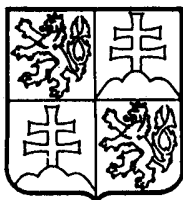


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00687-91.L

(13) A3

5(51) C 07 D 241/44,
A 61 K 31/407

(22) 15.03.91

(32) 16.03.90

(31) 90/0697

(33) DK

(40) 19.02.92

(71) Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, DK

(72) Jorgensen Anker Steen, Kobenhavn, DK
Stidsen Carsten Enggaard, Bagsvaerd, DK
Faarup Peter, Vaerloese, DK
Gronvald Frederik Christian, Vedhaek, DK

(54) Nové 1-karboxalkylchinoxalin-2,3/1H, 4H/dionové
sloučeniny, způsob jejich přípravy a jejich
použití

(57) Nové 1-karboxalkylchinolin-2,3/1H, 4H/dionové
sloučeniny nebo jejich tautomerní formy obecného
vzorce I, kde znamená R vodík, C₁₋₆alkyl
rozvětvený nebo nerozvětvený nebo aralkyl, n celé
číslo 0 až 5, R₄ vodík nebo hydroxyl, R₅, R₆, R₇
a R₈ na sobě nezávisle vodík, nitroskupinu,
halogen, alkoxyskupinu, aryloxyskupinu,
aralkoxyskupinu, C₁₋₆alkyl s přímým nebo s
rozvětveným řetězcem nebo aryl, R₉ vodík, nižší
alkyl nebo aryl a R₁₀ vodík nebo alkyl, jsou
užitečné při ošetřování neurologických a
psychiatrických onemocnění.

PRIL -	PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	ÚŘAD	15. III 91	70687-91C 11944
-----------	--------------------------	------	------------	--------------------

Nové 1-karboxalkylchinoxalin-2,3/1H,4H/dionové sloučeniny, způsob jejich přípravy a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká terapeuticky účinných 1-karboxalkylchinoxalin-2,3/1H,4H/dionových sloučenin nebo jejich tautomerních forem, způsobu jejich přípravy a farmaceutických prostředků, které je obsahují a použití těchto sloučenin.

Dosevační stav techniky

Za užitečný přístup k ošetřování neurologických a psychiatrických onemocnění se považuje interakce s glutamovou kyselinou navozenou neurotransmisí. Tak známé antagonisty excitačních aminokyselin vykazují potentní antiepileptické vlastnosti a působí svalové uvolnění /A. Jones a kol., Neurosci. Lett. 53, str. 321, 1985/.

Zjistilo se, že akumulace extracelulárních excitačních a neurotoxických aminokyselin, následovaná hyperstimulací neuronů může být vysvětlením pro neuronální degenerace zjišťované u neurologických onemocnění, jako je Huntingtonova nemoc, Parkinsonova nemoc, epilepsie, senilní demence a mentální deficiencie a pro motorické charakteristiky po mozkové ischemii, anoxii a hypoglykémii /E.G. McGeer a kol., Nature, 263, str. 517 a R. Simon a kol., Science, 226, str. 850, 1984/.

Excitátorové aminokyseliny vyvíjejí svoji působnost prostřednictvím specifických receptorů umístěných postsynapticky nebo presynapticky. Takové receptory se v současné době zpravidla dělí na tři skupiny na základě elektrofysiologických a neurochemických poznatků: 1/ kviskvalátové receptory, 2/ kainátové receptory a 3/ NMDA /N-methyl-D-aspartátové/ receptory. Kyselina L-glutamová a kyselina asparagová pravděpodobně aktivují všechny shora uvedené typy receptorů excitačních aminokyselin a možné ještě další jiné typy.

Nejnověji se zjistilo, že glycin je schopen zvyšovat odezvu indukovanou NMDA receptorovým agonistem v kultivovaných neuronech /J.W. Johnson a kol., Nature 325, str. 529, 1987/. Na rozdíl ke glycinem aktivované chloridové konduktanci v míšních neuronech je tato odezva insenzitivní kestrychninu /D.W. Bonhaus a kol., European J. Pharmacol. 142, str. 489, 1987/.

O glycinu se soudí, že potenciuje NMDA působení v důsledku vysokého afinitního vázání /H. Kishimoto a kol., J. Neurochem. 37, 1015, 1981/ na allosterickou modulatorovou polohu, která je v komplexu NMDA receptor/ionofor /T. Honoré a kol., European J. Pharmacol. 172, str. 239, 1989/. D-serin a D-alanin vyvíjejí silnou agonistovou účinnost na tuto polohu /J.B. Monahan a kol., J. Neurochem. 53, str. 370, 1989/, přičemž 1-amino-cyklopropankarboxylát /P. Skolnick a kol., Life Sci. 45, str. 1647, 1989, V. Nadler a kol., European J. Pharmacol. 157, str. 115, 1988, R. Trullas a kol., Pharmacol. Biochem. Behav., 34, str. 313, 1989/ a D-cykloserin /W.F. Hood a kol., Neurosci. Lett. 98, str. 91, 1989/ působí jakožto parciální agonisty.

1-Aminocyklobutankarboxylát /W.F. Hood a kol., European J. Pharmacol. 161, str. 281, 1989/, 1-aminocyklopentankarboxylát /L. D. Snell a kol., European J. Pharmacol. 151, str. 165, 1988/, 3-amino-1-hydroxy-2-pyrrolidon /HA-966/ /E.J. Ffrencher a kol., European J. Pharmacol. 151, str. 161, 1988/, 5-chlorindol-2-karboxylát /J.E. Huettner, Science 243, str. 1611, 1989/ a 6-kyano-7-nitrochinoxalin-2,3-dion /CNQX/ /R. A.J. Lester a kol., Mol. Pharmacol. 35, str. 565, 1989/ jsou všechny slabými antagonisty, přičemž 7-chlorokyanurenát /R. Sircar a kol., Brain Res. 504, str. 325, 1989/ a 6,7-dichlor-3-hydroxychinoxalin-2-karboxylát /M. Kessler a kol., Brain Res. 489, str. 377, 1989/ jsou zcela silnými avšak neselektivními antagonisty glycinu v glycinové poloze.

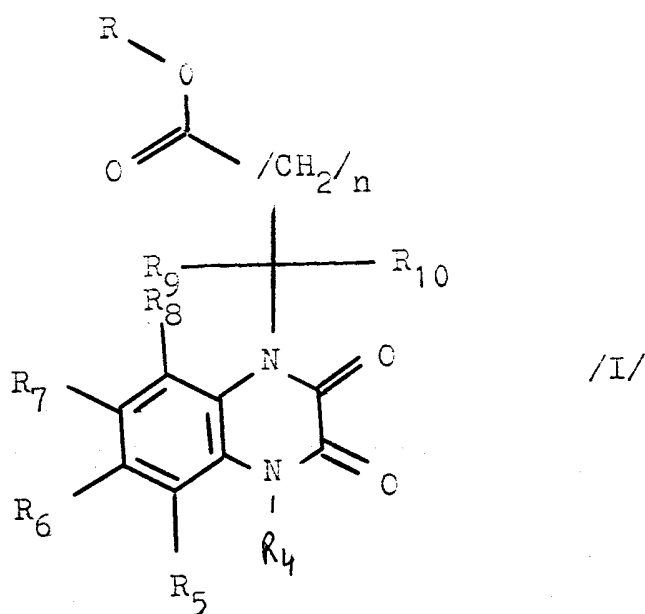
Kromě toho určité sloučeniny, velmi příbuzné sloučeninám podle vynálezu, označované jako ne-NMDA receptorové

antagonisty, jsou popsány v evropském patentovém spise číslo 315959.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je nová řada 1-karboxyalkylchinoxalin-2,3-dionových derivátů, působících jako potentní a selektivní glycinové antagonisty v glycinové poloze spojené s NMDA receptory.

Vynález se tedy týká sloučenin obecného vzorce I nebo jejich tautomerních forem



kde znamená

R

atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem nebo aralkylovou skupinu,

n

celé číslo 0 až 5

R⁴

atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

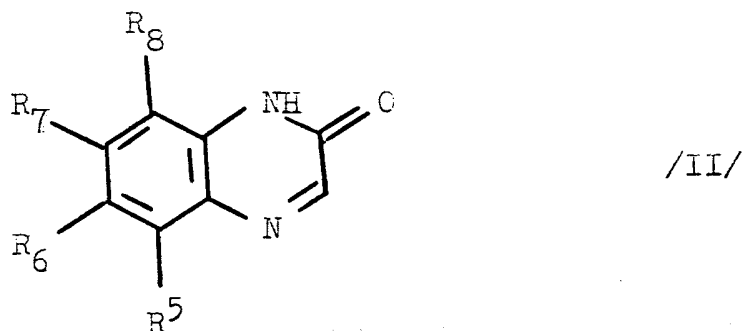
R⁵, R⁶, R⁷, R⁸

na sobě nezávisle atom vodíku, nitroskupinu, atom halogenu, alkoxy skupinu, aryloxy skupinu, alkylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným

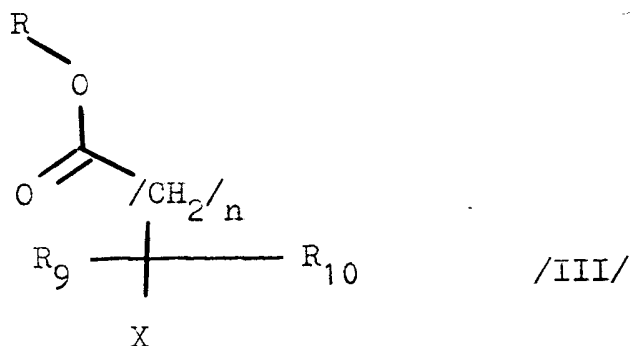
- R^9 řetězcem nebo arylovou skupinu,
atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu,
 R^{10} atomem vodíku nebo alkylovou skupinu,
a jejich farmaceuticky vhodných solí.

