl-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfínová, a
 kyselina P-metyl-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfínová.

Príklad 18

N-(7-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-4-fosfonobutyramid

Zlúčenina uvedená v názve sa dá pripraviť z *N*-(2,3-dimetoxy-7-nitrochinoxalin-5-ylmetyl)-4-(dimetylfosfono)butyramidu tak, ako sa opisuje v príklade 4. Produkt sa topí za rozkladu pri teplote 220 – 240 °C.

Východiskový materiál sa dá pripraviť napríklad nasledovne:

a) *N*-(2,3-Dimetoxy-7-nitrochinoxalin-5-ylmetyl)-4-(dimetylfosfono)butyramid

K roztoku 150 mg (0,568 mmol) 5-aminometyl-2,3-dimetoxy-7-nitrochinoxalínu a 165 mg (0,738 mmol) kyseliny 4-(dimetylfosfono)maslovej v 3 ml dichlórmetánu sa pri teplote miestnosti pridá 163 mg (0,851 mmol) *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylkarbodiimid-hydrochloridu a zmes sa mieša počas 30 hodín. Potom sa zmes zriedi dichlórmetánom, premyje sa 0,2M kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného, odparí sa na rotačnej odparke a zvyšok sa vysuší vo vysokom vákuu. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme žltej živice.

Príklad 19

Analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 18, sa dajú ďalej pripraviť:

N-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-fosfonoacetamid (topí sa za rozkladu pri teplote 280 – 283 °C),

N-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-3-fosfonopropenamid (topí sa za rozkladu pri teplote 240 – 260 °C), a

N-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-fosfonoindán-2-karboxamid (topí sa za rozkladu pri teplote 280 – 290 °C).

Príklad 20

Hydrobromid *N*-benzyl-*N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónovej kyseliny

0,7 g (1,4 mmol) dietylésteru kyseliny *N*-benzyl-*N*-(2,3-dimetoxy-7-nitrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminometylfosfónovej a 1,1 ml trimetylsilylbromidu sa mieša v 7 ml dichlórmetánu počas 16 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 7 ml etanolu a zmes sa mieša počas ďalších 24 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa odparí, zvyšok sa rozpustí v 7 ml kyseliny octovej, pridá sa 7 ml 33 % bromovodíka v kyseline octovej a zmes sa mieša počas 4 hodín pri teplote miestnosti. Po pridaní 60 ml dietylésteru sa vytvorí suspenzia, ktorá sa odsaje na filtračnom lieviku. Filtračný koláč sa premyje dietyléterom a vysuší sa pri teplote 60 °C vo vákuu. Nakoniec sa kryštály rozmiešajú v etylacetáte a znova sa odfiltrujú. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme sivastých kryštálov, topiacich sa za rozkladu pri teplote 238 – 240 °C.

Východiskový materiál sa dá pripraviť napríklad nasledovne:

a) Dietyléster *N*-benzyl-*N*-(2,3-dimetoxy-7-nitrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónovej kyseliny

1,0 g (3,05 mmol) 5-brómmetyl-2,3-dimetoxy-7-nitrochinoxalínu, 1,1 g (3,66 mmol) hydrochloridu dietylésteru kyseliny benzylaminometánfosfónovej a 1,9 ml (10,98 mmol) *N*-etyl-diizopropylaminu v 10 ml dimetylformamidu sa mieša v atmosfére argónu počas asi 18 hodín pri teplote miestnosti a ďalšie 3 hodiny pri teplote 80 °C. Po pridaní etylacetátu sa zmes extrahuje vodou a roztokom chloridu sodného, vodné fázy sa premyjú etylacetátom, organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom sodným, odsajú na filtračnom lieviku a odparia. Odparok sa prečistí chromatograficky na silikagéli, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes hexánu a etylacetátu v pomere 1 : 1. Získa sa 0,71 g (46 %) dietylésteru kyseliny *N*-benzyl-*N*-(2,3-dimetoxy-7-nitrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminometylfosfónovej.

Príklad 21

Analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 20, sa pripraví aj nasledovné zlúčeniny:

kyselina *N*-benzyl-*N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónová,
 kyselina *N*-benzyl-*N*-(7-chlór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónová (topí sa za rozkladu pri teplote 245 – 248 °C), a
 kyselina *N*-benzyl-*N*-(7-fluór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónová.

Príklad 22

N-Benzyl-*N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetánfosfónová kyselina

Zlúčenina uvedená v názve, ktorá sa topí za rozkladu pri teplote 254 – 257 °C, sa dá pripraviť analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 1, pričom sa vychádza z 5-brómmetyl-2,3-dimetoxy-7-nitrochinoxalínu a dietylésteru kyseliny 2-benzylaminoetánfosfónovej.

