



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 181 362** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **C 07 F 9/6509, A 61 K 31/675,**  
**A 61 P 25/08**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

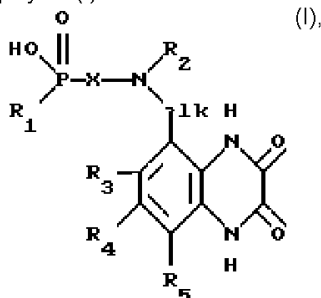
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99110376/04, 22.10.1997  
(24) Дата начала действия патента: 22.10.1997  
(30) Приоритет: 24.10.1996 CH 2621/96  
(46) Дата публикации: 20.04.2002  
(56) Ссылки: WO 94/25469 A1, 10.11.1994. WO 94/25470 A1, 10.11.1994. SU 210773 A, 06.11.1968.  
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 24.05.1999  
(86) Заявка РСТ: EP 97/05843 (22.10.1997)  
(87) Публикация РСТ: WO 98/17672 (30.04.1998)  
(98) Адрес для переписки: 101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10, кв.15, "Евромаркпат", пат.пов. М.В.Колесниковой, рег.№ 527

(71) Заявитель:  
НОВАРТИС АГ (CH)  
(72) Изобретатель: Пьер АКЛИН (CH), Ханс АЛЛЫГАЕР (DE), Ив ОБЕРСОН (CH), Сильвио ОФНЕР (CH), Сим Якоб ВЕЕНСТРА (DE)  
(73) Патентообладатель:  
НОВАРТИС АГ (CH)  
(74) Патентный поверенный:  
Колесникова Марина Викторовна

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОФОСФОНОВЫХ И -ФОСФИНОВЫХ КИСЛОТ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



в которой R<sub>1</sub> обозначает гидроксильный или алифатический, арилифатический либо

ароматический остаток; X - двухвалентный алифатический, циклоалифатический, циклоалифатически-алифатический, арилифатический, гетероарилифатический либо ароматический остаток; R<sub>2</sub> - водород или алифатический либо арилифатический остаток; alk - (низш.)алкилиден; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо друг от друга - водород, (низш.)алкил, галоген, трифторметил, циано или нитро, а также их соли. Указанные соединения и их соли могут применяться для лечения патологических состояний, реагирующих на блокирование рецепторов эксцитаторных аминокислот, и для получения предназначенных для этих целей фармацевтических препаратов. 3 с. и 6 з.п. ф-лы, 1 табл.



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 181 362** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07 F 9/6509, A 61 K 31/675,**  
**A 61 P 25/08**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

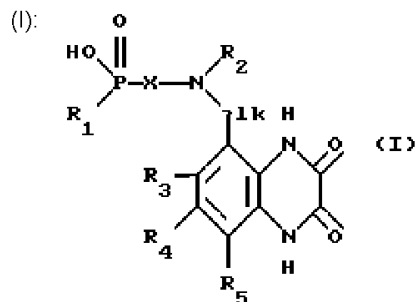
(21), (22) Application: 99110376/04, 22.10.1997  
(24) Effective date for property rights: 22.10.1997  
(30) Priority: 24.10.1996 CH 2621/96  
(46) Date of publication: 20.04.2002  
(85) Commencement of national phase: 24.05.1999  
(86) PCT application:  
EP 97/05843 (22.10.1997)  
(87) PCT publication:  
WO 98/17672 (30.04.1998)  
(98) Mail address:  
101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10,  
kv.15, "Evromarkpat", pat.pov.  
M.V.Kolesnikovoj, reg.No 527

(71) Applicant:  
NOVARTIS AG (CH)  
(72) Inventor: P'er AKLIN (CH),  
Khans ALL'GAER (DE), Iv OBERSON  
(CH), Sil'vio OFNER (CH), Sim Jakob VEENSTRA  
(DE)  
(73) Proprietor:  
NOVARTIS AG (CH)  
(74) Representative:  
Kolesnikova Marina Viktorovna

(54) DERIVATIVES OF AMINOPHOSPHONIC AND AMINOPHOSPHINIC ACIDS, METHOD OF THEIR SYNTHESIS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON THEREOF

(57) Abstract:  
FIELD: organic chemistry, pharmacy.  
SUBSTANCE: invention relates to compounds of the formula

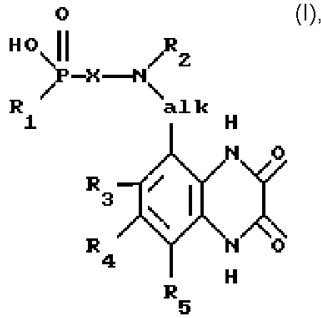
R<sub>1</sub> means hydroxy- or aliphatic, araliphatic or aromatic residue; X means bivalent aliphatic, cycloaliphatic, cycloaliphatic-aliphatic, araliphatic, heteroarylaliphatic or aromatic residue; R<sub>2</sub> means hydrogen atom or aliphatic, or araliphatic residue; alk means (lower)-alkylidene; and R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> mean independently each of other hydrogen atom, (lower)-alkyl, halogen atom, trifluoromethyl-group, cyano-group or nitro-group and their salts also. Indicated compounds and their salts can be used for treatment of patients with pathological states responding to blocking receptors of excitative amino acids and for preparing pharmaceutical preparations designated for these aims. EFFECT: improved method of synthesis, valuable medicinal properties. 9 cl, 1 tbl, 31 ex



RU 2 181 362 C2

RU 2 181 362 C2

Изобретение относится к соединениям формулы I



в которой R<sub>1</sub> обозначает гидроксид или алифатический, ариалифатический либо ароматический остаток,

X обозначает двухвалентный алифатический, циклоалифатический, циклоалифатически-алифатический, ариалифатический, гетероарилалифатический либо ароматический остаток,

R<sub>2</sub> обозначает водород или алифатический либо ариалифатический остаток,

alk представляет собой (низш.)алкилиден и

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо друг от друга обозначают водород, (низш.)алкил, галоген, трифторметил, циано или нитро,

а также к их солям, способу их получения и к содержащим их фармацевтическим препаратам.

Новыми соединениями формулы I являются, например, такие, в которых

a1) R<sub>4</sub> имеет значение, отличное от нитро, если X представляет собой метилен, 3-гидроксидбензилиден, 3-метоксидбензилиден, 3-пиридилметилен, этилен, оксоэтилен, этилиден, 1,3-пропилен, 1,3-(1-карбоксо)пропилен, циклопропилен или 1,4-бутилен, R<sub>1</sub> представляет собой гидроксид, alk представляет собой метилен и R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> обозначают водород, или если X представляет собой метилен, R<sub>1</sub> представляет собой метил или бензил, alk представляет собой метилен и R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> обозначают водород, или если X представляет собой бутилен, R<sub>1</sub> представляет собой гидроксид, alk представляет собой метилен, R<sub>2</sub> представляет собой метил и R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> обозначают водород и

b1) R<sub>4</sub> имеет значение, отличное от брома, если X представляет собой метилен или этилиден, R<sub>1</sub> представляет собой гидроксид, alk представляет собой метилен и R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> обозначают водород, например, такие, в которых

a2) X имеет значение, отличное от метилена, 3-гидроксидбензилидена, 3-метоксидбензилидена, 3-пиридилметилена, этилена, оксоэтилена, этилидена, 1,3-пропилена, 1,3-(1-карбоксо)пропилена, циклопропилена и 1,4-бутилена, если R<sub>1</sub> обозначает гидроксид и R<sub>2</sub> обозначает водород,

b2) X имеет значение, отличное от 1,4-бутилена, если R<sub>1</sub> обозначает гидроксид и R<sub>2</sub> обозначает метил, и

в) X имеет значение, отличное от метилена, если R<sub>1</sub> является метилом или

бензилом.

Алифатические остатки представляют собой, например, (низш.)алкильные, (низш.)алкенильные либо (низш.)алканоильные остатки.