Vynález se také týká způsobu přípravy shora uvedených sloučenin obecného vzorce I. Tento způsob zahrnuje:

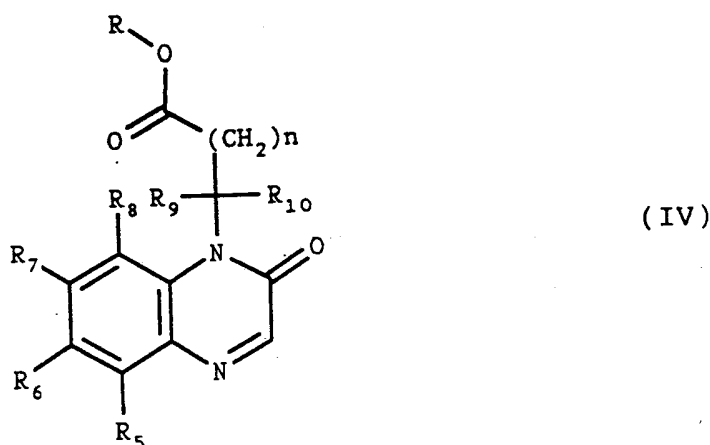
- a/ alkylaci sloučeniny obecného vzorce II, přičemž způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce II popsal G.W.H. Cheeseman a R.F. Cookson, The Chemistry of Heterocyclic Compounds /Chemie heterocyklických sloučenin/, A. Weissberger and E.C. Taylor, John Wiley and Sons, New York, ročník 35, str. 78 až 111, 1979.



kde R_5 až R_8 mají shora uvedený význam, a sloučeninou obecného vzorce III

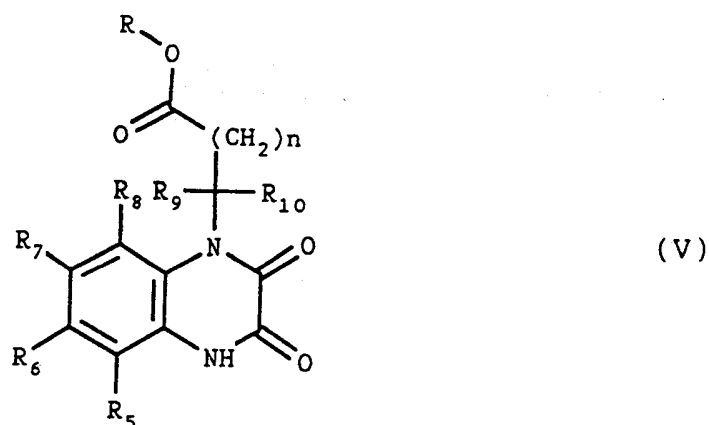


kde R, n, R^9 a R^{10} mají shora uvedený význam za podmínky, že R neznamená atom vodíku a X znamená uvolňovací skupinu, s výhodou atom bromu nebo jodu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



kde R, n, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ a R₁₀ mají shora uvedený význam, za podmínky, že R neznámá atom vodíku.

Oxidací sloučeniny obecného vzorce IV vodným peroxidem vodíku v kyselině octové se získá sloučenina obecného vzorce V /podobný typ reakce popisuje například G.H.W. Cheeseman, J. Chem. Soc., 1246 /1961//

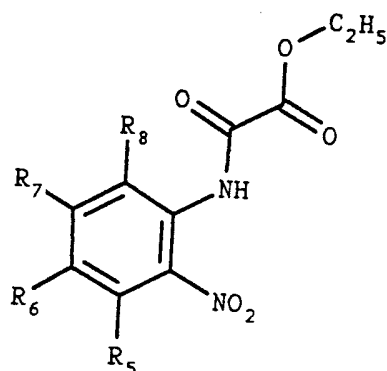


kde R, n, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ a R₁₀ mají shora uvedený význam, za podmínky, že R neznámá atom vodíku.

hydrolyzou sloučeniny obecného vzorce V nebo reakcí sloučeniny obecného vzorce IV se směsí vodného peroxidu vodíku a hydroxidu sodného a vysrážením minerální kyselinou, s výhodou chlorovodíkovou kyselinou se získá sloučenina obecného vzorce I, kde R a R₄ zřamenaří atom vodíku a kde

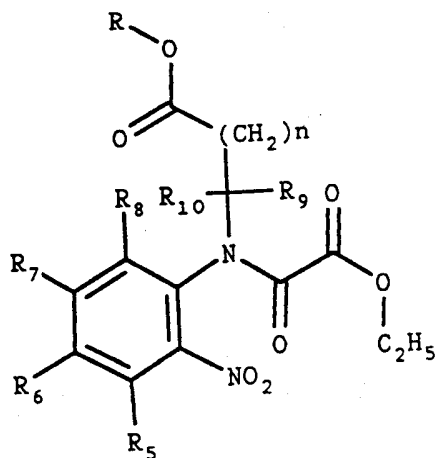
$n, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ a R_{10} mají shora uvedený význam.

b/ alkylaci sloučeniny obecného vzorce VI, která se získá způsobem například podle amerického patentového spisu číslo 3 999378



(VI)

kde $R, n, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ a R_{10} mají shora uvedený význam, za podmínky, že R_5, R_6, R_7 a R_8 neznamenaají nitroskupinu, sloučeninou obecného vzorce III, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, ve vhodném rozpouštědle, například v alkoholu nebo dimethylformamidu v přítomnosti ethoxidu sodného nebo hydridu sodného jakožto zásady, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII

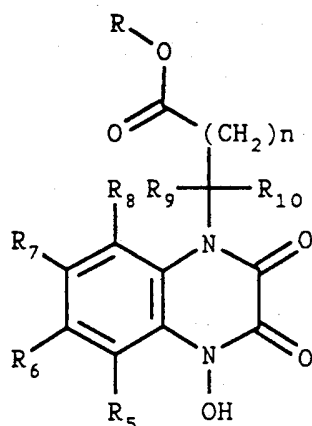


(VII)

kde znamená R s výhodou terc.-butylovou skupinu s $R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ mají význam, uvedený u obecného vzorce I,

za podmínky, že R_5 , R_6 , R_7 a R_8 neznamenaají atom vodíku.

Redukcí sloučeniny obecného vzorce VII na sloučeninu obecného vzorce VIII

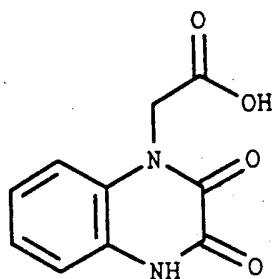


(VIII)

kde znamená R s výhodou terc.-butylovou skupinu a n a R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} mají význam uvedený u obecného vzorce I, za podmínky, že R_5 , R_6 , R_7 a R_8 neznamenaají nitro-skupinu, a zreagováním sloučeniny obecného vzorce VIII na sloučeninu obecného vzorce I, kde R znamená atom vodíku.

- c/ halogenací nebo nitrací sloučeniny obecného vzorce IX o sobě známými způsoby /viz například Jerry March: Advanced Organic Chemistry, 3. vydání, McGraw-Hill, New York, 1985, str. 468 až 470, 476 až 479/

(IX)



za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde n znamená

nulu, R_4 , R_9 a R_{10} a tom vodíku a R_5 , R_6 , R_7 a R_8 na sobě nezávisle atom vodíku a atom halogenu nebo na sobě nezávisle atom vodíku a nitroskupinu.

Afinita látky pro jednu nebo pro několik rozdílných typů excitatorových receptorů aminokyseliny se může studovat zkouškami jednoduché ^{aktivně označené} radioligandové vazby. V podstatě způsob zahrnuje inkubaci zvláště zvoleného radiov^{aktivně}ě značeného ligandu a zvláštní specifické látky, která se má zkoumat, s mozkovým homogenizátem, který obsahuje receptor. Měření receptorové charakteristiky se provádí stanovením radioaktivity vazby k homogenizátu a subtrakcí nespecifické vazby.

Vliv analogů glutamové kyseliny na sekundární působení glutamátových receptorových interakcí, jako na c-GMP vytváření a na otvírání kanálku, se může studovat in vitro za použití řezů mozku nebo homogenátů mozku. Takové zkoušky podávají informaci o účinnosti /agonit/antagonistů zkoušených látek.

Zjistilo se, že glycinové sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I mají afinitu pro glycinovou polohu NMDA receptorového komplexu a jsou antagonisty ve spojení s tímto typem receptorů a jsou proto užitečné při ošetřování kteréhokoliv z četných onemocnění způsobovaných hyperaktivitou excitatorových aminokyselin, jako je epilepsie, ischemie, úzkostný stav a křeč.

Aktivita vázání na glycinovou polohu sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se může objasňovat stanovením jejich schopnosti vytěšňovat radioaktivně značený glycin z glycinové polohy.

Tato vytěšňovací aktivita se může dokládat stanovením hodnoty IC_{50} , která představuje koncentraci / μM /, která způsobuje vytěšnění 50 % specifické vazby [3H]-glycinu.

Glycin antagonistické vlastnosti sloučenin obecného vzorce I se dokládají jejich schopností antagonizovat glycin podporující vazbu nekonkurenčního NMDA antagonistu [3H]-MK-801 k mozkovému homogenizátu. Glycinový antagonismus se měří stanovením hodnoty K_i , které reprezentuje disociační

konstantu $/\mu\text{M}/$ receptorového antagonistového komplexu.

NMDA antagonistické vlastnosti sloučenin se objasňují stanovením jejich schopnosti antagonizovat NMDA stimulované $\text{L}^{-3}\text{H}_7\text{-GABA}$ uvolňování v případě neuromů kůry mozkové myši. NMDA antagonistickou aktivitu sloučenin obecného vzorce I udává stanovená hodnota IC_{50} , která představuje koncentraci $/\mu\text{M}/$, která inhibuje 50% NMDA indukované uvolňování $\text{L}^{-3}\text{H}_7\text{-GABA}$.

Vázání $\text{L}^{-3}\text{H}_7\text{-glycinu}$ /test 1/

Inkubuje se 1 ml roztáleného homogenátu membrány mozkové kůry krysy v HEPES-Tris $/5\text{ mM}/$ a v chloridu hořečnatém $/1\text{ mM}/$ při hodnotě pH 7,1, při teplotě 0°C po dobu 10 minut s 25 μl $\text{L}^{-3}\text{H}_7\text{-glycinu}$ $/10\text{ nM}$ konečná koncentrace/ a zkoušená sloučenina a pufr. Stanoví se nespecifické vázání inkubací s D-serinem $/1\text{ mM}$ konečná koncentrace/. Reakce vázání se stanoví odstředěním při $15\,000 \times g$ při teplotě 4°C a promytím pelety tři krát vždy 3 ml ledově chladného pufru. Měří se vázaná radioaktivita scintilačním počítacím. Stanoví se IC_{50} Hillovou analýzou alespoň čtyř koncentrací zkoušené sloučeniny.