Príklad 23

N-(2,3-Dioxo-7-fluór-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónová kyselina

Zlúčenina uvedená v názve sa dá pripraviť solvolýzou dimetylésteru kyseliny *N*-(2,3-dimetoxy-7-fluórchinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovej analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 1. Východiskový materiál, dimetyléster kyseliny *N*-(2,3-dimetoxy-7-fluórchinoxalin-5-

-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovej, sa dá pripraviť analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 4e1).

¹H-NMR (300 MHz; deuterochloroform): hodnoty δ = 7,2 - 7,4 (2H), 4,2 - 4,4 (2H), 4,12 (s, 6H), 3,75 (6H), 3,0 (m, 1H), 1,28 - 1,45 (m, 3H)

Príklad 24

Analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1 až 23, sa pripraví aj nasledovné zlúčeniny:

hydrochlorid kyseliny (R)-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-8-aminopropylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 293 °C),
 hydrochlorid kyseliny (S)-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-8-aminopropylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 295 °C),
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminopropylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 235 °C),
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(tetrahydropyran-4-yl)fosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 310 °C),

dihydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(piperidin-4-yl)fosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 251 °C),
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(furan-2-ylmetyl)fosfónovej,
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(2-metoxetyl)fosfónovej,
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-2-cyklohexyletylfosfónovej,
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- β -aminoizopropylfosfónovej,
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-aminocyklohexylfosfónovej,
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-2-metylpropylfosfónovej,
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-aminobutylfosfónovej,
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-aminoheptylfosfónovej (hmotnostná spektrometria (FB⁺): 415 (M + 1)),
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-3-fenyloxypropylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 234 °C),
 kyselina *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-etylaminetylfosfónová (topí sa za rozkladu pri teplote 286 °C),
 kyselina *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-benzylaminoetylfosfónová (topí sa za rozkladu pri teplote 225 °C),
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-2-(*p*-tolyl)etylfosfónovej,
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-2-(2-metoxifynyl)etylfosfónovej,
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-2-(4-fluórfenyl)etylfosfónovej,
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-2-fenyletylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 258 °C),
 hydrochlorid kyseliny *P*-metyl-*N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-2-fenyletylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 258 °C),
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-1-fenyletylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 262 °C),
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-1-(furan-2-yl)etylfosfónovej,
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-1-(4-fluórfenyl)etylfosfónovej,
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-1-(4-metoxifynyl)etylfosfónovej,
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-1-(3-metoxifynyl)etylfosfónovej,
 hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-1-(2-chlórfenyl)etylfosfónovej,

hydrochlorid kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-1-(4-tolyl)etylfosfónovej,
 kyselina *N*-benzyl-*N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónová,
 kyselina {1-[(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)amino]cyklopropyl}fosfónová (topí sa za rozkladu pri teplote 295 °C),
 kyselina *N*-benzyl-*N*-(7-chlór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónová, a
 kyselina *N*-benzyl-*N*-(2,3-dioxo-7-fluór-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónová.

Príklad 25

Analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1 až 23, pričom sa vychádza zo 7-kyano-5-metyl-2,3-dimetoxychinoxalínu, sa dajú pripraviť aj nasledovné zlúčeniny:

kyselina *N*-(7-kyano-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónová (teplota topenia vyššia než 270 °C; ¹H-NMR (250 MHz; dimetylsulfoxid): hodnoty δ v ppm = 7,62, 7,47 (2m, 2H), 4,50, 4,40 (2d, 2H), 3,22 (m, 1H), 1,36 (q, CH₃)), a
 hydrochlorid kyseliny *N*-(7-kyano-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovej (teplota topenia vyššia než 270 °C; hmotnostná spektrometria (ES⁺): 353 (M + 1)).

Východiskový materiál sa dá získať napríklad nasledovne:

a) 7-Kyano-5-metyl-2,3-dimetoxychinoxalín

Roztok 7 g (24,72 mmol) 7-bróm-5-metyl-2,3-dimetoxychinoxalínu (z príkladu 1d), 1,74 g (14,83 mmol) kyaniidu zinočnatého a 1,1 g (0,9 mmol) tetrakis(trifenyfosfin)paládia (0) sa rozpustí v 100 ml dimetylformidu, odplyní sa a uloží sa do atmosféry dusíka. Potom sa zmes zohrieva počas 16 hodín na teplotu 80° C. Po ochladení sa k reakčnej zmesi pridá 2M kyselina chlorovodíková a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad síranom sodným a odparia. Zvyšok sa spracuje na silikagéli, pričom sa použije gradientová elúcia zmesou etylacetátu a hexánu v pomere 9 : 1 až 1 : 1. Teplota topenia produktu je 179 - 180° C (zo zmesi etylacetátu a hexánu).