5 Ариалифатические остатки представляют собой, например, фенил(низш.)алкильные либо нафтил(низш.)алкильные остатки.

10 Ароматические остатки представляют собой, например, фенильные либо нафтильные остатки.

15 Двухвалентные алифатические остатки представляют собой, например, (низш.)алкилен, оксо(низш.)алкилен, оксо(низш.)алкенилен, (низш.)алкилиден, полигалоген(низш.)алкилиден,

15 карбокси(низш.)алкилиден, гидроксид(низш.)алкилиден, (низш.)алкокси(низш.)алкилиден либо (низш.)алкилтио-(низш.)алкилиден.

20 Двухвалентные циклоалифатические остатки представляют собой, например, необязательно сконденсированные с бензольным ядром циклоалкиленовые, циклоалкилиденные либо циклоалкенилиденные остатки, такие как 3-6-членный циклоалкилен, 3-6-членный циклоалкилиден либо 3-6-членный бензоциклоалкенилиден.

25 Двухвалентные циклоалифатически-алифатические остатки представляют собой, например, 3-6-членный циклоалкил(низш.)алкилен либо циклоалкил(низш.)алкилиден.

30 Двухвалентные ариалифатические остатки представляют собой, например, фенил(низш.)алкиленовые, фенил(оксо)(низш.)алкиленовые либо фенил(низш.)алкилиденные остатки.

35 Двухвалентные гетероаралифатические остатки представляют собой, например, пирролил(низш.)алкилиденные, фурил(низш.)алкилиденные, тиенил(низш.)алкилиденные либо пиридил(низш.)алкилиденные остатки.

40 Двухвалентные ароматические остатки представляют собой, например, фениленовые либо нафтиленовые остатки.

45 Циклическая система указанных циклоалкиленовых, циклоалкилиденных, необязательно сконденсированных с бензольным ядром циклоалкиленовых, циклоалкилиденных либо циклоалкенилиденных, циклоалкил(низш.)алкилиденных, фенил(низш.)алкиленовых,

50 фенил(оксо)(низш.)алкиленовых, фенил(низш.)алкилиденных, фурил(низш.)алкилиденных, тиенил(низш.)алкилиденных,

55 пиридил(низш.)алкилиденных, фениленовых, нафтиленовых, фенил(низш.)алкильных и нафтил(низш.)алкильных остатков может быть незамещенной или обычным образом замещенной, в частности одно-, дву- либо трехзамещенной, например, (низш.)алкилом, (низш.)алкокси-, фенилокси-, гидроксильной группами, галогеном, трифторметилом, ди(низш.)алкиламино-,

60 (низш.)алканоиламино-, нитро-, карбоксильной, (низш.)алкоксикарбонильной, карбамоильной и/или цианогруппами.

3-6-членный бензоциклоалкенилиден представляет собой, например, инданилиден либо тетрагидронафтилиден, такой как

индан-2,2-илиден.

3-6-членный циклоалкилен представляет собой, например, циклопропилен, 1,2-циклобутилен, 1,2-циклопентилен либо 1,2-циклогексилен.

3-6-членный циклоалкилиден представляет собой, например, циклопропилиден, циклобутилиден, циклопентилиден либо циклогексилиден.

3-6-членный циклоалкил(низш.)алкилен представляет собой, например, 3-6-членный циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилен, где циклоалкил обозначает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил либо циклогексил.

3-6-членный циклоалкил(низш.)алкилиден представляет собой, например, 3-6-членный циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилиден, где циклоалкил обозначает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил либо циклогексил.

Выше и в последующем под низшими остатками и соединениями имеются в виду, например, такие, которые имеют вплоть до 7, предпочтительно вплоть до 4, атомов углерода (С-атомов).

Карбокси(низш.)алкилиден представляет собой, например, карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилиден, такой как карбоксиметилен, а также 2-карбоксиэтилиден, 3-карбоксипропилиден либо 4-карбоксибутилиден.

Ди(низш.)алкиламино представляет собой, например, ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкиламино, такой как диметиламино, диэтиламино, N-этил-N-метиламино, N-пропил-N-метиламино, N-изопропил-N-метиламино либо N-бутил-N-метиламино.

Фурил(низш.)алкилиден представляет собой, например, фурил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилиден, такой как фурилметилен, а также 2-фурилэтилиден, 3-фурилпропилиден либо 4-фурилбутилиден.

Галоген представляет собой, например, галоген с атомным номером до 35 и 35, такой как фтор, хлор либо бром.

Гидрокси(низш.)алкилиден представляет собой, например, гидрокси-С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub>алкилиден, прежде всего гидрокси-С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алкилиден, такой как 2-гидроксиэтилиден, 3-гидроксипропилиден либо 4-гидроксибутилиден.

Нафтил(низш.)алкил представляет собой, например, незамещенный или, как указано выше, замещенный нафтил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил, такой как нафтилметил, 2-нафтилэтил, 3-нафтилпропил либо 4-нафтилбутил.

(Низш.)алканоиламино представляет собой, например, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>алканоиламино, такой как ацетиламино, пропиониламино, бутириламино, изобутириламино либо пивалоиламино.

(Низш.)алкенил представляет собой, например, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub>алкенил, предпочтительно С<sub>3</sub>-С<sub>4</sub>алкенил, такой как аллил либо бут-2-енил.

(Низш.)алкокси представляет собой, например, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>алкокси, предпочтительно С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкокси, такой как метокси, этокси, пропилокси, изопропилокси, бутилокси, изобутилокси, втор-бутилокси, трет-бутилокси, пентилокси либо гексилокси или гептилоксигруппу.

(Низш.)алкоксикарбонил представляет

собой, например, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>алкоксикарбонил, предпочтительно С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкоксикарбонил, такой как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропилоксикарбонил, изопропилоксикарбонил либо бутилоксикарбонил, но может представлять собой также изобутилоксикарбонил, втор-бутилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил либо пентилоксикарбонильную, гексилоксикарбонильную или гептилоксикарбонильную группу.

(Низш.)алкокси(низш.)алкилиден представляет собой, например, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилиден, такой как 2-метоксиэтилиден, этоксиметилен, 2-метоксиэтилиден, 2-этоксиэтилиден, 3-метоксипропилиден либо 4-метоксибутилиден.

(Низш.)алкил представляет собой, например, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>алкил, предпочтительно С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил, такой как прежде всего метил или, во вторую очередь, этил, пропил, изопропил либо бутил, но может представлять собой также изобутил, втор-бутил, трет-бутил или же С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>алкильную группу, такую как пентильная, гексильная либо гептильная группа.

(Низш.)алкилен может быть прямоцепным или разветвленным и может быть связан в любом положении; он представляет собой, например, прямоцепной или разветвленный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилен, такой прежде всего, как метилен, а также 1,2-этилен, 1,3- либо 1,2-пропилен или 1,4-, 1,3- либо 2,3-бутилен.

(Низш.)алкилиден может быть прямоцепным или разветвленным и может быть геминально связан в любом положении; он может представлять собой, например, прямоцепной или разветвленный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилен, такой прежде всего, как метилен, 1,1-этилиден, 1,1- либо 2,2-пропилиден или 1,1-бутилиден.

(Низш.)алкилтио(низш.)алкилиден представляет собой, например, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилтио-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилиден, такой как метилтиометилен, этилтиометилен, 2-метилтиоэтилиден, 2-этилтиоэтилиден, 3-метилтиопропилиден либо 4-метилтиобутилиден.

Оксо(низш.)алкенилен связан с обозначенным в формуле I N-атомом предпочтительно через несущий оксогруппу С-атом и обозначает, например, соответствующий оксо-С<sub>3</sub>-С<sub>4</sub>алкенилен, такой прежде всего, как 1-оксопроп-2-енилен либо 1-оксобут-2-енилен.