Antagonismem glycinu podporované vázání $\text{L}^{-3}\text{H}_7\text{-MK-801}$ /test 2/

Inkubuje se 1 ml roztáleného homogenátu membrány mozkové kůry krysy po jejím intenzivním vyprání v HEPES-NaOH $/20\text{ mM}/$ při hodnotě pH 7,40, při teplotě 23°C po dobu 60 minut s 25 μl $\text{L}^{-3}\text{H}_7\text{-MK-801}$ $/1\text{ nM}$ konečná koncentrace/, v 25 μl glutamátu $/300\text{ nM}$ konečná koncentrace/, ve zkoušené sloučenině v koncentraci odpovídající 0, 0,5, 2 a 5 násobku hodnoty IC_{50} z $\text{L}^{-3}\text{H}_7\text{-glycinové}$ vazby /test 1/ pro každou koncentrací glycinu /konečná koncentrace 10; 100, 1 000, 10 000, a 100 000/. Vazebná reakce se stanoví přidáním 5 ml ledově chladného pufru, následovaným rychlou filtrací přes filtry Whatman GF/C se skleněným vláknem a promytím 5 ml ledově chladného pufru. Vázaná reaktivita se měří scintilačním počítacím. Hodnoty K_i se stanoví Schildovou analýzou hodnot za použití vztahu

$\log / \text{velikost dávky} - 1 / = \log / \text{inhibitor} / - \log / K_i /$

Inhibice NMDA stimulovaného $[^3\text{H}]-7\text{-GABA}$ uvolňování z interneuronů kůry mozkové myši /test 3/

Zkoušky uvolňování se provádějí za použití modelu, který popsal Drejer a kol., Life Sci. 38, str. 2077, 1986. Do interneuronů mozkové kůry, kultivovaných v petriho miskách /30 mm/ se přidá 100 $\mu\text{g/ml}$ 3-vinyl-GABA jednu hodinu před zkouškou k inhibování degradace GABA v neuronech. 30 minut před zkouškou se přidá 5 μCi $[^3\text{H}]-7\text{-GABA}$ do každé kultury a po této periodě se bunky dvakrát promyjí HEPES pufovanou solankou /HBS/, obsahující 10 mM HEPES, 135 mM chloridu sodného, 5 mM chloridu draselného, 0,6 mM síranu hořečnatého, 1,0 mM chloridu vápenatého a 6 mM D-glukosy; hodnota pH je 7; umístí se do superfusního systému. Tento systém sestává z peristaltického čerpadla, kontinuálně uvolňujícího termostatované superfusní prostředí o teplotě 37 °C z ~~reservoáru doleva~~ ^{vlevo} mírně nakloněné Petriho misky. Euněčná monovrstva na dně misky se pokraje kouskem nylového sítky k usnadnění dispergace ~~prostředí přes~~ buněčnou vrstvou. Prostředí se kontinuálně odvádí ze spodní části misky a zavádí se do kolektoru frakcí. Zpočátku se se superfuze buněk provádí HBS po dobu 15 minut /rychlost toku 2 ml/min/. Pak se buněky stimulují po dobu 30 sekund každé 4 minuty měněním superfusního prostředí z HBS na odpovídající prostředí obsahující NMDA a antagonist podle následujícího schéma:

stimulace číslo 1: 3 $\mu\text{g/ml}$ NMDA

stimulace číslo 2: 3 $\mu\text{g/ml}$ NMDA + 0,3 $\mu\text{g/ml}$ antagonistu

stimulace číslo 3: 3 $\mu\text{g/ml}$ NMDA + 3,0 $\mu\text{g/ml}$ antagonistu

Uvolňování $[^3\text{H}]-7\text{-GABA}$ v přítomnosti NMDA se upravuje pro střední bazální uvolňování před a po stimulaci. Stimulované uvolňování v přítomnosti antagonistu se vyjadřuje ve vztahu ke stimulovanému uvolňování samotným NMDA a vypočte se hodnota IC_{50} .

Výsledky zkoušek některých sloučenin, použitých podle vynálezu, jsou uvedeny v následující tabulce I.

Tabulka I

Sloučenina podle příkladu číslo	Test 1 IC ₅₀ / μ M	Test 2 K _i / μ M	Test 3 IC ₅₀ / μ M
1	0,350	0,162	0,163
3	0,544	0,127	0,505
4	0,500	0,118	0,328
5	0,554	0,212	0,509
6	0,520	3,400	0,394
7	2,000	NS	NS
8	2,200	0,770	1,882
9	5,000	1,900	2,860
10	8,000	NS	2,620
11	3,000	0,900	NS
12	0,849	0,390	0,127
13	8,000	NS	> 3,750
15	0,587	0,049	2,640
16	0,409	0,100	NS
19	7,000	NS	NS
22	0,852	NS	NS

NS - nestanoveno

Součenniny obecného vzorce I podle vynálezu spolu s běžnými pomocnými přísadami, nosiči nebo ředidly a popřípadě ve formě svých farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami se mohou včleňovat do farmaceutických prostředků a dávkovacích farmaceutických forem a v takové formě ať pevné, jako tablet nebo plněných kapslí, nebo kapalné, jako roztoků, suspenzí, emulzí, elixírů, nebo kapslí, se mohou podávat orálně, ve formě čípků rektálně nebo ve formě sterilních, vstřikovatelných roztoků parenterálně /včetně subkutánního podání/. Takové farmaceutické prostředky nebo dávkovací formy obsahují běžné složky v běžných podílech a případně další účinné látky, přičemž takové dávkovací formy mohou obsahovat účinné množství vhodných látek podporujících centrální nervový systém s denním dávkovacím množstvím účinné látky obecného vzorce

I. Jedna tableta obsahuje 1 až 200 mg účinné látky obecného vzorce I.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se může používat pro formulaci farmaceutických prostředků například pro orální a parenterální podávání savcům včetně lidí běžnými způsoby, známými v tomto oboru.

Obvyklými excipienty jsou farmaceuticky vhodné organické a anorganické nosičové látky, vhodné pro parenterální nebo orální podávání, které nepůsobí nepříznivě na účinnou látku.

Jakožto příklady takových nosičů se uvádějí voda, roztoky solí, alkoholy, polyethylenglykoly, polyhydroxyethoxylovaný ricinový olej, želatina, laktóza, amylóza, stearát hořečnatý, matek, kyselina křemičitá, monoglyceridy mastných kyselin a diglyceridy mastných kyselin, pentaerythritolové estery mastných kyselin, hydroxymethylcelulóza a polyvinylpyrrolidon.

Farmaceutické přípravky se mohou sterilovat a mísit a popřípadě se do nich mohou přidávat pomocné látky, jako jsou mazadla, konzervační přísady, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, soli, ^{látky} ovlivňující osmotický tlak, pufrý a/nebo barviva, které nemají nepříznivé působení na účinnou látku.

Pro parenterální podání, zvláště vhodné pro vstřikovatelné roztoky a suspenze, jsou obzvláště výhodné vodné roztoky účinné látky, rozpuštěné v polyhydroxylovaném ricinovém oleji. Běžnou dávkovací formou jsou ampule.

Pro orální formy jsou zvláště vhodné tablety, dražé nebo kapsle, obsahující mastek a/nebo karbohydrát jakožto nosič nebo pojídlo, přičemž nosičem je s výhodou laktóza a/nebo kukuřičný škrob a/nebo bramborový škrob. Pokud se použije oslazeného nosiče, jsou vhodné sirupy a elixíry. Obecně je množství účinné látky v jednotkové formě 0,05 až 100 mg ve farmaceuticky vhodném nosiči.

Typická tableta, která se může připravovat o sobě známou tabletovací technikou obsahuje:

účinná látka	2,0 mg
laktóza	67,8 mg Ph.Eur.
Avicel	31,4 mg
Amberlit IRP 88	1,9 mg
stearát hořečnatý	0,25 mg Ph. Eur,

Avicel a Amberlit jsou obchodní značky

V důsledku svého vysokého působení jako glycinové antagonisty jsou sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mimořádně užitečné při ošetřování onemocnění nebo poruch centrálního nervového systému při podávání v množství účinném k odstranění, zmírnění nebo k předcházení potíží. Důležitá účinnost sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu na centrální nervový systém zahrnuje jak protikřečové, hypnotické, nootropické, tak anxiolytické působení za nízké toxicity a sloučeniny vykazují velmi příznivý terapeutický index. Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se mohou podávat nemocným, například savcům včetně lidí, při ošetřování, odstraňování nebo při eliminaci potíží, souvisejících s centrálním nervovým systémem a s tak zvanými NMDA receptory, které vyžadují takové psychofarmaceutické ošetření, například při křečích, při epilepsii a ischemii, popřípadě ve formě farmaceutických vhodných adičních solí s kyselinou /jako je například hydrobromid, hydrochlorid nebo sulfát, připravitelných o sobě známým způsobem, například odpařením k suchu roztoku volné zásady spolu s kyselinou/, zpravidla současně nebo dohromady s farmaceuticky vhodným nosičem nebo ředidlem, zvláště a výhodně ve formě farmaceutických prostředků pro orální, rektální nebo parenterální /včetně subkutanního/ podávání. Používá se psychofarmaceuticky účinného množství pro ošetření centrálního nervového systému, například účinné protikřečové a/nebo protiúzkostné množství, příkazem takové účinné množství je vždy účinné k odstranění poruch v důsledku NMDA receptorové afinity. Vhodné dávkovací množství je 1 až 200 mg denně, v závislosti na podávací formě, na tělesné hmotnosti ošetřovaného a na zkušenostech ošetřujícího.

Vynález blíže objasňují následující příklady praktického provedení, které však vynález nijak neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1-Karboxymethyl-6,7-dichlorchinoxalin-2,3/1H,4H/dion

V prostředí dusíku se rozpustí sodík /0,25 g, 11 mmol/ ve 100 ml absolutního ethanolu a přidá se 6,7-dichlorchinoxalin-2/1H/on /2,15 g, 10 mmol/ /Liebigs Ann. Chem., 1982, str. 754/. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 30 minut, ochladí se na teplotu místnosti a přidá se ethyljodacetát /1,43 ml, 12 mmol/. Čirá reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin, přičemž se v této době vytvoří sraženina. Sraženina se odfiltruje, promyje se absolutním ethanolom a vysuší se, čímž se získá 2,56 g /85 % teorie/ 6,7-dichlor-1-ethoxykarbonylmethylchinoxalin-2/1H/-onu. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 1,23 /t, 3H/, 4,20 /q, 2H/, 5,08 /s, 2H/, 8,05 /s, 1H/, 8,17 /s, 1H/, 8,38 /s, 1H/.

Shora uvedený ester /1,5 g, 5 mmol/ se suspenduje v 70 ml 2,5% roztoku hydroxidu sodného a přidá se 30% peroxid vošdiku /1,95 ml/. Směs se udržuje na teplotě 70 až 80 °C po dobu 5 hodin, ochladí se a okyselí se /hodnota pH = 1/ koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou. Sraženina se odfiltruje a překrystaluje se ze systému dimethylformamid - voda, čímž se získá 1,17 g /81 % teorie/ žádané sloučeniny. Teplota tání je 317 až 319 °C. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 4,95 /s, 2H/, 7,36 /s, 1H/, 7,72 /s, 1H/, 12,13 /s, 1H/, 13,32 /široké s, 1H/.