¹H-NMR (250 MHz; deuterochloroform): hodnoty δ = 7,94 (d, J = 3, 1H), 7,51 (d, J = 3, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 2,64 (s, 3H)

Hmotnostná spektrometria (ES⁺): 230

Príklad 26

Analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1 až 23, pričom sa vychádza zo 7-trifluórmetyl-5-metyl-1,4-dihydrochinoxalín-2,3-diónu, sa dajú pripraviť aj nasledovné zlúčeniny:

kyselina (R)-*N*-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónová ($[\alpha]_D^{20}$ = -19,6° (c = 1 v metanole)),
 kyselina (S)-*N*-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónová ($[\alpha]_D^{20}$ = -17,7° (c = 1 v metanole)),
 kyselina (R)-*N*-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylamin)etylfosfónová ($[\alpha]_D^{20}$ = + 74° (c = 0,1 vo vode; teplota topenia vyššia než 270 °C)),

kyselina *N*-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- β -(etylaminio)etylfosfónová (topí sa za rozkladu pri teplote 230 °C),
 kyselina (S)-*N*-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylaminio)etylfosfónová ($[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$ ($c = 0,1$ vo vode; teplota topenia vyššia než 270 °C; hmotnostná spektrometria (ES⁺): 394 (M - 1)),
 hydrochlorid kyseliny (R)-*N*-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- β -aminopropylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 282 °C),
 hydrochlorid kyseliny (S)-*N*-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- β -aminopropylfosfónovej (topí sa za rozkladu pri teplote 281 °C),
 kyselina *N*-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónová (topí sa za rozkladu pri teplote 321 – 323 °C).

Východiskový materiál sa dá pripraviť napríklad nasledovne:

a) Etylster *N*-(2-metyl-4-trifluórmetylfenyl)oxámovej kyseliny

Roztok 37,5 g (214 mmol) 2-metyl-4-trifluórmetylanilínu (DE 2 750 170 A1) a 44,7 ml (321 mmol) trietylaminu v 750 ml etylacetátu sa v ľadovom kúpeli ochladí na teplotu + 3 °C. Pomaly sa prikvapká 26,2 ml (235,5 mmol) etyloxalylchloridu tak, aby teplota nevystúpila na viac ako + 10 °C. Potom sa zmes mieša ešte počas 2 hodín. K zmesi sa pridá voda, premyje sa 10 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a odparí. Kryštalizáciou surového produktu sa získa 52,75 g zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 120 – 121 °C (zo zmesi etylacetátu a hexánu).

¹H-NMR (300 MHz; deuteriochloroform): hodnoty $\delta = 8,98$ (široký s, 1H), 8,29 (d, J = 8, 1H), 7,53 (d, J = 8, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,45 (q, J = 7, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,64 (t, J = 7, 3H)

b) Etylster *N*-(2-metyl-6-nitro-4-trifluórmetylfenyl)oxámovej kyseliny

K ľadovo studenému roztoku 32,6 g (118,56 mmol) etylesteru kyseliny *N*-(2-metyl-4-trifluórmetylfenyl)oxámovej v koncentrovanej kyseline sírovej sa po malých častiach pridá 14,4 g (142,3 mmol) dusičnanu sodného. Po 1,5 hodinovom miešaní pri teplote 0 °C sa zmes opatrne vyleje na 900 g ľadu. Biela suspenzia sa extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a odparí sa na rotačnej odparke pri zníženom tlaku. Kryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa 35,5 g zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 118 – 120 °C.

¹H-NMR (200 MHz; deuteriochloroform): hodnoty $\delta = 9,94$ (široký s, NH), 8,17 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,45 (q, J = 7, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7, 1H)

c) 7-Trifluórmetyl-5-metyl-1,4-dihydrochinoxalin-2,3-diól

355 ml 15 % roztoku chloridu titanitého vo vodnej kyseline chlorovodíkovej sa pri teplote 0 °C v atmosfére dusíka rozpustí v 850 ml vody a 850 ml acetónu. Pomaly sa prikvapká roztok 35,5 g (110,8 mmol) etylesteru kyseliny *N*-(2-metyl-6-nitro-4-trifluórmetylfenyl)oxámovej v 1,7 l acetónu. Vzniknutý fialový roztok sa mieša počas 16 hodín pri teplote 0 °C. Potom sa pridá toľko 15 % roztoku chloridu titanitého vo vodnej kyseline chlorovodíkovej, aby sa pomocou ¹H-NMR analýzy nezistila prítomnosť žiadneho eduktu. Reakčná zmes sa odsaje na filtračnom lieviku. Surový produkt sa premyje zriedenou kyselinou chlorovodi-

kovou a vodou. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme bielej tuhej látky.