Оксо(низш.)алкилен связан с обозначенным в формуле I N-атомом предпочтительно через несущий оксогруппу С-атом и обозначает, например, соответствующий оксо-С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алкилен, такой прежде всего, как 1-оксоэтилен либо 1-оксопропилен, а также 1-оксобутилен.

Фенил(оксо)(низш.)алкилен связан с обозначенным в формуле I N-атомом предпочтительно через несущий оксогруппу С-атом и обозначает, например, соответствующий фенил(оксо)-С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алкилен, такой прежде всего, как 1-оксо-2-фенилэтилен.

Фенил(низш.)алкил представляет собой,

например, незамещенный или, как указано выше, замещенный фенил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил, такой как бензил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил либо 4-фенилбутил.

Фенил (низш.)алкилен представляет собой, например, незамещенный или, как указано выше, замещенный фенил-С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алкилен, такой как 2-фенилэтилен, 3-фенилпропилен либо 4-фенилбутилен.

Фенил(низш.)алкилиден представляет собой, например, фенил -С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилиден, такой как бензилиден, а также 2-фенилэтилиден, 3-фенилпропилиден либо 4-фенилбутилиден.

Полигалоген(низш.)алкилиден представляет собой, например, полигалоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилиден, такой прежде всего, как 2,2,2-трифторэтилиден.

Пиридил(низш.)алкилиден представляет собой, например, пиридил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилиден, такой как пиридилметилен, а также 2-пиридилэтилиден, 3-пиридилпропилиден либо 4-пиридилбутилиден.

Пирролил(низш.)алкилиден представляет собой, например, пирролил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилиден, такой как пирролилметилен, а также 2-пирролилэтилиден, 3-пирролилпропилиден либо 4-пирролилбутилиден.

Тиенил(низш.)алкилиден представляет собой, например, тиенил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилиден, такой как тиенилметилен, а также 2-тиенилэтилиден, 3-тиенилпропилиден либо 4-тиенилбутилиден.

Соединения формулы I могут образовывать соли с основаниями. Соединения формулы I с основными группами могут также образовывать кислотно-аддитивные соли и внутренние соли.

К солям соединений формулы I с основаниями относятся, например, их соли с фармацевтически приемлемыми основаниями, такие как нетоксичные соли металлов, образованные с использованием металлов групп Ia, Ib, IIa и IIb, например соли щелочных металлов, прежде всего натрия или калия, соли щелочно-земельных металлов, прежде всего кальция или магния, а также аммониевые соли с аммиаком или органическими аминами либо четвертичными аммониевыми основаниями, в частности с необязательно С-гидроксилированными алифатическими аминами, прежде всего моно-, ди- либо три(низш.)алкиламинами, как, например, метил-, этил- либо диэтиламин, моно-, ди- либо три(гидрокси(низш.)алкил)аминами, такими как этаноламин, диэтанолламин либо триэтанолламин, трис(гидроксиметил)нафтильные остатки или 2-гидрокси-трет-бутиламин, либо N-(гидрокси(низш.)алкил) -N, N-ди(низш.)алкиламинами, соответственно N-(полигидрокси(низш.)алкил)-N-(низш.)алкил аминами, такими как 2-(диметиламино)этанол или D-глукзамин или холин, либо четвертичными алифатическими гидроксидами аммония, как, например, гидроксид тетрабутиламмония.

Кислотно-аддитивные соли соединений формулы I представляют собой, например, их фармацевтически приемлемые соли соответствующих минеральных кислот, таких как галогеноводородные кислоты, серная кислота или фосфорная кислота, например

гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, гидросульфаты или фосфаты, соли соответствующих карбоновых кислот, таких как необязательно гидроксилированные (низш.)алкановые кислоты, например уксусная кислота, гликолевая кислота, пропионовая кислота, молочная кислота или пивалиновая кислота, необязательно гидроксилированные и/или замещенные оксогруппой (низш.)алкандикарбоновые кислоты, например щавелевая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, пировиноградная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, а также ароматических, гетероароматических либо алифатических карбоновых кислот, таких как бензойная кислота, никотиновая кислота или миндальная кислота, и соли соответствующих алифатических либо ароматических сульфокислот или N-замещенных сульфаминокислот, например метансульфонаты, бензолсульфонаты, п-толуолсульфонаты или N-циклогексилсульфаминаты (цикламаты).

Перечень указанных солей включает как полные, так и неполные соли, т.е. соли с 1, 2 или 3, предпочтительно двумя, эквивалентами основания на моль кислоты формулы I, соответственно соли с 1, 2 или 3 эквивалентами, предпочтительно 1 эквивалентом кислоты на моль основания формулы I.

Для выделения или очистки могут использоваться также фармацевтически неприемлемые соли. Однако в терапевтических целях могут применяться только фармацевтически приемлемые, нетоксичные соли, которые поэтому и отнесены к предпочтительным.

Соединения формулы I обладают ценными фармакологическими свойствами. Они обладают высокой степенью сродства по отношению к рецепторам возбуждающих (электрический/химический сигнал) аминокислот, таким как AMPA-рецепторы, NMDA (каинат)-рецепторы и/или к местам связывания глицина на NMDA-рецепторах. Сродство к указанным рецепторам может быть в зависимости от структуры полным или селективным. Ряд соединений формулы I проявляют прежде всего высокую степень сродства к AMPA- и/или NMDA (каинат) рецепторам и в то же время меньшую степень сродства по отношению к местам связывания глицина на NMDA-рецепторе.

Способность к связыванию получаемых согласно изобретению соединений и их солей может быть подтверждена *in vitro* радиографическим методом на мембранах головного мозга крыс (мышей) на основании вытеснения [<sup>3</sup>H]-AMPA, [<sup>3</sup>H]-каината, [<sup>3</sup>H]-ДХКК (5,7-дихлоркинуреновая кислота), соответственно [<sup>3</sup>H]-MDL 105, 510, и при этом определяют концентрацию (IC<sub>50</sub>), требуемую для 50%-ного вытеснения.

В целях определения сродства к AMPA-рецепторам можно использовать, например, постановку опыта с пробой рецептора, воспринимающего излучение, как это описано у Honore T., Lauridsen J. и Krogsgaard-Larsen в Journ. Neurochem. 38. 173-178 (1981), где для соединений формулы I выявлены IC<sub>50</sub>-значения от порядка 0,05 до порядка 5 мкм. Сродство к каинат-рецепторам

может быть определено, например, постановкой опыта с пробой рецептора, воспринимающего излучение, описанного у Simon J.R., Contrera J.F. и Kuhn M.J.J. в *Neurochem.* 26, 141-147 (1975), где для соединений формулы I выявлены IC<sub>50</sub>-значения от порядка 0,5 до порядка 5 мкМ.

Способность к связыванию соединений формулы I по отношению к местам связывания глицина на NMDA-рецепторе может быть определена, например, постановкой опыта с пробой рецептора, воспринимающего излучение, описанного у Baron M. B., Siegel B.W. и др. в *Eur. Journ. Pharmacol., Molec. Pharmacol. Section* 206, стр. 149-154 (1991) и у Canton T., Doble и др. в *Journ. Pharm. Pharmacol.* 44, стр. 812-816 (1992), где использовали мембраны коры головного мозга крыс и гиппокампа крыс. IC<sub>50</sub>-значение соединений формулы I, выявленное в ходе проведения этого опыта, составляет от порядка 0,005 до порядка 5 мкМ.

Благодаря этим свойствам соединения формулы I обладают ярко выраженным противосудорожным эффектом, который выявляют *in vivo*, например, на мыши и который проявляется в ярко выраженном защитном действии по отношению к судорогам, вызываемым электрошоком или метразолом, причем в таких исследованиях можно использовать обычную модель мыши, которую подвергают электрошоку или у которой индуцируют метразолом появление судорог, как это описано у Schmutz и др. в *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 342, 61-66 (1990).