Analyza pro $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$

vypočteno: C 39,11 H 2,63 Cl 23,09 N 9,12 %

nalezeno: C 39,11 H 2,69 Cl 23,21 N 9,02 %

Příklad 2

6-Brom-1-ethoxykarbonylmethylchinoxalin-2,3/1H,4H/dion

V prostředí dusíku se rozpustí 6-bromchinoxalin-2/1H/-on /2,03 g, 9 mmol/ /J. Med. Chem., 24, str. 83, 1981/ ve 22 ml suchého dimethylformamidu a přidá se roztok hydridu sodného /0,44 g, 10,8 mmol /60% disperze v minerálním oleji//. Míchá se po dobu dvou hodin, pak se přidá ethylbromacetát /1,25 ml, 11,3 mmol/ a směs se míchá po dobu tří a půl hodiny. Reakční směs se vlije do rozdrceného ledu a okyselí se /na hodnotu pH 4,5/ přidáním zředěné kyseliny chlorovodíkové. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se na vzduchu. Surový produkt /obsahující menší množství C-alkylovaného produktu/ se trituruje s etherem /100 ml/, sraženina se odfiltruje, promyje se etherem a vysuší se, čímž se získá 1,95 g /80 % teorie/ čistého 6-brom-1-ethoxykarbonylmethylchinoxalin-2/1H/onu. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 1,22 /t, 3H/, 4,17 /q, 2H/, 5,08 /s, 2H/, 7,56 /d, 1H/, 7,83 /dd, 1H/, 8,09 /dd, 1H/, 8,37 /s, 1H/.

Shora uvedený ester /1,25 g, 4 mmol/ se nechává reagovat s 30% peroxidem vodíku /6 ml/ v leďové kyselině octové 16 ml/ při teplotě 55 °C po dobu dvou hodin. Směs se ochladí, sraženina se odfiltruje a překrystaluje se ze zředěné kyseliny octové, čímž se získá 1,0 g /77 %/žádané sloučeniny. Teplota tání je 282 až 283 °C. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ

1,22 /t, 3H/, 4,17 /q, 2H/, 4,92 /s, 1H/, 7,33 /m, 3H/, 12,24 /široké s, 1H/.

Příklad 3

6-Brom-1-karboxymethylchinoxalin-2,3/1H,4H/dion

Ester podle příkladu 2 /0,33 g, 1 mmol/ se nechává reagovat se 4% roztokem hydroxidu sodného /9 ml/ po dobu tří hodin při teplotě místnosti. Směs se ochladí v leďové lázni a hodnota pH se upraví na 1 4M kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a překrystaluje se z kyseliny octové, čímž se získá 0,21 g

/70 % teorie/ žádané sloučeniny. Teplota tání je vyšší než 320 °C. ¹H-NMR /DMSO-d₆/: δ 4,86 /s, 1H/, 7,29 /m, 3H/, 12,24 /s, 1H/, 13,28 /široké s, 1H/.

Analýza pro C₁₀H₇BrN₂O₄H₂O

vypočteno: C 40,16 H 2,36 Br 26,72 N 9,36 %

nalezeno: C 40,06 H 2,37 Br 26,93 N 9,22 %

Příklad 4

1-Karboxymethyl-6,7-difluorchinoxalin-2,3/1H,4H/dion

Rozpustí se 4,5-difluor-2-nitroanilin /2,17 g, 12,5 mmol/ v 55 ml ethanolu a přidá se 250 mg 10% palladia na uhlí. Směs se hydrogenuje tak dlouho, až se absorbuje teoretické množství vodíku; katalyzátor se odfiltruje a filtrát, obsahující 4,5-difluor-o-fenylendiaminu, se udržuje v prostředí dusíku při teplotě 0 °C, načež se přidá roztok glyoxalové kyseliny ve formě hydrátu /1,28 g, 13,7 mmol/ ve vodě /3 ml/. Po ukončeném přidání se reakční směs nechá dosáhnout teploty místnosti v průběhu dvou hodin a přidá se 30 ml vody. Sraženina se odfiltruje, rozpustí se v 60 ml 5% roztoku hydroxidu sodného při teplotě 50 °C, načež se přidá aktivní uhlí. Směs se zfiltruje a filtrát se okyslí /pH = 1/ přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Růžová sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se, čímž se získá 1,25 g /55 % teorie/ 6,7-difluorchinoxalin-2/1H/onu o teplotě tání 282 až 285 °C. ¹H-NMR /DMSO-d₆/: δ 7,27 /m, 1H/, 7,95 /m, 1H/, 8,20 /s, 1H/, 12,55 /s, 1H/.

6,7-Difluorchinoxalin-2/1H/on /1,1 g, 6 mmol/ se nechává reagovat způsobem podle příkladu 1, čímž se získá žádaná sloučenina o teplotě tání 315 až 316 °C za rozkladu. ¹H-NMR /DMSO-d₆/: δ 4,86 /s, 2H/, 7,16 /m, 1H/, 7,65 /m, 1H/, 12,27 /s, 1H/, 13,30 /široké s, 1H/.

Analýza pro C₁₀H₆N₂F₂C₄·H₂O

vypočteno: C 43,81 H 2,94 N 10,22 %

nalezeno: C 43,85 H 2,94 N 10,22 %

Příklad 5

1-Karboxymethyl-6,7-dimethylchinoxalin-2,3/1H,4H/dion

Žádaná sloučenina se připravuje způsobem, popsaným v příkladu 1, za použití jako výchozí látky 6,7-dimethylchinoxalin-2/1H/onu /Liebigs Ann. Chem., 1982, str. 754/. Teplota tání je 308 až 310 °C /za rozkladu/. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 2,19 /s, 3H/, 2,22 /s, 3H/, 4,84 /s, 2H/, 6,96 /s, 1H/, 7,11 /s, 1H/, 12,05 /s, 1H/, 13,18 /široký s, 1H/.

Analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$

vypočteno: C 52,36 H 5,49 N 10,18 %

nalezeno: C 52,45 H 5,28 N 10,14 %

Příklad 6

1-Karboxymethyl-6-chlorchinoxalin-2,3/1H,4H/dion

Žádaná sloučenina se připravuje způsobem, popsaným v příkladu 1, za použití jako výchozí látky 6-chlorchinoxalin-2/1H/onu /Heterocycles 23, 1985, str. 143/. Teplota tání je 318 až 319 °C. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 4,88 /s, 2H/, 7,30 - 7,40 /m, 3H/, 12,25 /s, 1H/, 13,32 /široký s, 1H/.

Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{ClO}_4$

vypočteno: C 47,17 H 2,77 N 11,00 Cl 13,92 %

nalezeno: C 47,12 H 2,79 N 10,96 Cl 13,89 %

Příklad 7

1-Karboxymethyl-6-nitrochinoxalin-2,3/1H,4H/dion

6-Nitrochinoxalin-2/1H/on /J. Chem. Soc. 1961, str. 1246/ se nechává reagovat způsobem, popsaným v příkladu 2, čímž se získá 1-ethoxykarbonylmethyl-6-nitrochinoxalin-2,3/1H,4H/dion, který po překrystalování ze zředěné kyseliny octové má teplotu tání 252 až 154 °C. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 1,23 /t, 3H/, 4,17 /q, 2H/, 5,02 /s, 2H/ 7,56 /d, 1H/, 8,00 /dd, 1H/, 8,01 /d, 1H/, 12,48 /s, 1H/.

Shora uvedený ester /0,29 g, 1 mmol/ se suspenduje v 1,25 ml 2M sodného louhu a 10 ml vody a míchá se po dobu tří hodin při teplotě 0 °C. Čirý roztok se udržuje na teplotě 0 °C a hodnota pH se upraví přidáním 4 M kyseliny chlorovodíkové na 1. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a překrystaluje se ze zředěné kyseliny octové, čímž se získá 0,13 g /50 % teorie/ žádané sloučeniny. Teplota tání je vyšší než 320 °C. ¹H-NMR /DMSO-d₆/: δ 4,96 /s, 2H/, 7,56 /d, 1H/, 8,02 /dd, 1H/, 8,06 /d, 1H/, 12,52 /s, 1H/, 13,42 /široké s, 1H/.

Příklad 8

1-//1-karboxy/pentyl/chinoxalin-2,3/1H,4H/dion

Suspenduje se chinoxalin-2/1H/on /2,00g, 13,7 mmol/ ve 40 ml suchého dimethylformamidu v prostředí dusíku. Přidá se hydrid sodný /0,66 g, 16,4 mmol /60% disperze v minerálním oleji/ a směs se míchá po dobu jedné hodiny. Přidá se ethyl-2-bromhexanoát /3,87 g, 16,4 mmol/ a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 hodin a při teplotě 70 °C po dobu 5,5 hodin, pak se vlije do rozdrčeného ledu a okyslí se zředěnou chlořovodíkovou kyselinou. Vysrážený olej se extrahuje ethylacetátem a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu /eluant 15 % tetrahydrofuranu v heptanu/, čímž se získá 1,89 g O-alkylované sloučeniny a 0,46 g žádaného N-alkylovaného produktu, 1-//1-ethoxykarbonyl/pentyl/chinoxalin-2/1H/on. ¹H-NMR /DMSO-d₆/: δ 0,78 /t, 3H/, 1,09 /t, 3H/, 1,15 - 1,36 /m, 4H/, 2,04 - 2,32 /m, 2H/, 4,04 - 4,18 /m, 2H/, 5,6 - 5,9 /m, 1H/, 7,42 /t, 1H/, 7,42 /t, 1H/, 7,67 /t, 1H/, 7,65 - 7,82 /široké s, 1H/, 7,90 /d, 1H/, 8,28 /s, 1H/.

Shora uvedený ester se nechává reagovat v množství 0,40 g, 1,39 mmol s 30% peroxidem vodíku /2,2 ml/ v ledové kyselině octové /5,8 ml/ při teplotě 55 °C po dobu 20 hodin. Směs se vlije do drčeného ledu a extrahuje se ethylacetátem /2 x 75 ml/. Spojené organické extrakty se suší /síranem sodným/ a odpaří se ve vakuu na olej, který se

nechává reagovat s 0,5 M sodným louhem /7 ml/ po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Roztok se okyselí 1 M kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 2,0 a sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a pak etherem čímž se získá 166 mg žádané sloučeniny. Teplota tání je 253 až 255 °C. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 0,80 /t, 3H/, 1,04 - 1,36 /m, 4H/, 1,95 - 2,30 /m, 2H/, 5,1 - 5,9 /m, 1H//, 7,2 /m, 3H/, 7,2 - 7,8 /m, 1H/, 12,2 /s, 1H/, 12,9 /široký s, 1H/.