Hmotnostná spektrometria (ES⁺): 245 (M + H)⁺

¹H-NMR (200 MHz; perdeuterodimetylsulfoxid): hodnoty $\delta = 12,1$ (s, NH), 11,5 (s, NH), 7,30 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 2,40 (s, 3H)

Príklad 27

Tablety, z ktorých každá obsahuje 50 mg kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino-(izopropyl)fosfónovej alebo jej soli, napríklad hydrobromidu, sa dajú pripraviť nasledovne:

Zloženie (na 10 000 tabliet):

účinná látka	500,0 g
laktóza	500,0 g
zemiakový škrob	352,0 g
želatína	8,0 g
mastenec	60,0 g
stearát horečnatý	10,0 g
vysoko dispergovaný oxid kremičitý	20,0 g
etanol	q.s.

Účinná látka sa zmieša s laktózou a 292 g zemiakového škrobu, zmes sa navlhčí etanolickým roztokom želatíny a granuluje sa cez sito. Po vysušení sa primieša zvyšok zemiakového škrobu, stearát horečnatý, mastenec a oxid kremičitý a zo zmesi sa vylisujú tablety, z ktorých každá váži 145 mg a obsahuje 50,0 mg účinnej látky. Ak je to žiaduce, môžu sa tablety opatrit zárezmi na delenie s cieľom presnejšie upraviť dávku.

Príklad 28

Sterilne prefiltrovaný vodný roztok želatíny s 20 % cyklodextrínov ako solubilizátora obsahujúci 3 mg kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino-(izopropyl)fosfónovej alebo jej soli, napríklad hydrobromidu ako účinnej látky, sa zmieša za zohrievania a v aseptických podmienkach so sterilným roztokom želatíny obsahujúcim fenol ako konzervačné činidlo tak, že 1,0 ml roztoku má nasledovné zloženie:

účinná látka	3,0 mg
želatína	150,0 mg
fenol	4,7 mg
destilovaná voda s 20 % cyklodextrínov ako solubilizátorom	1,0 ml

Príklad 29

Na prípravu sterilnej suchej látky pre injekciu obsahujúcej 5 mg kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino-(izopropyl)fosfónovej alebo jej soli, napríklad hydrobromidu, sa 5 mg jednej zo zlúčenín všeobecného vzorca (I) uvedených v predošlých príkladoch ako účinnej látky rozpustí v 1 ml vodného roztoku obsahujúceho 20 mg manitolu a 20 % cyklodextrínov ako stabilizátora. Roztok sa sterilne prefiltruje a v aseptických podmienkach sa vnesie do ampulky s objemom 2 ml, hlboko sa zmrazi a lyofilizuje. Pred použitím sa lyofilizát rozpustí v 1 ml destilovanej vody alebo v 1 ml fyziologického roztoku chloridu sodného. Tento roztok sa aplikuje intramuskulárne alebo intravenózne. Táto formulácia sa dá aplikovať aj pomocou dvojkomorových striekačiek na jedno použitie.

Príklad 30

10 000 filmom potiahnutých tabliet, z ktorých každá obsahuje 100 mg kyseliny *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-*a*-amino(izopropyl)fosfónovej alebo jej soli, napríklad hydrobromidu, sa dá pripraviť nasledovne:

účinná látka	1 000 g
kukurličný škrob	680 g
koloidná kyselina kremičitá	200 g
stearát horečnatý	20 g
kyselina stearová	50 g
sodná soľ karboxymetylovaného škrobu	250 g
voda	q.s.

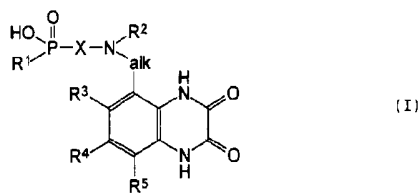
Zmes jednej zo zlúčenín všeobecného vzorca (I) uvedených v predošlých príkladoch ako účinnej látky, 50 g kukuričného škrobu a koloidnej kyseliny kremičitej sa spracuje na vlhkú hmotu, pričom sa použije škrobový maz pripravený z 250 g kukuričného škrobu a 2,2 kg demineralizovanej vody. Táto vlhká hmota sa pretlačí sitom s veľkosťou otvorov 3 mm a suší sa vo fluidnej sušičke pri teplote 45 °C počas 30 minút. Suché granuly sa prelisujú sitom s veľkosťou otvorov 1 mm, zmiešajú sa so zmesou 330 g kukuričného škrobu, stearátu horečnatého, kyseliny stearovej a sodnej soli karboxymetylovaného škrobu vopred preosiatou sitom s veľkosťou otvorov 1 mm, a z výslednej zmesi sa vyhlisujú mierne vyklenuté tablety.