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться тем самым с высокой эффективностью для профилактики и терапии патологических состояний, реагирующих на блокирование рецепторов эксцитарных аминокислот, прежде всего на блокирование одного или нескольких из вышеназванных субтипов рецепторов эксцитарных аминокислот, например, для лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний, таких как заболевания, являющиеся следствием инсульта, гипогликемии, аноксии или поражений головного мозга, проявляющихся в параличах, ишемических заболеваний головного мозга, таких как церебральная ишемия, церебральная ишемия при хирургических операциях на сердце или остановках сердца, перинатальная афиксия, припадки эпилепсии, хорей Хантингтона, болезни Альцгеймера и Паркинсона, амиотрофический боковой склероз, травмы спинного и головного мозга, а также интоксикация, вызванная нейротоксинами или злоупотреблением наркотическими средствами, для терапии и лечения ишемических заболеваний глаз, спазмов сосудов и мышц, связанных, например, с мигренью или местной либо общей спастикой, судорог, связанных, например, с приступами эпилепсии, а также для лечения и профилактики состояний страха и болезненных состояний, связанных, например, с невралгией тройничного нерва.

Изобретение относится в первую очередь к соединениям формулы I, в которой

R<sub>1</sub> обозначает гидроксигруппу, (низш.)алкил,

(низш.)алкенил, фенил(низш.)алкил, нафтил(низш.)алкил, фенил или нафтил,

X обозначает (низш.)алкилен, (низш.)алкилиден, оксо(низш.)алкилен, оксо(низш.) алкенилен, полигалоген (низш.) алкилиден, карбокси(низш.)алкилиден, гидроксигруппа (низш.) алкилиден, (низш.)алкокси(низш.) алкилиден, (низш.) алкилтио (низш.) алкилиден, 3-6-членный циклоалкилен, 3-6-членный циклоалкилиден, 3-6-членный бензоциклоалкенилиден, 3-6-членный циклоалкил(низш.) алкилен, 3-6-членный циклоалкил (низш.) алкилиден, фенил(низш.)алкилен, фенил(оксо) (низш.) алкилен, фенил(низш.)алкилиден, пирролил(низш.)ал-килиден, фурил (низш.) алкилиден, тиенил (низш.) алкилиден, пиридил(низш.) алкилиден, фенилен или нафтилен,

R<sub>2</sub> обозначает водород, (низш.)алкил, (низш.)алкенил, фенил (низш.)алкил или нафтил(низш.)алкил,

причем циклическая система указанных циклоалкиленовых, циклоалкилиденных, необязательно сконденсированных с бензольным ядром циклоалкиленовых, циклоалкилиденных либо циклоалкенилиденных, циклоалкил(низш.) алкилиденных, фенил(низш.) алкиленовых, фенил(оксо) (низш.)алкиленовых, фенил(низш.)алкилиденных, фурил(низш.)алкилиденных, тиенил (низш.) алкилиденных, пиридил (низш.)

алкилиденных, фениленовых, нафтиленовых, фенил (низш.) алкильных и нафтил(низш.)алкильных остатков может быть замещенной, например, (низш.)алкилом, (низш.)алкокси-, фенилокси-, гидроксильной группами, галогеном, трифторметилом, ди(низш.)-алкиламино-, (низш.)алканоиламино-, нитро-, карбоксильной, (низш.)алкоксикарбонильной, карбамоильной и/или цианогруппами, alk представляет собой (низш.)алкилиден и

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо друг от друга обозначают водород, (низш.)алкил, галоген, трифторметил, циано или нитро, и их солям.

Изобретение относится прежде всего к соединениям формулы I, в которой

R<sub>1</sub> обозначает гидроксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой как метил либо бутил, фенил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой как бензил, или фенил,

X обозначает прямоцепной или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, такой как метилен либо 1,2-этилен, прямоцепной или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой как 1,1-этилен, 1,1- либо 2,2-пропилиден или 1,1-бутилиден, оксо-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, такой прежде всего, как 1-оксоэтилен либо 1-оксопропилен, оксо-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>алкенилен, такой как 1-оксопроп-2-енилен либо 1-оксобут-2-енилен, прямоцепной или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, такой прежде всего, как метилен, полигалоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой прежде всего, как 2,2,2-трифторэтилиден, карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой как карбоксиметилен, гидроксигруппа-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой как 3-гидроксипропилиден либо 4-гидроксипропилиден, 3-6-членный циклоалкилен, такой как циклопропилен либо 1,2-циклогексилен, 3-6-членный

циклоалкилиден, такой как циклопропилиден либо циклогексилиден, 3-6-членный бензоциклоалкенилиден, такой как индан-2,2-илиден, незамещенный либо замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилом, таким как метил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппой, такой как метокси, фенилокси, гидрокси, галогеном с атомным номером до 35 и 35, таким как фтор, хлор либо бром, трифторметилом, ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламиногруппой, такой как диметиламино, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алканоиламиногруппой, такой как ацетиламино, нитрогруппой, карбоксильной группой, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбонил, таким как метоксикарбонил или этоксикарбонил, карбамоилом и/или цианогруппой фенил(оксо)-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, такой как 1-оксо-2-фенилэтилен, или фенил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой как бензилиден, пирролил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой как пирролилметил, фурил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой как фурилметил, тиенил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой как тиенилметил, или фенилен,

R<sub>2</sub> обозначает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил либо бутил, незамещенный или замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилом, таким как метил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппой, такой как метокси, гидроксильной группой, галогеном с атомным номером до 35 и 35, таким как фтор, хлор либо бром, трифторметилом, нитрогруппой, карбоксильной группой, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбонил, таким как метоксикарбонил, карбамоилом и/или цианогруппой, фенил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой как бензил,

alk представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой как метилен либо 1,1-этилен, и

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо друг от друга обозначают водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой как метил либо этил, галоген с атомным номером до 35 и 35, такой как хлор либо бром, трифторметил, циано или нитро, и к их солям.

Изобретение относится прежде всего к соединениям формулы I, в которой

R<sub>1</sub> обозначает гидрокси,

X обозначает прямоцепной или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой как метилен, этилиден, этилен, 1,1- либо 2,2-пропилиден или 1,1-бутилиден, прямоцепной или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, такой как этилен, 1,2-либо 1,3-пропилен, 1,4- либо 1,2-бутилен, оксо-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, такой как 1-оксоэтилен либо 1-оксопропилен, 3-6-членный циклоалкилен, такой как циклопропилен либо 1,2-циклогексил, или 3-6-членный циклоалкилиден, такой как циклопропилиден либо циклогексилиден,

R<sub>2</sub> обозначает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил либо бутил,

alk представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой как метилен либо 1,1-этилен, и R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо друг от друга обозначают водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой как метил либо этил, галоген с атомным номером до 35 и 35, такой как хлор либо бром, трифторметил, циано или нитро,

и к их солям.

Изобретение относится в самую первую очередь к соединениям формулы I, в которой R<sub>1</sub> обозначает гидрокси,

X обозначает прямоцепной или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой как метилен, этилиден, этилен, 1,1- либо 2,2-пропилиден или 1,1-бутилиден, прямоцепной или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, такой как этилен, 1,2-либо 1,3-пропилен, 1,4- либо 1,2-бутилен, 3-6-членный циклоалкилен, такой как циклопропилен либо 1,2-циклогексил, или 3-6-членный циклоалкилиден, такой как циклопропилиден либо циклогексилиден,

R<sub>2</sub> обозначает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил либо бутил,

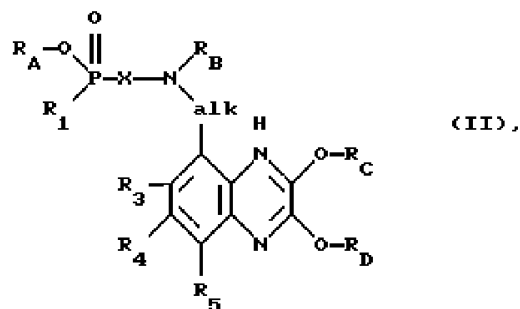
alk представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой как метилен,

R<sub>4</sub> обозначает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой как метил либо этил, галоген с атомным номером до 35 и 35, такой как хлор либо бром, трифторметил, циано или нитро и

R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> обозначают водород, и к их солям.