Analyza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$

vypočteno: C 60,86 H 5,84 N 10,14 %

nalezeno: C 60,46 H 5,86 N 10,56 %

Sloučeniny podle příkladu 9, 10 a 11 se připravují v podstatě stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 8, za použití chinoxalin-2/1H/onu jakožto výchozí látky.

Příklad 9

1-//1-Karboxy/butyl/chinoxalin-2,3/1H,4H/dion

Alkylační reakce se provádí za použití ethyl-2-brompentanoátu jakožto alkylačního činidla a diglymu jakožto rozpouštědla při udržování na teplotě zpětného toku po dobu dvou hodin. Teplota tání je 272 až 275 °C. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 0,83 /t, 3H/, 1,05 - 1,38 /m, 2H/, 1,95 - 2,20 /m, 2H/, 5,1 - 5,9 /široké m, 1H/ /zahříváním vzorku na teplotu 100 °C se pás jeví jako triplet při 5,5/, 7,1 - 7,25 /m, 3H/, 7,2 - 7,9 /široké m, 1H/ /zahříváním vzorku na teplotu 100 °C se pás jeví jako ostrý multiplét při 7,25/, 12,2 /s, 1H/, 12,85 /široký s, 1H/.

Příklad 10

1-/1-Karboxy-1-fenylmethyl/chinoxalin-2,3/1H,4H/dion

Alkylační reakce se provádí za použití ethyl-2-brom-2-fenylacetátu jakožto alkylačního činidla za použití ethanolu jakožto rozpouštědla a ethoxidu sodného jakožto zásady

udržováním na teplotě zpětného toku po dobu 72 hodin. Teplota tání je 242 až 244 °C. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 6,04 /s, 1H/, 7,0 - 7,55 /m, 9H/, 12,23 /s, 1H/, 13,1 /široký s, 1H/.

Příklad 11

1-//1-Karboxy/ethyl/chinoxalin-2,3/1H,4H/dion

Alkylační reakce se provádí za použití ethyl-2-brompropionátu jakožto alkylačního činidla, dimethylsulfoxidu jakožto rozpouštědla, uhličitanu draselného /2 ekvivalenty/ jakožto zásady a jodidu draselného /C,1 ekvivalentu/ jakožto katalyzátoru při udržování na teplotě 85 °C po dobu 4 hodin. Teplota tání je 301 až 303 °C /za rozkladu/. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 1,47 /d, 3H/, 5,47 /široký signál, 1H/, 7,1 - 7,5 /m, 4H/, 12,13 /s, 1H/, 12,6 /široký s, 1H/.

Příklad 12

1-Karboxymethyl-6,7-dibromchinoxalin-2,3/1H,4H/dion

1-Karboxymethylchinoxalin-2,3/1H,4H/dion /0,50 g, 2,27 mmol/ /Indian J. Chem, 20B, 1981, str. 822/ a síran stříbrný /0,744 g, 1,384 mmol/ se suspenduje v 98% kyselině sírové /2,3 ml/. Přidá se brom /0,244 ml, 4,77 mmol/ a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 24 hodin, pak se přidá tetrachlormethan /2,3 ml/ a reakční směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu dvou hodin, zfiltruje se a filtrát se vlije do rozdrceného ledu /20 ml/. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se, čímž se získá 0,57 g surového produktu. Čištění se provádí rozpuštěním surového produktu v 10 ml 1M hydroxidu sodného /hodnota pH 12/, následovaným vysrážením 1M kyselinou chlorovodíkovou /hodnota pH = 2/. Teplota tání je vyšší než 300 °C /za rozkladu/. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 4,82 /s, 2H/, 7,47 /s, 1H/, 7,71 /s, 1H/, 12,29 /s, 2H/.

Příklad 13

1-Karboxymethyl-4-hydroxy-6-methoxychinoxalin-2,3/1H,4H/dion

4-Methoxy-2-nitroanilin /16,8 g, 0,1 mol/ se rozpustí ve 300 ml pyridinu v prostředí dusíku a ochladí se na teplotu -10°C , načež se přidá dimethylaminopyridin /1,22 g, 0,01 mol/. Směs se míchá a pak se přidává roztok ethyloxalylchloridu /21,4 g, 0,157 mol/ v 50 ml tetrahydrofuranu v průběhu 15 minut. Když je přidávání ukončeno, udržuje se teplota směsi na -20°C přes noc a pak se směs vlije do 1 l ledové vody. Oddělená pevná látka se shromáždí a vysuší, čímž se získá 25,0 g /93 % teorie/ ethyl-N-/4-methoxy-2-nitrofenyl/oxamátu. Teplota tání je 156 až 157°C . $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /: δ 1,41 /t, 3H/, 3,85 /s, 3H/, 4,42 /q, 2H/, 7,20 /dd, 2H/, 7,70 /d, 1H/, 8,70 /d, 1H/, 11,6 /s, 1H/.

Shora připravený oxamát /5,35 g, 0,02 mol/ se rozpustí v 50 ml dimethylformamidu v prostředí dusíku a přidá se hydrid sodný /0,96 g, 0,024 mol /disperze 60% v minerálním oleji// za míchání při teplotě místnosti. Po 1 hodině se přidá terc.-butylbromacetát /4,78 g, 0,024 mol/ a v míchání se pokračuje při teplotě místnosti po dobu tří hodin. Reakční směs se vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se vysuší a odpaří se, čímž se získá 4,1 g /55 % teorie/ ethyl-N-/terc.-butoxykarbonylmethyl/-N-/4-methoxy-2-nitrofenyl/oxamátu. $^1\text{H-NMR}$ / $\text{DMSO}-d_6$ /: δ 0,90 /t, 3H/, 1,42 /s, 9H/, 3,89 /s, 3H/, 3,95 /q, 2H/, 4,35 /dd, 2H/, 7,46 /dd, 1H/, 7,60 /d, 1H/, 7,73 /d, 1H/.

Rozpustí se 1 g shora připravené sloučeniny ve 150 ml ethanolu v prostředí dusíku a v prostředí dusíku se přidá 0,25 g Pd/C 10%. Hydrogenace se provádí v aparatuře Parr za tlaku 345 kPa po dobu tří hodin. Katalyzátor se odstraní filtrací a filtrát se odpaří k suchu, čímž se získá surový 1-terc.-butoxykarbonylmethyl-4-hydroxy-6-methoxychinoxalin-3,4/1H,4H/dion /0,51 g/ /55 % teorie/. $^1\text{H-NMR}$ / $\text{DMSO}-d_6$ /: δ 1,42 /s, 9H/, 3,86 /s, 3H/, 4,96 /s, 2H/, 6,9 /dd, H/, 7,35 /d, H/, 7,54 /d, H/, 11,8 /široký s, H/. Teplota tání je 250°C /za rozkladu/.

Zpracovává se 0,5 g shora připravené sloučeniny chlorovodíkem v dioxanu /16 ml, 2,5 M/ při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. V průběhu této doby se vyloučí bílá pevná látka. Pevná látka se oddělí filtrací, promyje se studeným methanolem a vysuší se, čímž se získá 1-karbomethyl-4-hydroxy-6-methoxychinoxalin-3,4/1H,4H/dion /0,220 g/ /40 % teorie/. Čistota podle HPLC je 98%. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 3,82 /s, 3H/, 4,92 /s, 2H/, 6,89 /dd, 1H/, 7,11 /d, 1H/, 7,33 /d, 1H/, 12,0 /široké s, 1H/, 13,28 /široké s, 1H/; teplota tání je vyšší než 275 °C.

Analyza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$

vypočteno:	C 48,80	H 3,90	N 10,35 %
nalezeno:	C 48,91	H 3,88	N 10,04 %

Příklad 14

1-//1-Ethoxykarbonyl/hexyl/-6-bromchinoxalin-2,3/1H,4H/dion

V prostředí dusíku se rozpustí sodík /1,40 g, 61 mmol/ ve 400 ml absolutního ethanolu a přidá se 6-bromchinoxalin-2/1H/on /11,93 g, 53 mmol/ /J. Med. Chem., 24, 1981, str. 93/. Směs se míchá tak dlouho, až se sloučenina rozpustí a pak se přidá ethyl-2-bromheptanoát /12,71 ml, 63,6 mmol/. Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 72 hodin, ochladí se na teplotu místnosti, pak se vlije na směs 200 ml rozdrceného ledu, 200 ml 1M kyseliny chlorovodíkové a 500 ml dichlormethanu.

Organická fáze se oddělí, promyje se 100 ml 1M kyseliny chlorovodíkové a 100 ml vody, zfiltruje se, vysuší se a odpaří se za získání oleje, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu /eluent 3% tetrahydrofuran v heptanu/, čímž se získá 3,61 g 1-//1-ethoxykarbonyl/hexyl/-6-bromchinoxalin-2/1H/on. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 0,78 /t, 3H/, 1,09 /t, 3H/, 1,11 - 1,35 /m, 6H/, 2,0 - 2,3 /m, 2H/, 4,02 - 4,18 /m, 2H/, 5,54 - 5,86 /m, 1H/, 7,5 - 7,8 /široké m, 1H/, 7,85 /dd, 1H/, 8,09 /d, 1H/, 8,33 /s, 1H/.

Spora uvedený ester /3,43 g, 9,0 mmol/ se nechává reagovat s 30% peroxidem vodíku /14,9 ml/ v ledové kyselině octové /40 ml/ při teplotě 55 °C po dobu 20 hodin. Směs se vlije do rozdrceného ledu /250 ml/ a extrahuje se ethylacetátem /2 x 400 ml/. Spojené organické extrakty se promyjí polonasyčeným roztokem hydrogenuhličitanu a vody, vysuší se síranem sodným, odpaří se k suchu a stripují se etherem.

Produkt se trituruje heptanem /20 ml/ přes noc, sraženina se odfiltruje, promyje se heptanem a vysuší se, čímž se získá 2,86 g žádané sloučeniny. Teplota tání je 187 až 190 °C.

¹H-NMR /DMSO-d₆/: δ 0,80 /m, 3H/, 1,1 /t, 3H/, 1,12 - 1,4 /m, 6H/, 1,9 - 2,25 /m, 2H/, 4,0 - 4,17 /m, 2H/, 5,2 - 5,7 /m, 1H/, 7,3 - 7,7 /m, 3H/, 12,28 /s, 1H/.