Príklad 31

Analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 27 až 30, sa dajú ďalej pripraviť farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú inú zlúčeninu podľa ľubovoľného z príkladov 1 až 26.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované aminoalkánfosfónové kyseliny všeobecného vzorca (I)



v ktorom

R¹ predstavuje hydroxyskupinu alebo alifatický, aralifatický alebo aromatický zvyšok,

X znamená dvojvázbový alifatický, cykloalifatický, cyklo-alifaticko-alifatický, aralifatický, heteroarylalifatický alebo aromatický zvyšok,

R² predstavuje atóm vodíka alebo alifatický alebo aralifatický zvyšok,

alk znamená alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, a

symboly R³, R⁴ a R⁵ nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm halogénu, trifluórmetyllovú skupinu, kyanoskupinu alebo nitroskupinu,

s tým, že

a) R⁴ predstavuje inú skupinu než nitroskupinu, ak X znamená metylénovú, 3-hydroxybenzylidénovú, 3-metoxymetylidenovú, 3-pyridylmetylénovú, etylénovú, oxoetylénovú, etylidénovú, 1,3-propylénovú, 1,3-(1-karboxy)propylénovú, cyklopropylénovú alebo 1,4-butylénovú skupinu, R¹ predstavuje hydroxyskupinu, alk znamená metylénovú skupinu a symboly R², R³ a R⁵ predstavujú vždy atóm vodíka, alebo ak X znamená metylénovú skupinu, R¹ znamená metyllovú alebo benzyllovú skupinu, alk predstavuje metylénovú skupinu a symboly R², R³ a R⁵ predstavujú vždy atóm vodíka, alebo ak X znamená butylénovú skupinu, R¹ predstavuje hydroxyskupinu, alk znamená metylénovú skupinu, R² predstavuje metyllovú skupinu a symboly R³ a R⁵ znamenajú vždy atóm vodíka, a

b) R⁴ predstavuje iný zvyšok než atóm brómu, ak X znamená metylénovú alebo etylidénovú skupinu, R¹ predstavuje hydroxyskupinu, alk znamená metylénovú skupinu a symboly R², R³ a R⁵ predstavujú vždy atóm vodíka, a ich soli.

2. Substituované aminoalkánfosfónové kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých

R¹ predstavuje hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fenyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, naftylalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenylovú skupinu alebo naftyllovú skupinu,

X znamená alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, oxoalkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, oxoalkenylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, polyhalogénalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, karboxyalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, hydroxyalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej aj alkylidénovej časti, alkyltioalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej aj alkylidénovej časti, troj- až šesťčlennú cykloalkylénovú skupinu, troj- až šesťčlennú cykloalkylidénovú skupinu, benzocykloalkenylidénovú skupinu s 3 až 6 členmi v cykloalkenylidénovej časti, cykloalkylalkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a s 3 až 6 členmi v cykloalkylovej časti, cykloalkylalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti a s 3 až 6 členmi v cykloalkylovej časti, fenyalkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenyloxyalkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenyloxyalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, pyrolylalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, furylalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, tienylalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, pyridylalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, fenylénovú skupinu alebo naftylénovú skupinu,

R² predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fenyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo naftylalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,

pričom kruhový systém uvedených cykloalkylénových a cykloalkylidénových skupín, cykloalkylénových, cykloalkylidénových alebo cykloalkenylidénových skupín, vždy prípadne s prikondenzovaným benzénovým jadrom, a cykloalkylalkylidénových s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, cykloalkylalkylidénových s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, fenyalkylénových s 1 až 4 a-

tómami uhlíka v alkylénovej časti, feny(oxo)alkylénových s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej časti, fenyalkylidénových s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, furylalkylidénových s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, tienylalkylidénových s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, pyridylalkylidénových s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, fenylenových, naftylénových, fenyalkylových s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a naftylalkylových skupín s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti môže byť substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, fenyloxykupinou, hydroxykupinou, halogénom, trifluórmetylovou skupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v oboch alkylových častiach, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karbamoylovou skupinou a/alebo kyanoskupinou,

alk znamená alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, a

symboly R^3 , R^4 a R^5 nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, kyanoskupinu alebo nitroskupinu, a ich soli.

3. Substituované aminoalkánfosfónové kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých R^1 predstavuje hydroxykupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová alebo butylová skupina, fenyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, ako je benzylová skupina, alebo fenylovú skupinu, X znamená priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylénová alebo 1,2-etylénová skupina, priamu alebo rozvetvenú alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je 1,1-etylénová skupina, oxoalkylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, najmä ako je 1-oxoetylénová alebo 1-oxopropylénová skupina, oxoalkenylénovú skupinu s 3 až 4 atómami uhlíka, ako je 1-oxoprop-2-enylénová alebo 1-oxobut-2-enylénová skupina, priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä ako je metylénová skupina, 1,1-etylénová, 1,1- alebo 2,2-propylidénová alebo 1,1-butyldénová skupina, polyhalogénalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä ako je 2,2,2-trifluóretylidénová skupina, karboxyalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je karboxymetylénová skupina, hydroxyalkylidénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, ako je 3-hydroxypropylidénová alebo 4-hydroxybutylidénová skupina, troj- až šesťčlennú cyklolakylénovú skupinu, ako je cyklopropylidénová alebo 1,2-cyklohexylénová skupina, troj- až šesťčlennú cykloalkylidénovú skupinu, ako je cyklopropylidénová alebo cyklohexylidénová skupina, benzocykloalkenylidénovú skupinu s 3 až 6 členmi v cykloalkenylidénovej časti, ako je indán-2,2-ylidénová skupina, nesubstituovanú alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová skupina, alkoxykupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metoxykupina, fenyloxykupinou, hydroxykupinou, halogénom s atómovým číslom 35 vrátane, ako je fluór, chlór alebo bróm, trifluórmetylovou skupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, ako je dimetylaminoskupina, alkanoylaminoskupinou s 1 až 7 atómami uhlíka, ako je acetylaminoskupina, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ako je metoxykarbonylová skupina alebo etoxykarbonylová skupina, karbamoylovou skupinou a/alebo kyanoskupinou substituovanú fe-