Изобретение относится конкретно к представленным в примерах соединениям формулы I и их солям, к способу их получения, к содержащим их препаратам и к их применению в качестве активных веществ в лекарственных средствах.

Способ получения соединений формулы I отличается тем, что из соединения формулы II



в которой R<sub>A</sub> обозначает водород или гидроксизащитную группу, R<sub>B</sub> представляет собой одну из групп, указанных для R<sub>2</sub>, или аминозащитную группу и радикалы R<sub>C</sub> и R<sub>D</sub> обозначают идентичные или разные гидроксизащитные группы, а R<sub>1</sub>, X, R<sub>2</sub>, alk, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> имеют указанные выше значения, отщепляют гидроксизащитные группы R<sub>C</sub> и R<sub>D</sub>, а также необязательно имеющуюся гидроксизащитную группу R<sub>A</sub> и необязательно имеющуюся аминозащитную группу R<sub>B</sub> и при необходимости полученное соответственно соединение переводят в другое соединение формулы I, получаемую по способу смесь изомеров разделяют на компоненты и предпочтительный в каждом случае изомер отделяют и/или получаемое по способу свободное соединение переводят в соль или же получаемую по способу соль переводят в соответствующее свободное соединение.

В качестве гидроксизащитных групп R<sub>A</sub> могут рассматриваться, например, обычные, используемые для промежуточной защиты фосфоновых групп гидроксизащитные

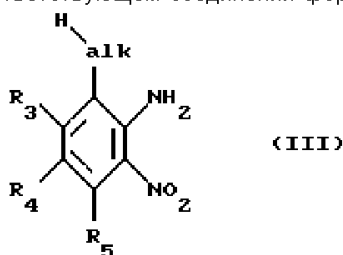
группы, такие, в частности, как (низш.)алкил, например метил, этил или изопропил, кроме того, необязательно замещенные фенил (низш.)алкильные группы, такие как бензил, а также три(низш.)алкилсилил, такой как триметилсилил.

В роли гидроксизащитных групп R<sub>C</sub> и/или R<sub>D</sub> могут выступать, например, обычные, используемые для промежуточной защиты лактамовых групп гидроксизащитные группы, в частности эфиробразующие группы, такие как (низш.)алкил, предпочтительно метил.

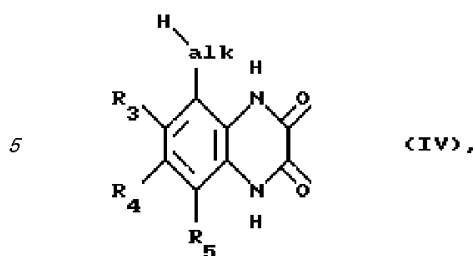
Пригодными аминозащитными группами R<sub>B</sub> являются, например, используемые обычно для промежуточной защиты аминогрупп защитные группы, такие как производные полуэфира угольной кислоты ацильные группы, такие как (низш.)алкоксикарбонил или необязательно замещенные фенилокси- или фенил (низш.)алкоксикарбонильные группы.

Отщепление вышеназванных защитных групп R<sub>C</sub>, R<sub>D</sub> и необязательно R<sub>A</sub> и/или R<sub>B</sub> осуществляют обычным образом, например путем обработки кислотой, такой как соляная кислота, например, 1 н.-4 н. соляная кислота, 20-40% бромистоводородной кислотой в уксусной кислоте, или путем обработки три(низш.)алкилгалогенсиланом, таким как триметилбромсилан, либо гекса(низш.)алкилдисилазаном, таким как гексаметилдисилазан, с последующим добавлением (низш.)алканола, такого как этанол, который реагирует с силановым компонентом с высвобождением при этом галогенводорода. Альтернативная возможность отщепления защитных групп состоит в проведении обработки кислотой Льюиса, такой как три(низш.)алкилгалогенсилан, причем для этого могут потребоваться более жесткие условия, в частности температуры в интервале от порядка 50 до порядка 110 °С.

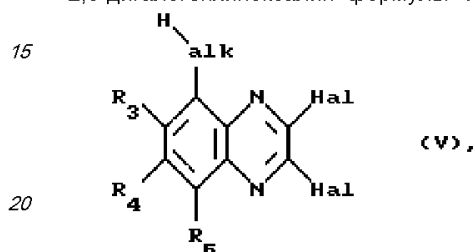
Исходные вещества формулы II получают, например, благодаря тому, что в соответствующем соединении формулы III



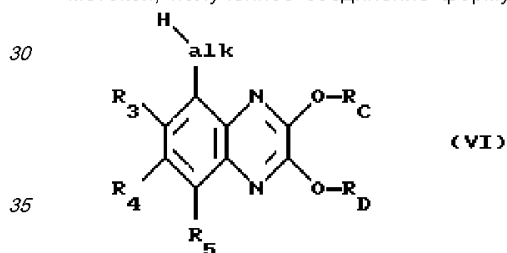
нитрогруппу обычным путем, например каталитическим гидрированием в присутствии палладия или никеля Ренея, восстанавливают до аминогруппы, полученный фенилен-1,2-диамин в кислых условиях, например в присутствии соляной кислоты, с помощью щавелевой кислоты конденсируют с получением соответствующего хиноксалиндиона формулы IV



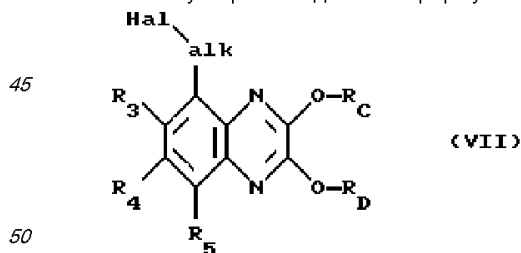
5 который взаимодействием с галогенирующим агентом, вводящим галоген Hal, например с фосфороксихлоридом, переводят в соответствующий 2,3-дигалогенхиноксалин формулы V



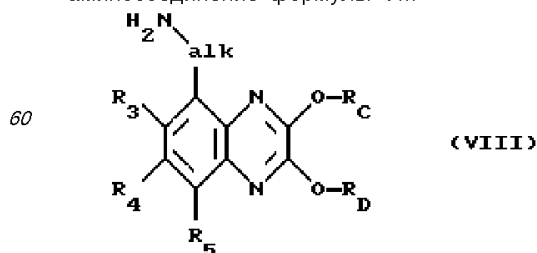
15 в этом последнем группы Hal обычным путем, например взаимодействием с (низш.)алканолом щелочного металла, такого как метанолат натрия, заменяют на защищенную гидроксигруппу -OR<sub>C</sub>, соответственно -OR<sub>D</sub>, такую как (низш.)алкокси, прежде всего метокси, полученное соединение формулы VI



25 галогенирующим агентом, вводящим галоген Hal, таким как N-бромсукцинимид, в присутствии азоизобутиронитрила или пероксида дибензоила, в боковой цепи галогенируют с образованием соответствующего соединения формулы VII



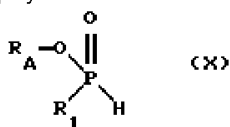
30 и это соединение взаимодействием с азидом, таким как азид натрия, и последующим восстановлением, например, путем обработки трифенилфосфином и водой переводят в соответствующее аминосоединение формулы VIII



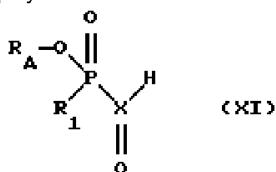
35 которое подвергают реакции конденсации



либо с карбонильным соединением формулы  $\text{H-X=O}$  (IX) и затем в присутствии основания, такого как три(низш.)алкиламин, с три(низш.)алкилсилиловым эфиром, таким как триметилсилиловый эфир, соединения формулы X

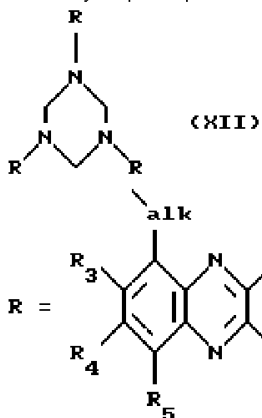


либо в присутствии цианоборогидрида натрия непосредственно с соединением формулы XI



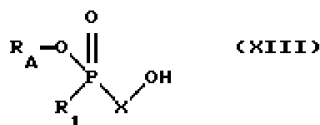
Этот вариант способа пригоден прежде всего для получения соединений формулы I, где X обозначает двухвалентный алифатический, циклоалифатически-алифатический, арилифатический или гегероарилалифатический остаток.