Analyza pro C₁₇H₂₁N₂O₄Er

vypočteno:	C	51,39	H	5,33	N	7,05	Er	20,12 %
nalezeno:	C	51,49	H	5,43	N	7,02,	Er	20,24 %

Příklad 15

1-//1-Karboxy/hexyl/-6-bromchinoxalin-2,3/1H,4H/dion

Ester podle příkladu 14 /1,40 g, 3,52 mmol/ se suspenduje v 19,21 ml 0,5 M roztoku hydroxidu sodného a míchá se po dobu 20 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zfiltruje a hodnota pH se upraví na 2 přiláním 1M kyseliny chlorovodíkové. Po ochlazení v ledové lázni se sraženina odfiltruje a promyje se vodou, čímž se získá 1,21 g žádané sloučeniny. Teplota tání je 265 až 267 °C. ¹H-NMR /DMSO-d₆/: δ 0,79 /m, 3H/, 1,08 - 1,37 /m, 6H/, 1,87 - 2,25 /m, 2H/, 5,1 - 5,7 /m, 1H/, 7,25 - 7,8 /m, 3H/, 12,25 /s, 1H/, 12,5 - 13,2 /široký s, 1H/.

Analyza pro C₁₅H₁₇N₂O₄Er . 1/2 H₂O

vypočteno:	C	47,63	H	4,80	N	7,41 %
nalezeno:	C	47,80	H	4,65	N	7,59 %

Příklad 16

1-//1-Karboxy/pentyl/-6,7-dichlorchinoxalin-2,3/1H,4H/dion

V prostředí dusíku se rozpustí sodík /0,148 g, 6,42 mmol/ v 50 ml absolutního ethanolu a přidá se 6,7-dichlorchinoxalin-2/1H/on /1,20 g, 5,58 mmol/ /Liebigs Ann. Chem., 1982, str. 754/. Směs se míchá tak dlouho, až se sloučenina rozpustí a pak se přidá ethyl-2-bromhexanoát /1,30 ml, 7,1 mmol/. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 72 hodin, ochladí se na teplotu místnosti, pak se vlije na rozdrcený led a okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /na hodnotu pH 2/. Vysrážená sloučenina se extrahuje ethylacetátem a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu /eluent 15 % tetrahydrofuranu v heptanu/, čímž se získá 0,21 g 1-//1-ethoxykarbonylpentyl/-6,7-dichlorchinoxalin-2/1H/onu. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 0,78 /t, 3H/, 1,1 /t, 3H/, 1,15 - 1,35 /m, 4H/, 2,0 - 2,25 /m, 2H/, 4,02 - 4,18 /m, 2H/, 5,58 - 5,75 /m, 1H/, 8,02 - 8,36 /široké s, 1H/, 8,18 /s, 1H/, 8,33 /s, 1H/.

Shora uvedený ester /0,16 g, 0,448 mmol/ se suspenduje v 3 ml 5% roztoku hydroxidu sodného a přidá se 30% peroxid vodíku /0,175 ml/. Směs se udržuje na teplotě 80 °C za míchání po dobu 5 hodin, ochladí se a okyselí se /na hodnotu pH 1/ 5M kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se, čímž se získá 90 mg žádané sloučeniny. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 0,81 /t, 3H/, 1,03 - 1,33 /m, 4H/, 1,82 - 2,23 /m, 2H/, 5,22 - 5,5 /m, 1H/, 7,35 /s, 1H/, 7,5 - 8,2 /široké, 1H/, 12,3 /s, 1H/, 12,6 - 13,3 /široké s, 1H/.

Příklad 17

1-Fenylmethoxykarbonylmethyl-6,7-dichlorchinoxalin-2,3-/1H,4H/dion

V prostředí dusíku se suspenduje 6,7-dichlorchinoxalin-2/1H/on /10,0 g, 47,5 mmol/ /Liebigs Ann. Chem. 1982,

str. 754/ ve 135 ml suchého dimethylformamidu a přidá se hydrid sodný /2,23 g, 55,8 mmol/ /60% disperze v minerálním oleji/. Míchá se po dobu dvou hodin, přidá se benzylbromacetát /9,18 ml, 58,6 mmol/ a směs se míchá po dobu 3,5 hodin. Reakční směs se vlije na 300 g rozdrceného ledu a sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se. Produkt se trituruje etherem /500 ml/, sraženina se odfiltruje, promyje se etherem a vysuší se, čímž se získá 13,3 g 1-benzylloxykarbonylmethyl-6,7-dichlorchinoxalin-2/1H/on. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 5,18 /s, 2H/, 5,23 /s, 2H/, 7,3 - 7,43 /m, 5H/, 8,05 /s, 1H/, 8,18 /s, 1H/, 8,38 /s, 1H/.

Shora uvedený ester /12,0 g, 33 mmol/ se nechává reagovat s 30% peroxidem vodíku /50 ml/ v ledové kyselině octové /350 ml/ při teplotě 55 °C po dobu 24 hodin. Směs se ochladí a přidá se 600 ml ledově chladné vody. Sraženina se odfiltruje a překrystaluje se ze systému dimethylformamid a voda, čímž se získá 7,16 g žádané sloučeniny. Teplota tání je 286 až 289 °C. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 5,08 /s, 2H/, 5,22 /s, 2H/, 7,28 - 7,45 /m, 6H/, 7,75 /s, 1H/ 12,35 /s, 1H/.

Analyza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$

vypočteno:	C 53,84	H 3,19	N 7,39	Cl 18,70 %
nalezeno:	C 53,65	H 3,26	N 7,44	Cl 18,52 %

Příklad 18

1-terc.-butoxykarbonylmethyl-6,7-dichlorchinoxalin-2,3-/1H,4H/dion

Žádaná sloučenina se připravuje v podstatě stejně, jako je popsáno v příkladu 17. Alkylační reakce se provádí za použití terc.-butylbromacetátu jakožto alkylačního činidla, ethanolu jakožto rozpouštědla a ethoxidu sodného jakožto zásady udržováním na teplotě zpětného toku po dobu 20 hodin. Teplota tání je vyšší než 300 °C. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 1,43 /s, 9H/, 4,88 /s, 2H/, 7,35 /s, 1H/, 7,66 /s, 1H/, 12,32 /s, 1H/.

Příklad 19

1-Karboxymethyl-7-nitrochinoxalin-2,3/1H,4H/dion

V prostředí dusíku se rozpustí 7-nitrochinoxalin-2-
/1H/on /3,06 g, 16 mmol/ /J. Chem. Soc., 1961, str. 1246/
ve 40 ml suchého dimethylformamidu a přidá se hydrid sod-
ný /0,768 g, 19,2 mmol /60% disperze v minerálním oleji//.
Míchá se po dobu 1,5 hodin a pak se přidá ethylbromacetát
/2,22 ml, 20 mmol/ a směs se míchá po dobu tří hodin. Re-
akční směs se pak vlije na rozdrčený led a okyselí se /na
hodnotu pH 4,5/ přidáním zředěné chlorovodíkové kyseliny.
Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se na
vzduchu. Čištění se provádí sloupcovou chromatografií na
silikagelu /eluent 1 až 10 % tetrahydrofuranu v heptanu/.
Rychleji pohyblivá frakce $R_F = 0,68$, tetrahydrofuran/hep-
tan 1 : 1/ se shromáždí a odpaří se, čímž se získá 0,78 g
/17 % teorie/ 2-ethoxykarbonylmethoxy-7-nitrochinoxalin-
2/1H/onu. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 1,22 /t, 3H/, 4,20 /q, 2H/,
5,18 /s, 2H/, 8,28 /d, 1H/, 8,39 /dd, 1H/, 8,43 /dd, 1H/,
8,97 /s, 1H/. Pomalejší frakce $R_F = 0,62$, tetrahydrofuran/
heptan 1 : 1/ se shromáždí a odpaří se, čímž se získá 1,54
g /35 % teorie/ 1-ethoxykarbonylmethyl-7-nitrochinoxalin-2-
/1H/onu. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 1,23 /t, 3H/, 3,32 /q, 2H/,
4,19 /q, 2H/, 5,20 /s, 2H/, 8,11 /d, 1H/, 8,17 /dd, 1H/,
8,40 /d, 1H/, 8,50 /s, 1H/.

Pomalejší frakce /1,0 g, 3,6 mmol/ se nechává reago-
vat s 30% peroxidem vodíku /5,4 ml/ v ledové kyselině octo-
vé /15 ml/ při teplotě 56 °C po dobu 16 hodin. Směs se och-
ladí, sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se,
čímž se získá 0,8 g /76 % teorie/ 1-ethoxykarbonylmethyl-7-
nitrochinoxalin-2,3/1H,4H/dionu. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 1,24
/t, 3H/, 4,20 /q, 2H/, 5,10 /s, 2H/, 7,36 /d, 1H/, 8,12
/dd, 1H/, 8,17 /dd, 1H/, 12,72 ~~široký~~ s 1H/.

Shora uvedený ester /0,4 g, 1,36 mmol/ se nechává re-
agovat s 2M roztokem hydroxidu sodného /3,9 ml/ po dobu

jedné hodiny při teplotě místnosti. Směs se ochladí v ledové lázni a hodnota pH se nastaví na 1 4M kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se, čímž se získá 0,34 g /88 % teorie/ žádané sloučeniny: Teplota tání je 305 až 306 °C. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 5,02 /s, 2H/, 7,37 /d, 1H/, 8,12 /m, 2H/, 12,70 /s, 1H/, 13,40 /široké s, 1H/.

Analyza pro $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$

vypočteno:	C 42,41	H 3,20	N 14,83 %
nalezeno:	C 42,71	H 3,35	N 14,65 %

Nebo se může 1-karboxymethylchinoxalin-2,3/1H,4H/dion /Indian. J. Chem. 20E, 1981, str, 822/ nitrovat za použití nadbytku 75% kyseliny dusičné ve směsi anhydridu kyseliny octové a kyseliny octové při teplotě 0 °C za získání žádané sloučeniny.

Příklad 20

1-Karboxymethyl-7-chlor-4-hydroxychinoxalin-2,3/1H,4H/dion

Roztok 5-chlor-2-nitroanilinu /3,0 g, 17 mmol/ a 4-dimethylaminopyridinu /0,21 g, 1,7 mmol/ ve 30 ml pyridinu se míchá při teplotě -10 °C a po kapkách se přidá roztok ethyloxalychloridu /3,5 g, 26 mmol/ v 10 ml tetrahydrofuranu. Když je přidávání ukončeno, odstraní se ledová lázeň a v míchání se pokračuje po dobu 7 hodin. Reakční směs se glije do rozdrčeného ledu, sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se, čímž se získá 4,4 g /97 % teorie/ ethyl-N-/3-chlor-6-nitrofenyl/oxamátu. Teplota tání je 103 až 104 °C. $^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 /: δ 1,33 /t, 3H/, 4,34 /q, 2H/, 7,52 /dd, 1H/, 8,19 /d, 1H/, 8,24 /D, 1H/, ~~xy~~ 11,46 /široké s, 1H/.