nyl(oxo)alkylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej časti, ako je 1-oxo-2-fenyletylénová skupina, alebo fenyalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je benzyldénová skupina, pyrolylalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je pyrolylmetylénová skupina, furylalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je furylmetylénová skupina, tienylalkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylidénovej časti, ako je tienylmetylénová skupina, alebo fenylenovú skupinu,

R^2 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová alebo butylová skupina, alebo nesubstituovanú alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová skupina, alkoxykupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metoxykupina, hydroxykupinou, halogénom s atómovým číslom až 35 vrátane, ako je fluór, chlór alebo bróm, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ako je metoxykarbonylová skupina, karbamoylovou skupinou a/alebo kyanoskupinou substituovanú fenyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, ako je benzylová skupina, alk znamená alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylénová alebo 1,1-etylénová skupina, a symboly R^3 , R^4 a R^5 nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová alebo etylová skupina, atóm halogénu s atómovým číslom do 35 vrátane, ako je atóm chlóru alebo brómu, trifluórmetylovú skupinu, kyanoskupinu alebo nitroskupinu, a ich soli.

4. Substituované aminoalkánfosfónové kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých R^1 predstavuje hydroxykupinu, X znamená priamu alebo rozvetvenú alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylénová, etylidénová, etylénová, 1,1- alebo 2,2-propylidénová alebo 1,1-butyldénová skupina, priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je etylénová, 1,2- alebo 1,3-propylénová alebo 1,4- alebo 1,2-butylenová skupina, oxoalkylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, ako je 1-oxoetylénová alebo 1-oxopropylénová skupina, troj- až šesťčlennú cykloalkylénovú skupinu, ako je cyklopropylénová alebo 1,2-cyklohexylénová skupina alebo troj- až šesťčlennú cykloalkylidénovú skupinu, ako je cyklopropylidénová alebo cyklohexylidénová skupina,

R^2 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová alebo butylová skupina, alk znamená alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je 1,1-etylénová skupina, a symboly R^3 , R^4 a R^5 nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová alebo etylová skupina, atóm halogénu s atómovým číslom do 35 vrátane, ako je atóm chlóru alebo brómu, trifluórmetylovú skupinu, kyanoskupinu alebo nitroskupinu, a ich soli.

5. Substituované aminoalkánfosfónové kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých R^1 predstavuje hydroxykupinu, X znamená priamu alebo rozvetvenú alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylénová, etylidénová, etylénová, 1,1- alebo 2,2-propylidénová alebo 1,1-butyldénová skupina, priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je etylénová, 1,2- ale-

bo 1,3-propylénová alebo 1,4- alebo 1,2-butylenová skupina, troj- až šesťčlennú cykloalkylénovú skupinu, ako je cyklopropylénová alebo 1,2-cyklohexylénová skupina alebo troj- až šesťčlennú cykloalkylidénovú skupinu, ako je cyklopropylidénová alebo cyklohexylidénová skupina, R^2 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová alebo butylová skupina, alk znamená alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylénová skupina, R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová alebo etylová skupina, atóm halogénu s atómovým číslom do 35 vrátane, ako je atóm chlóru alebo brómu, trifluórmetylovú skupinu, kyanoskupinu alebo nitroskupinu, a symboly R^3 a R^5 znamenajú vždy atóm vodíka, a ich soli.