Согласно одной из модификаций этого варианта способа особенно предпочтительной для получения соединений формулы I, где X представляет собой (низш.)алкилиден, прежде всего метилен, амин формулы X подвергают взаимодействию с формальдегидом либо отдающим формальдегид агентом с получением соответствующего триазинана формулы XII



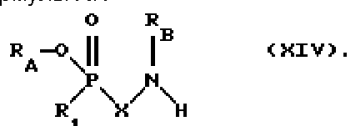
который затем, например, в присутствии основания, такого как три(низш.)алкиламин, подвергают взаимодействию с три(низш.)алкилсилиловым эфиром, таким как триметилсилиловый эфир, соединений формулы X.

Для получения соединений формулы II, где X в  $\alpha$ -положении по отношению к аминогруппе несет оксогруппу, аминсоединение VIII предпочтительно в присутствии связывающего воду агента, такого как карбодимид, например гидрохлорида N-(диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимид а, подвергают взаимодействию с соответствующим карбоновокислотным соединением формулы XIII



либо в присутствии основного конденсирующего средства осуществляют взаимодействие с реакционноспособным производным, таким как галогенангидрид кислоты или реакционноспособный эфир, указанного соединения.

Для получения соединений формулы II, где X представляет собой двухвалентный циклоалифатический или ароматический остаток предпочтительно исходить из галогенных соединений формулы VII и затем эти последние подвергать по обычной технологии реакции конденсации с соответствующим аминкомпонентом формулы XIV



Получаемые по способу соединения можно переводить обычным путем в другие соединения формулы I. Так, в частности, в соединения формулы I, где  $\text{R}_2$  обозначает водород, обычным путем можно вводить алифатические или арилифатические остатки, такие как (низш.)алкильные, (низш.)алкенильные либо (низш.)алканоильные остатки, например, взаимодействием с (низш.)алкилирующим агентом, таким как (низш.)алкилгалогенид, или реакционноспособным производным (низш.)алкановой кислоты, таким как хлорангидрид (низш.)алкановой кислоты, при необходимости в присутствии обычного основного конденсирующего средства.

Другая возможность заключается в том, что соединения формулы I, содержащие этерифицированные или амидированные карбоксильные группы, обычным путем гидролизуют до соответствующих карбоновых кислот или соединения формулы I, содержащие свободную карбоксильную группу, обычным путем этерифицируют или амидируют.

Кроме того, в полученных соединениях формулы I цианогруппу можно переводить обычным путем в карбамоильную группу.

Полученные соли можно по обычной технологии превращать в свободные соединения, например, путем обработки основанием, таким как гидроксид щелочного металла, карбонат либо гидрокарбонат металла, или каким-либо другим вышеназванным связывающим соль основанием, соответственно кислотой, такой как минеральная кислота, например хлористым водородом, или же какой-либо другой вышеназванной связывающей соль кислотой.

Полученные соли могут переводиться по обычной технологии в другие соли, кислотнo-аддитивные соли, например, путем обработки соответствующей солью металла, такой как соль натрия, бария или серебра, какой-либо другой кислоты в соответствующем растворителе, в котором образующаяся неорганическая соль не растворима и вследствие этого выделяется из

равновесной системы, и в основные соли за счет высвобождения свободной кислоты и повторного высаливания.

Соединения формулы I, включая их соли, могут быть получены также в виде гидратов или включать используемый для кристаллизации растворитель.

В силу того, что между новыми соединениями в свободном виде и в виде их солей существует тесная связь, выше и в последующем под понятием "свободные соединения и их соли" по смыслу и соображениям целесообразности имеются в виду также соответствующие соли, соответственно свободные соединения.

Получаемые смеси диастереомеров и смеси рацематов, исходя из физико-химических различий компонентов, можно разделять по известной технологии на чистые диастереомеры, соответственно рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Получаемые рацематы можно, кроме того, с помощью известных методов разлагать на оптические антиподы, например, путем перекристаллизации из оптически активного растворителя с помощью микроорганизмов или же взаимодействием полученной смеси диастереомеров, соответственно рацематов с оптически активным вспомогательным соединением, например, соответственно содержащихся в соединениях формулы I кислых, основных или функционально модифицируемых групп с оптически активной кислотой, основанием либо с оптически активным спиртом, на смеси диастереомерных солей, соответственно функциональных производных, таких как сложные эфиры, проводить их разделение на диастереомеры, из которых по соответственно обычной технологии можно высвобождать требуемый в каждом случае энантиомер. Пригодными в этих целях основаниями, кислотами, соответственно спиртами являются, например, оптически активные алкалоидные основания, такие как стрихнин, цинхонин или бруцин, либо D- или L-(1-фенил)этиламин, 3-пипеколин, эфедрин, амфетамин и аналогичные синтезируемые основания, оптически активные карбоновые или сульфоновые кислоты, такие как хинная кислота либо D- или L-винная кислота, D- или L-ди-о-толуилвинная кислота, D- или L-яблочная кислота, D- или L-миндальная кислота, либо D- или L-камфарная сульфокислота, соответственно оптически активные спирты, такие как борнеол либо D- или L-(1-фенил)этанол.

Изобретение относится также к тем вариантам осуществления способа, в которых исходят из соединения, получаемого на какой-либо стадии способа в качестве промежуточного продукта, и проводят недостающие операции, либо применяют исходное вещество в виде соли, либо прежде всего образуют его в условиях реакции.

Новые исходные вещества, специально разработанные для получения соединений по изобретению, и прежде всего те из них, которые обеспечивают получение указанных выше в качестве предпочтительных соединений формулы I, равно как и способы получения этих исходных веществ и их применение в качестве промежуточных

продуктов также являются объектом настоящего изобретения.

Под предлагаемыми согласно изобретению фармацевтическими препаратами, содержащими соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, имеются в виду препараты, предназначенные для энтерального, в частности орального, а также ректального и парентерального введения теплокровным, причем фармакологическое активное вещество содержится в этих препаратах как таковое либо вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Суточная доза активного вещества зависит от возраста пациента, общего состояния его здоровья, а также от методики введения.

Новые фармацевтические препараты содержат активное вещество в количестве, например, от порядка 10 до порядка 80%, предпочтительно от порядка 20 до порядка 60%. Фармацевтические препараты по изобретению, предназначенные для энтерального, соответственно парентерального введения, могут изготавливаться в соответствующих унифицированных дозированных формах, таких, например, как драже, таблетки, капсулы или суппозитории, а также в ампулах. Их изготавливают по известной технологии, например, с помощью традиционных методов смешения, гранулирования, дражирования, растворения или лиофилизации. Так, в частности, фармацевтические препараты для орального приема можно получать благодаря тому, что активное вещество комбинируют с твердым носителем, полученную смесь необязательно гранулируют и смесь, соответственно гранулят, при необходимости после добавления вспомогательных веществ таблетуют или изготавливают из них сердцевину для драже.