V prostředí dusíku se rozpustí N-/3-chlor-6-nitrofenyl/-oxamát 4,09 g, 15 mmol/ v 35 ml suchého dimethylformamidu a po kapkách se přidá hydrid sodný /0,67 g, 16,8 mmol/. Když ustane vývoj vodíku, přidá se terc./butylbromacetát

/3,5 g, 18 mmol /60% disperze v minerálním oleji/ a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije na led a extrahuje se dichlormethanem /3 x 50 ml/. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a zfiltrují se. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá lehce žlutý olej /4,4 g/ mající $^1\text{H-NMR}$ / DMSO-d_6 /: δ 0,96 /t, 3H/, 1,44 /s, 9H/, 4,00 /q, 2H/, 4,42 /dd, 2H/, 7,78 /d, 1H/, 7,84 /dd, 1H/, 8,24 /d, 1H/, identifikovaný jakožto ethyl/N-/terc.-butylkarbonylmethyl/-N-/3-chlor-6-nitrofenyl/-oxamát.

Směs tohoto surového oleje /1,93 g, 5 mmol/ a 0,19 g 10% Pd/C v 65 ml ethanolu se hydrogenuje při 345 kPa po dobu 5 hodin za použití aparatury Parr. Katalyzátor se odstraní filtrací a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá 1,1 g /70 % teorie/ 1-/terc.-butoxykarbonylmethyl/-7-chlor-4-hydroxychinoxalin-2,3/1H,4H/dion; $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /: δ 1,42 /s, 9H/, 4,84 /s, 2H/, 7,00 - 7,72 /m, 3H/.

Shora uvedený ester se rozpustí /v množství 1,08 g, 3,5 mmol/ v 8 ml dioxanu a přidá se roztok kyseliny chlorovodíkové v dioxanu /8 ml, 5M/. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin a čistí se rozpuštěním v 10% roztoku hydroxidu sodného, odbarví se aktivovaným uhlím a vysráží se kyselinou chlorovodíkovou /hodnota pH = 1/, čímž se získá 0,37 g /35 % teorie/ žádané sloučeniny. Teplota tání je 280 až 282 °C. $^1\text{H-NMR}$ / DMSO-d_6 /: δ 4,95 /s, 2H/, 7,37 /dd, 1H/, 7,60 /m, 2H/, 12,00 /široký s, 1H/, 13,55 /široké s, 1H/.

Analyza pro $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

vypočteno:	C 39,17	H 3,61	Cl 11,56	N 9,13 %
nalezeno:	C 39,29	H 3,72	Cl 11,30	N 9,01 %

Příklad 21

1-Ethoxykarbonylmethyl-6,8-dichlorchinoxalin-2,3/1H, 4H/-dion

Mechanicky se v prostředí dusíku míchá směs 2,4-dichlor-

6-nitroanilinu /7,7 g, 37,2 mmol/ a chloridu sodného /21,6 g, 111,6 mmol/. Přidá se kyselina chlorovodíková /38,5 ml/ a směs se udržuje na teplotě 75 až 80 °C po dobu dvou hodin. Směs se ochladí /v ledové lázni/ a neutralizuje se /na hodnotu pH 9/ 50% roztokem hydroxidu draselného, načež se extrahuje etherem /3 x 150 ml/. Spojené organické extrakty se vysuší peletami hydroxidu sodného a zfiltrují se. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 6,2 g 1,2-diamino-3,5-dichlorbenzenu jakožto meziproduktu, který se rozpustí v 200 ml methanolu a míchá se za chlazení v ledové lázni. Přidá se kyselina chlorovodíková /2,90 ml/ a pak se přidá monohydrát kyseliny glyoxylové /3,9 g, 42,4 mmol/. Ledová lázeň se odstraní a v míchání se pokračuje po dobu 16 hodin. Sraženina se odfiltruje, promyje se studeným methanolem a vysuší se, čímž se získá 6,0 g isomerní směsi /6 : 1, ¹H-NMR/ 6,8-dichlorchinoxalin-2/1H/-onu a 5,7-dichlorchinoxalin-2/1H/onu. Isomerní směs se překrystaluje z 2-methoxyethanolu /100 ml/, čímž se získá 3,4 g 6,8-dichlorchinoxalin-2/1H/onu. Teplota tání je 228 až 229 °C. ¹H-NMR /DMSO-d₆/: δ 7,88 /m, 2H/, 8,30 /s, 1H/, 12,20 /s, 1H/.

V prostředí dusíku se rozpustí sodík /0,13 g, 5,62 mmol/ ve 25 ml absolutního ethanolu a přidá se 6,8-dichlorchinoxalin-2/1H/on /1,10 g, 5,11 mmol/. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 20 minut a přidá se ethyljodacetát /0,729 ml, 6,13 mmol/. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 72 hodin, ochladí se na teplotu místnosti, pak se vlije na rozdrcený led a okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /na hodnotu pH 2/. Vysrážená sloučenina se extrahuje dichlormethanem /4 x 30 ml/ a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu, za použití 10 % tetrahydrofuranu v heptanu jakožto eluentu, čímž se získá 1-ethoxykarbonylmethyl-6,8-dichlorchinoxalin-2/1H/on. ¹H-NMR /DMSO-d₆/: δ 1,23 /t, 3H/, 4,22 /q, 2H/, 5,29 /s, 2H/, 7,97 /dd, 2H/, 8,45 /s, 1H/.

Shora uvedený ester /70 mg, 0,23 mmol/ se nechává

reagovat s 30% peroxidem vodíku /0,345 ml/ v ledové kyselině octové /0,92 ml/ při teplotě 55 °C po dobu 4,5 hodin. Směs se ochladí v ledové lázni a přidá se voda /0,40 ml/. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se, čímž se získá 35 mg /48 % teorie/ žádané sloučeniny. ¹H-NMR /DMSC-d₆/: δ 1,23 /t, 3H/, 4,20 /q, 2H/, 5,02 /s, 2H/, 7,21 /d, 1H/, 7,42 /d, 1H/, 12,3 /s, 1H/.

Příklad 22

1-Karboxymethyl-6,8-dichlorchinoxalin-2,3/1H,4H/dion

Ester podle příkladu 21 /34 mg, 0,107 mmol/ se nechává reagovat s 0,1 M roztokem hydroxiidu sodného /3,2 ml/ ve směsi tetrahydrofuranu /2,0 ml/ a vody /0,5 ml/ po dobu 26 hodin a při teplotě 45 °C. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí ve vodě /1,0 ml/, ochladí se v ledové lázni a hodnota pH se upraví na 2,5 0,5 M chlorovodíkovou kyselinou. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se, čímž se získá 20 mg /65 % teorie/ žádané sloučeniny. ¹H-NMR /DMSC-d₆/: δ 5,0 /s, 2H/, 7,2 /d, 1H/, 7,41 /d, 1H/, 12,33 /s, 1H/, 13,18 /široký s, 1H/.

Průmyslová využitelnost

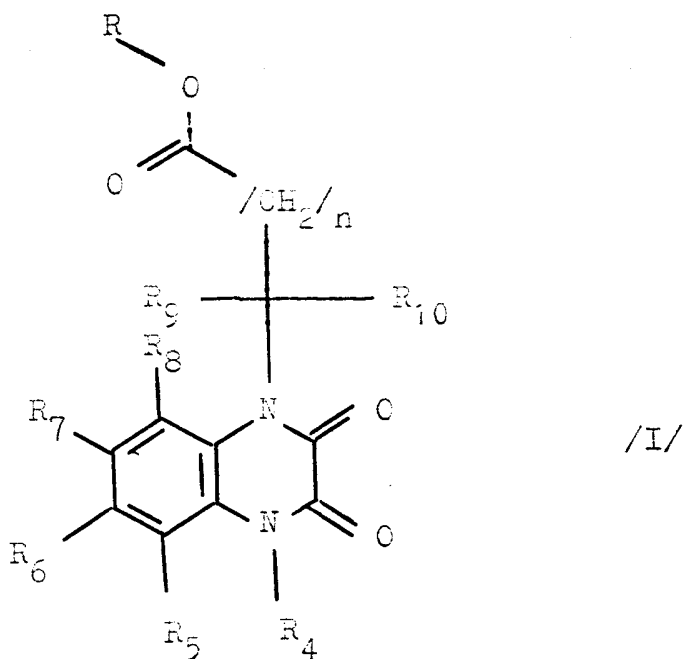
Nové deriváty 1-karboxyalkylchinoxalin-2,3/1H,4H/dionu jsou užitečné při neurologických a psychiatrických onemocněních.

687-91L

PRÍL.	ÚRAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	15. III. 91	011944
-------	----------------------------------	-------------	--------

PATENTOVÉ NÁRČK

1. Nové 1-karboxyalkylchinoxalin-2,3/1H,4H/dionové sloučeniny nebo jejich tautomery obecného vzorce I



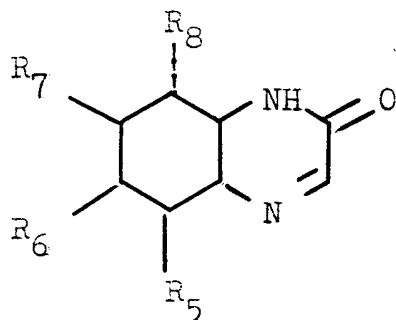
kde znamená

- R atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým a s rozvětveným řetězcem, nebo aralkylovou skupinu,
- n celé číslo 0 až 5,
- R₄ atom vodíku nebo hydroxyskupinu,
- R₅, R₆, R₇, R₈ na sobě nezávisle atom vodíku, nitroskupinu, atom halogenu, alkoxyskupinu, aryloxyskupinu, aralkoxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem nebo arylovou skupinu,
- R₉ atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu,
- R₁₀ atom vodíku nebo alkylovou skupinu
- a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Nové 1-karboxyalkylchinoxalin-2,3/1H,4H/dionové sloučeniny a jejich tautomery obecného vzorce I, kde znamená R_4 atom vodíku a n nulu a ostatní symboly mají v bodu 1 uvedený význam.