6. Substituovaná aminoalkánfosfónová kyselina podľa nároku 1, vybraná zo súboru zahŕňajúceho *N*-acetyl-*N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónovú kyselinu, *N*-acetyl-*N*-(7-chlór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónovú kyselinu, *N*-acetyl-*N*-(7-fluór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylamo)etylfosfónovú kyselinu, *N*-acetyl-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminoetylfosfónovú kyselinu, (*R*)-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylamo)etylfosfónovú kyselinu, (*S*)-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylamo)etylfosfónovú kyselinu, (*R*)-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovú kyselinu, (*S*)-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovú kyselinu, (*R*)-*N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovú kyselinu, (*S*)-*N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovú kyselinu, *N*-(7-chlór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(metylamo)etylfosfónovú kyselinu, *N*-(7-fluór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylamo)etylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(metylamo)etylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etylamo)metylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(metylamo)metylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- β -aminopropylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-aminofenylfosfónovú kyselinu, *N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminobenzylfosfónovú kyselinu, *N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino-3-metylbutylfosfónovú kyselinu, *N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino- β -benzyloxyetylfosfónovú kyselinu, *N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoizobutylfosfónovú kyselinu,

N-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminopropylfosfónovú kyselinu, dietylster *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-4-aminobenzylfosfónovej kyseliny, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(3-hydroxybenzyl)fosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(izopropyl)fosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-4-aminobenzylfosfónovú kyselinu, *trans*-2-[*N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)amino]cyklopropylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -metylamo(izopropyl)fosfónovú kyselinu, *trans*-2-[*N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)amino]cyklopropylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(3,4,5-trimetoxybenzyl)fosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminocyklohexylmetylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino-*n*-butylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino-3-metylbutylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminobenzylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(3-tienyl)metylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(4-metoxykarbonylbenzyl)fosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(4-karboxybenzyl)fosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(3-nitrobenzyl)fosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(2-hydroxy-3-metoxybenzyl)fosfónovú kyselinu, *N*-(7-chlór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-aminofenylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino-2-pyrollylmetylfosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(3-metylsulfanylpropyl)fosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(2-hydroxy-3-metylpropyl)fosfónovú kyselinu, *N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-aminofenylfosfónovú kyselinu, *N*-(7-chlór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovú kyselinu, *N*-(7-fluór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovú kyselinu, *P*-benzyl-*N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónovú kyselinu, *P*-metyl-*N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovú kyselinu, *P*-benzyl-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometánfosfónovú kyselinu, *P*-metyl-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometánfosfónovú kyselinu, *N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-4-fosfonobutyramid, *N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-fosfonoacetamid, *N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-3-fosfonopropenamid,

N-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-fosfonoindán-2-karboxamid,
N-benzyl-*N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónovú kyselinu,
N-benzyl-*N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónovú kyselinu,
N-benzyl-*N*-(7-chlór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónovú kyselinu,
N-benzyl-*N*-(2,3-dioxo-7-fluór-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónovú kyselinu,
N-benzyl-*N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetánfosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-fluór-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetylfosfónovú kyselinu,
(R)-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- β -aminopropylfosfónovú kyselinu,
(S)-*N*-(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- β -aminopropylfosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminopropylfosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(tetrahydropyran-4-yl)fosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(piperidin-4-yl)fosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(furan-2-ylmetyl)fosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -amino(2-metoxetyl)fosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-2-cyklohexylmetyl)fosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- β -aminoizopropylfosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-aminocyklohexylfosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-2-metylpropylfosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-aminobutylfosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-aminoheptylfosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-3-fenylpropylfosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-etylaminometylfosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-benzylaminometylfosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-2-(*p*-tolyl)etyl)fosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-2-(2-metoxyl)etyl)fosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-2-(4-fluórfenyl)etyl)fosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-2-fenyletyl)fosfónovú kyselinu,
P-metyl-*N*-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-2-fenyletyl)fosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-1-fenyletyl)fosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-1-(furan-2-yl)etyl)fosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-1-(4-fluórfenyl)etyl)fosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-1-(4-metoxyl)etyl)fosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-1-(3-metoxyl)etyl)fosfónovú kyselinu,

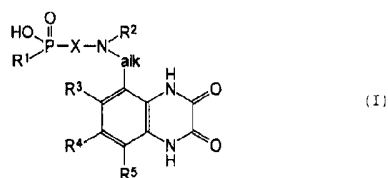
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-1-(2-chlór)etyl)fosfónovú kyselinu,
N-(2,3-dioxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)-2-amino-1-(4-tolyl)etyl)fosfónovú kyselinu,
{1-[(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)amino]cyklopropyl}fosfónovú kyselinu,
N-benzyl-*N*-(7-bróm-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetyl)fosfónovú kyselinu,
N-benzyl-*N*-(7-chlór-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetyl)fosfónovú kyselinu,
N-benzyl-*N*-(2,3-dioxo-7-fluór-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetyl)fosfónovú kyselinu,
N-(7-kyano-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetyl)fosfónovú kyselinu,
N-(7-kyano-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetyl)fosfónovú kyselinu,
(R)-*N*-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetyl)fosfónovú kyselinu,
(S)-*N*-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -aminoetyl)fosfónovú kyselinu,
(R)-*N*-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etyl)amino)etyl)fosfónovú kyselinu,
N-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- β -(etyl)amino)etyl)fosfónovú kyselinu,
(S)-*N*-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- α -(etyl)amino)etyl)fosfónovú kyselinu,
(R)-*N*-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- β -aminopropyl)fosfónovú kyselinu,
(S)-*N*-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)- β -aminopropyl)fosfónovú kyselinu,
N-(7-trifluórmetyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-5-ylmetyl)aminometylfosfónovú kyselinu,
a ich soli.