Пригодными для использования в указанных целях носителями являются прежде всего наполнители, такие как сахара, например лактоза, сахароза, маннит или сорбит, целлюлозные препараты и/или фосфаты кальция, например трифосфат кальция или гидрофосфат кальция, кроме того, связующие, такие как крахмальный клейстер, с использованием, например, кукурузного, пшеничного, рисового или картофельного крахмала, желатин, трагант, метилцеллюлоза и/или поливинилпирролидон, при необходимости разрыхлители, такие как вышеназванные крахмалы, далее карбоксиметилловый крахмал, сшитый поливинилпирролидон, агар, альгиновая кислота либо одна из ее солей, такая как альгинат натрия. Вспомогательными средствами служат в первую очередь таковые, способствующие текучести, регуляторы текучести, смазки, например кремниевая кислота, тальк, стеариновая кислота либо ее соли, такие как стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоль. На сердцевину для драже наносят соответствующее, при необходимости устойчивое к действию желудочного сока покрытие, используя при этом, в частности, концентрированные растворы сахаров, содержащие необязательно гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы в соответствующих

органических растворителях либо в смесях растворителей или, в случае получения покрытий, устойчивых к действию желудочного сока, растворы соответствующих целлюлозных препаратов, таких как фталат ацетилцеллюлозы либо фталат гидроксипропилметилцеллюлозы. При изготовлении таблеток или оболочек для драже могут вводиться добавки красителей или пигментов, например, в целях идентификации или маркировки различных доз активного вещества.

Другим видом фармацевтических препаратов для орального приема являются желатиновые разъемные капсулы, а также мягкие, запаянные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Разъемные капсулы могут содержать в своем составе активное вещество в форме гранулята, например, в смеси с наполнителями, такими как лактоза, связующими, такими как крахмал, и/или веществами, придающими скользкость, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активное вещество содержится предпочтительно в растворенном либо суспендированном виде в соответствующих жидкостях, таких как жирные масла, парафиновое масло или жидкие полиэтиленгликоли, причем и в этих случаях также могут добавляться стабилизаторы.

В качестве вводимых ректально фармацевтических препаратов могут рассматриваться, например, суппозитории, изготовленные из активного вещества в сочетании с основой. В качестве такой основы пригодны, например, природные либо синтетические триглицериды, парафиновые углеводороды, полиэтиленгликоли или высшие спирты. Кроме того, для ректального введения могут применяться желатиновые капсулы, содержащие в своем составе активное вещество в сочетании с основой. В качестве такой основы могут использоваться, например, жидкие триглицериды, полиэтиленгликоли или парафиновые углеводороды.

Для парентерального введения пригодны в первую очередь водные растворы активного вещества в водорастворимом виде, например в виде водорастворимой соли, а также суспензии активного вещества, такие как соответствующие масляные суспензии для инъекций, причем в этих случаях можно использовать соответствующие липофильные растворители или разбавители, такие как жирные масла, например кунжутное масло, либо эфиры синтетических жирных кислот, например этилолеат или триглицериды; можно использовать также суспензии для инъекций, содержащие в своем составе повышающие вязкость вещества, например Na-КМЦ (натрийкарбоксиметилцеллюлоза), сорбит и/или декстрин, и необязательно также стабилизаторы. Дозировка активного вещества зависит от вида теплокровных, возраста, общего состояния и от методики введения. В обычных случаях назначаемая пациенту весом приблизительно 75 кг примерная суточная доза для орального приема составляет от порядка 10 до порядка 500 мг.

Представленные ниже примеры служат для более подробного и наглядного

пояснения изобретения; температуры при этом указаны в градусах Цельсия, а давление - в мбарах.

Пример 1:

- 5 N-ацетил-N-(7-бром-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфоновая кислота
- В атмосфере азота 400 мг (0,87 ммоль) диметилового эфира N-ацетил-N-(7-бром-2,3-диметоксихиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминометилфосфоновой
- 10 кислоты растворяют в 5 мл абсолютного дихлорметана и смешивают при комнатной температуре с 0,66 мл (5 ммоль) триметилсилилбромидом. После
- 15 перемешивания в течение 16 ч при комнатной температуре добавляют 5 мл этанола и продолжают перемешивание еще в течение 6 ч при комнатной температуре. Затем концентрируют досуха. Остаток растворяют с помощью уксусного эфира, смешивают с гексаном до появления легкого помутнения и помещают на ночь в холодильник. Осадок
- 20 отфильтровывают, сушат под высоким вакуумом и в целях последующей очистки растворяют в 10 мл воды и разбавленного едкого натра при pH 10. Затем раствор с помощью 2 н. соляной кислоты
- 25 устанавливают на pH 1 и помещают на ночь в холодильник, после чего образуется бесцветный осадок, который отфильтровывают и сушат, получая в результате 134 мг (0,33 ммоль) указанного в
- 30 заголовке соединения;  $t_{пл} > 280^\circ\text{C}$ .
- Исходный материал можно получить, например, следующим образом:
- а) 5-бром-2,3-диаминотолуол
- 35 Раствор из 15 г (64,9 ммоль) 4-бром-2-метил-6-нитроанилина в 300 мл этанола гидрируют в присутствии 1,5 г никеля Ренея в течение 4 ч при температуре приблизительно  $27^\circ\text{C}$ . Затем реакционную смесь фильтруют и упаривают. В результате получают указанное в заголовке соединение в виде масла коричневого цвета.
- 40  $^1\text{H-NMR}$  (250 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ =6,76, 6,73 (2d, 2H), 3,22 (s, 2NH<sub>2</sub>), 2,14 (s, Me).
- б)
- 45 7-бром-5-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2,3-дион
- 13,05 г (64,9 ммоль) 5-бром-2,3-диаминотолуола и 6,42 г (1,1 грамм-экв.) щавелевой кислоты оставляют при дефлегмации в течение 16 ч в 2 н. соляной кислоте для перемешивания. Затем
- 50 смесь охлаждают, твердое вещество отфильтровывают и промывают водой. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде твердого продукта коричневого цвета.
- 55  $^1\text{H-NMR}$  (250 МГц,  $\text{DMCO}$ );  $\delta$ =11,98, 11,32 (2s, 2NH), 7,13 (s, 2H), 2,33 (s, Me).
- в) 7-бром-2,3-дихлор-5-метилхиноксалин
- 60 17 г (66,6 ммоль) 7-бром-5-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2,3-диона оставляют в 80 мл оксихлорида фосфора в течение 5 ч при дефлегмации и в течение 40 ч при  $20^\circ\text{C}$  для перемешивания. Затем смесь упаривают и сушат под высоким вакуумом. Остаток осторожно смешивают с насыщенным раствором карбоната калия, твердое вещество отфильтровывают и промывают водой. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде

твердого продукта коричневого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, ДМСО); δ=8,16, 7,99 (2в, 2H), 2,63 (s, Me).

г)

7-бром-5-метил-2,3-диметоксихиноксалин  
2,97 г (129,5 ммоль) натрия растворяют в 100 мл метанола. Этот раствор добавляют к 18,9 г (64,7 ммоль)

7-бром-5-метил-2,3-дихлорхиноксалина в 60 мл метанола и в течение 20 ч нагревают с обратным холодильником. Затем смесь охлаждают и смешивают с 15 мл воды. Твердое вещество отфильтровывают и промывают метанолом и водой. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде твердого продукта бежевого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, ДМСО); δ=7,73, 7,58 (2d, 2H), 4,05, 4,03 (2s, 2Me), 2,58 (s, Me).

д)

7-бром-5-бромметил-2,3-диметоксихиноксалин  
15 г (53 ммоль)

7-бром-5-метил-2,3-диметоксихиноксалина, 9,9 г (1,05 грамм-экв.) N-бромсукцинимид и 0,87 г (0,1 грамм-экв.) азоизобутиронитрила растворяют в 100 мл тетрагидрометана и в течение 24 ч оставляют при дефлегмации для перемешивания. Затем твердое вещество отфильтровывают и фильтрат разбавляют дихлорметаном. Далее промывают по одному разу водой и рассолом соответственно. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и упаривают. Остаток перекристаллизовывают с помощью этилового эфира уксусной кислоты и гексана. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде кристаллов, слегка окрашенных в оранжевый цвет.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ=7,90, 7,68 (2d, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,20, 4,13 (2s, 2Me).