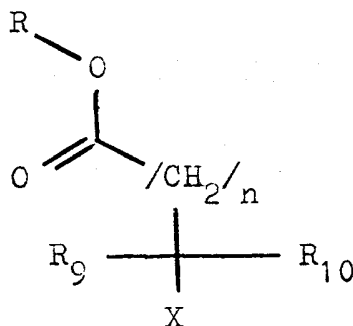
3. Způsob přípravy nových 1-karboxyalkylchinoxalin-2,3-/1H,4H/dionových sloučenin nebo jejich tautomerů obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v bodu 1 a 2 uvedený význam, podle bodu 1 a 2, vyznačený tím, že

a/ alkyluje se sloučenina obecného vzorce II



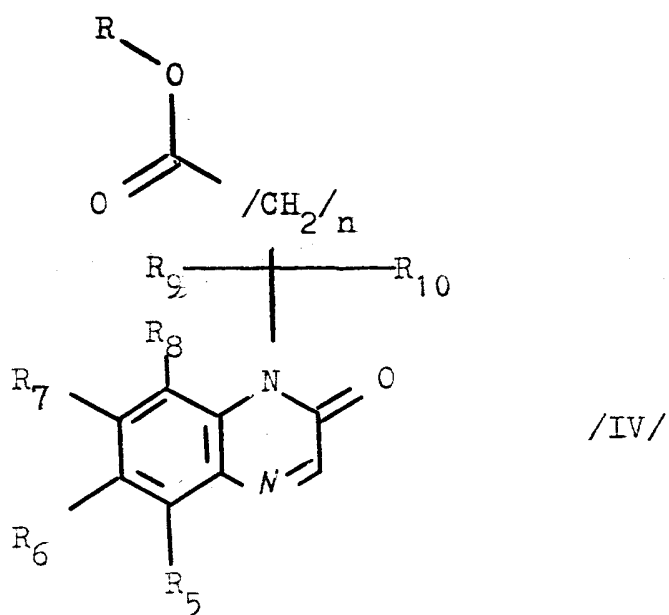
/II/

kde R_5 , R_6 , R_7 a R_8 mají shora uvedený význam, sloučeninou obecného vzorce III

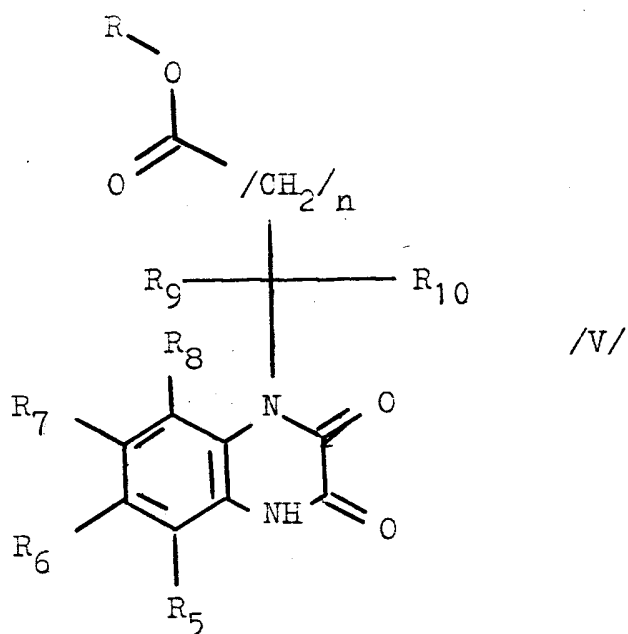


/III/

kde R, n, R_9 a R_{10} mají shora uvedený význam za podmínky, že R neznámá atom vodíku a X znamená uvolňovanou skupinu, s výhodou atom bromu nebo jodu, a vzniklá sloučenina obecného vzorce IV



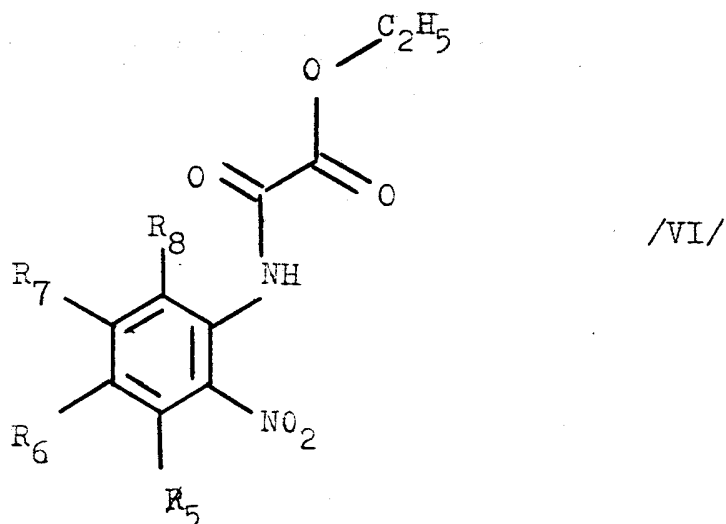
kde R, n, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ mají shora uvedený význam za podmínky, že R neznamená atom vodíku, se oxiduje vodným peroxidem vodíku v kyselině octové a vzniklá sloučenina obecného vzorce V



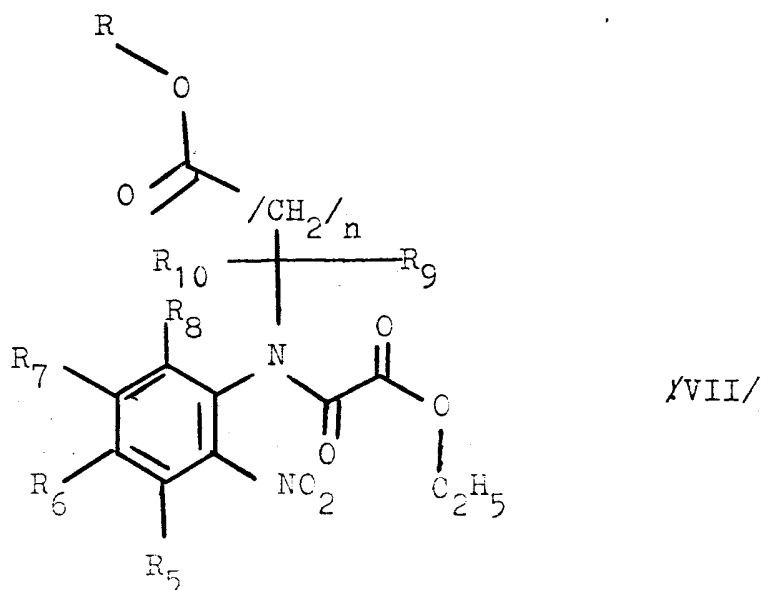
kde R, n, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ mají shora uvedený význam za podmínky, že R neznamená atom vodíku, se hydrolyzuje, nebo se sloučenina obecného vzorce IV, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, nechává reagovat se směsí vodného peroxidu vodíku a hydroxidu sodného

a minerální kyselinou, s výhodou kyselinou chlorovodíkovou se vysráží sloučenina obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v bodu 1 uvedený význam, nebo

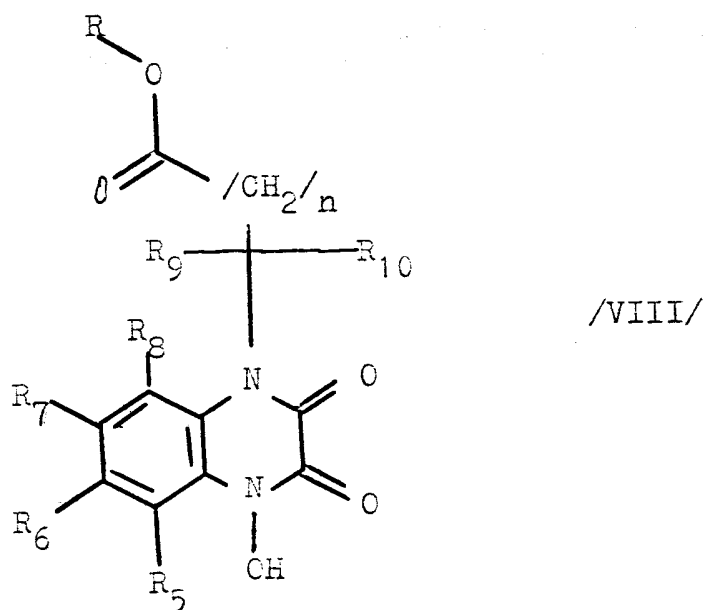
b/ se alkyluje sloučenina obecného vzorce VI



kde R, H, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ mají shora uvedený význam za podmínky, že R₅, R₆, R₇ a R₈ neznamenaají nitro skupinu, sloučeninou obecného vzorce III, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, ve vhodném rozpouštědle, například v alkoholu nebo v dimethylformamidu a v přítomnosti ethoxidu sodného nebo hydridu sodného jakožto zásady a vzniklá sloučenina obecného vzorce VII

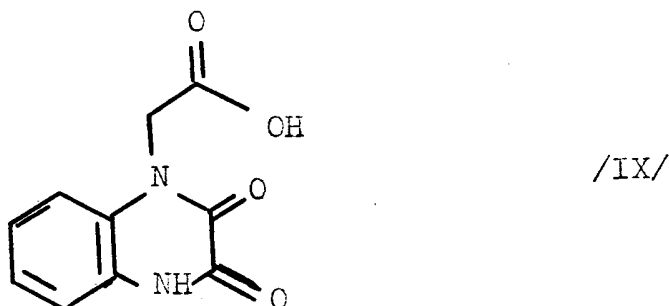


kde znamená R s výhodou terc.-butylovou skupinu a n, $R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ mají shora uvedený význam u obecného vzorce I za podmínky, že R_5, R_6, R_7, R_8 neznámá nitroskupinu se redukuje a vzniklá sloučenina obecného vzorce VIII



kde R znamená s výhodou terc.-butylovou skupinu a n, $R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ mají význam uvedený u obecného vzorce I za podmínky, že R_5, R_6, R_7, R_8 neznámají nitroskupinu, se nechává reagovat na sloučeninu obecného vzorce I, kde R znamená atom vodíku, nebo

c/ halogenuje se nebo se nitruje sloučenina obecného vzorce IX



za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde n znamená nulu a R_4, R_9 a R_{10} atom vodíku a $R_5, R_6, R_7,$ a R_8 na sobě nezávisle atom vodíku a atom halogenu nebo na sobě nezávisle atom vodíku a nitroskupinu.

4. Farmaceutický prostředek pro ošetřování onemocnění centrálního nervového systému, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jakožto účinnou látku obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 a 2 uvedený význam, nebo její farmaceuticky vhodnou sůl a farmaceuticky vhodný nosič.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že má orální dávkovací formu a obsahuje 1 až 200 mg účinné látky v jednotkové formě.


JUDr. Petr KALENSKY

044958	30. IX. 91	UŘAD PRO VYHODNĚNÍ A OBRJEVY	PRIL
--------	------------	------------------------------------	------