7. Substituovaná aminoalkánfosfónová kyselina podľa ľubovoľného z nárokov 1 až 6 vo voľnej forme alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli na použitie na terapeutické ošetrenie tela človeka alebo zvieratá.

8. Substituovaná aminoalkánfosfónová kyselina podľa ľubovoľného z nárokov 1 až 6 na použitie na liečenie patologických stavov, ktoré reagujú na blokovanie receptorov excitčných aminokyselín.

9. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje okrem zvyčajných farmaceutických nosných a pomocných látok substituovanú aminoalkánfosfónovú kyselinu podľa ľubovoľného z nárokov 1 až 7 alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ.

10. Spôsob prípravy substituovaných aminoalkánfosfónových kyselín všeobecného vzorca (I)



v ktorom

R^1 predstavuje hydroxyskupinu alebo alifatický, aralifatický alebo aromatický zvyšok,

X znamená dvojvázbový alifatický, cykloalifatický, cykloalifaticko-alifatický, aralifatický, heteroarylalifatický alebo aromatický zvyšok,

R^2 predstavuje atóm vodíka alebo alifatický alebo aralifatický zvyšok,

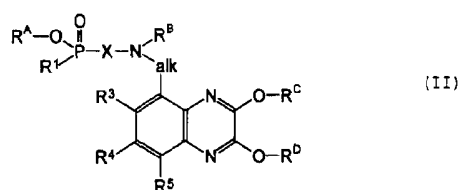
alk znamená alkylidénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, a

symboly R^3 , R^4 a R^5 nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkyllovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, kyanoskupinu alebo nitroskupinu, s tým, že

a1) R^4 predstavuje inú skupinu než nitroskupinu, ak X znamená metylénovú, 3-hydroxybenzylidénovú, 3-metoxibenzylidénovú, 3-pyridylmetylénovú, etylénovú, oxoetylénovú, etylidénovú, 1,3-propylénovú, 1,3-(1-karboxy)propylénovú, cyklopropylénovú alebo 1,4-butylénovú skupinu, R^1 predstavuje hydroxyskupinu, alk znamená metylénovú skupinu a symboly R^2 , R^3 a R^5 predstavujú vždy atóm vodíka, alebo ak X znamená metylénovú skupinu, R^1 znamená metylovú alebo benzylovú skupinu, alk predstavuje metylénovú skupinu a symboly R^2 , R^3 a R^5 predstavujú vždy atóm vodíka, alebo ak X znamená butylénovú skupinu, R^1 predstavuje hydroxyskupinu, alk znamená metylénovú skupinu, R^2 predstavuje metylovú skupinu a symboly R^3 a R^5 znamenajú vždy atóm vodíka, a

b1) R^4 predstavuje iný zvyšok než atóm brómu, ak X znamená metylénovú alebo etylidénovú skupinu, R^1 predstavuje hydroxyskupinu, alk znamená metylénovú skupinu a symboly R^2 , R^3 a R^5 predstavujú vždy atóm vodíka, a ich solí,

v y z n a ě u j ú c i s a t ý m, že sa zo zlúčeniny všeobecného vzorca (II)



v ktorom R^A predstavuje atóm vodíka alebo ochrannú skupinu hydroxyskupiny, R^B znamená skupinu R^2 alebo ochrannú skupinu aminoskupiny, zvyšky R^C a R^D predstavujú rovnaké alebo rozdielne ochranné skupiny hydroxyskupín a symboly R^1 , X, R^2 , alk, R^3 , R^4 a R^5 majú uvedené významy, odštiepia ochranné skupiny hydroxyskupín R^C a R^D ako aj prípadne prítomná ochranná skupina hydroxyskupiny R^A a prípadne prítomná ochranná skupina aminoskupiny R^B ,

a ak je to žiaduce, prevedie sa získaná substituovaná aminoalkánfosfónová kyselina na inú substituovanú aminoalkánfosfónovú kyselinu všeobecného vzorca (I), zmes izomérov získateľná týmto spôsobom sa rozdelí na jej zložky a oddelí sa výhodný izomér a/alebo sa voľná substituovaná aminoalkánfosfónová kyselina získateľná týmto spôsobom prevedie na soľ alebo sa soľ získateľná týmto spôsobom prevedie na zodpovedajúcu voľnú substituovanú aminoalkánfosfónovú kyselinu.

11. Použitie substituovanej aminoalkánfosfónovej kyseliny podľa ľubovoľného z nárokov 1 až 6 na prípravu liečiva na liečenie patologických stavov, ktoré reagujú na blokovanie receptorov excitačných aminokyselín.

Koniec dokumentu