е)

5-азидометил-7-бром-2,3-диметоксихиноксалин  
К 2,07 г (5,72 ммоль)

7-бром-5-бромметил-2,3-диметоксихиноксалина в 25 мл диметилформамида добавляют 743 мг (2 грамм-экв.) азида натрия при 20 °С. По истечении 3 ч смесь сливают в воду, экстрагируют диэтиловым эфиром, промывают водой и рассолом и сушат над сульфатом магния. Затем растворитель выпаривают.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ=7,92, 7,58 (2d, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,13 (2s, 2Me).

ж)

5-аминометил-7-бром-2,3-диметоксихиноксалин  
4,47 г (13,8 ммоль)

5-азидометил-7-бром-2,3-диметоксихиноксалина растворяют в 35 мл тетрагидрофурана, после чего добавляют 3,98 г (1,1 грамм-экв.) трифенилфосфина. Смесь оставляют при 20 °С в течение 4 ч для перемешивания. Затем добавляют 746 мг воды и смесь продолжают перемешивать еще в течение 3 ч. Твердое вещество отфильтровывают и фильтрат экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты и раствором карбоната натрия. Органические фазы объединяют, промывают рассолом, сушат над сульфатом магния и упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле этиловым эфиром уксусной кислоты/петролейным эфиром в соотношении 1:1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ=7,85, 7,53 (2d, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,12 (s, 2Me).

з)

1,3,5-три-N-(7-бром-2,3-диметоксихиноксалин-5-илметил)-[1,3,5]-триазиан  
2,98 г (10 ммоль)

(7-бром-2,3-диметоксихиноксалин)-5-илметил амина растворяют нагреванием в 40 мл этанола. После охлаждения до комнатной температуры к этому раствору, слегка окрашенному в желтый цвет, добавляют по каплям 1 мл раствора формалина (37%-ного в воде). По завершении процесса добавления продукт выпадает в виде бесцветного осадка. После перемешивания в течение 3 ч осадок отфильтровывают. После сушки под высоким вакуумом получают указанное в заголовке соединение в виде бесцветной аморфно-кристаллической массы.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ=7,83 (d, 2,3 Гц, 3H), 7,72 (d, 2,3 Гц, 3H), 4,24 (s, 6H), 4,13 (s, 9H), 4,04 (s, 9H) 3,69 (шир. s, 6H). MS(FAB): 930, 932.

и) Диметилловый эфир N-(7-бром-2,3-диметоксихиноксалин-5-илметил) аминометилфосфоновой кислоты

В атмосфере азота при 0 °С в течение 90 мин перемешивают 975 мл (10,64 ммоль) диметилфосфита, 1,27 мл (9,19 ммоль) триэтиламина и 1,47 мл (11,6 ммоль) триметилсилилхлорида в 200 мл хлороформа. Затем в течение 1 ч этот раствор при 0 °С по каплям добавляют к 3,0 г (3,22 ммоль) растворенного в 200 мл хлороформа

1,3,5-три-N-(7-бром-2,3-диметоксихиноксалин-5-илметил)-[1,3,5]-триазиана. После перемешивания в течение 16 ч при комнатной температуре суспензию сливают на охлажденную льдом соляную кислоту (0,1 н. в воде) и смешивают с 3 частями простого эфира. Органическую фазу полностью экстрагируют встряхиванием с 0,1н. водной соляной кислотой. Объединенные водные фазы отстаивают с помощью раствора карбоната натрия на pH 12-13 и 6 раз экстрагируют дихлорметаном. После сушки над сульфатом натрия и концентрирования органической фазы получают 3,65 г указанного в заголовке соединения в виде кристаллов, слегка окрашенных в желтый цвет.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ=7,88 (d, 2,3 Гц, <sup>1</sup>H), 7,54 (d, 2,3 Гц, <sup>1</sup>H), 4,25 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 3,78 (d, 10 Гц, 6H), 2,95 (d, 13,1 Гц, 2H), MS(ES<sup>+</sup>) 422, 420 (MН<sup>+</sup>).

к) Диметилловый эфир N-ацетил-N-(7-бром-2,3-диметоксихиноксалин-5-илметил) аминометилфосфоновой кислоты

Охлажденный до 0 °С раствор из 420 мг (1 ммоль) диметилового эфира N-(7-бром-2,3-диметоксихиноксалин-5-илметил)-α-аминофосфоновой кислоты в 15 мл тетрагидрофурана последовательно смешивают с 0,18 мл (1,3 ммоль) триэтиламина и с 0,13 мл (1,1 ммоль) ацетилхлорида. Бесцветную суспензию в течение 16 ч перемешивают сначала при 0 °С, а затем при комнатной температуре, после чего концентрируют. Остаток растворяют с помощью дихлорметана и промывают 0,1 н. соляной кислотой.

Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, концентрируют и очищают на силикагелевой колонке уксусным эфиром в качестве элюента. После концентрирования и сушки выделяют 400 мг (0,87 ммоль) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  = 7,91 (d, 2,2 Гц, 0,7Н), 7,89 (d, 2,3 Гц, 0,3Н), 7,59 (d, 2,3 Гц, 0,3Н), 7,32 (d, 2,2 Гц, 0,7Н), 5,22 (s, 0,6Н), 5,20 (s, 1,4Н), 4,16 (s, 0,9Н), 4,14 (s, 4,2Н), 4,13 (s, 0,9Н), 3,92 (d, 11,2 Гц, 1,4Н), 3,82 (d, 10,8 Гц, 1,8Н), 3,79 (d, 10,9 Гц, 4,2Н), 3,78 (d, 14,2 Гц, 0,6Н), 2,27 (s 0,6Н), 2,20 (s 1,4Н),  $\text{MC}(\text{ES}^+)$  464, 462 ( $\text{MH}^+$ ).

Пример 2:

N-ацетил-N-(7-хлор-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфоновая кислота

Указанное в заголовке соединение можно получить аналогично примеру 1. Используемый при этом на стадии 1е) промежуточный продукт 5-бромметил-7-хлор-2,3-диметоксихиноксалин может быть получен, например, следующим образом:

а)

7-хлор-5-метил-1,4-дигидрохиноксалин-2,3-дион  
123 г (0,79 моля)  
2,3-диамино-5-хлортолуола и 106,2 г (1,18 моля) щавелевой кислоты нагревают в 800 мл 4 н. соляной кислоты в течение 5 ч с обратным холодильником. Затем реакционной смеси дают остыть, разбавляют водой, фильтруют на нутче и промывают водой. Затем продукт тщательно перемешивают в горячем этаноле, фильтруют на нутче и фильтрат сушат под вакуумом при 60°C. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде слегка окрашенных в сероватый цвет кристаллов с  $t_{\text{пл}} > 250^\circ\text{C}$ .

б) 2,3,7-трихлор-5-метилхиноксалин  
155 г (0,74 моля)

7-хлор-5-метил-1,4-дигидрохиноксалин-2,3-диона и 321,8 г (1,55 моля) пентахлорида фосфора перемешивают в 950 мл оксихлорида фосфора в течение 36 ч с использованием обратного холодильника. Затем оксихлорид фосфора отгоняют и остаток сливают на 3 л ледяной воды. Образовавшуюся суспензию тщательно перемешивают, фильтруют на нутче и промывают водой. После сушки фильтрата под вакуумом при 60°C получают в виде коричневатых кристаллов указанное в заголовке соединение, которое без дальнейшей очистки используют на последующей стадии.

в)

7-хлор-2,3-диметокси-5-метилхиноксалин  
30 г (0,121 моля)  
2,3,7-трихлор-5-метилхиноксалина помещают в атмосфере аргона при комнатной температуре в 330 мл метанола. Затем добавляют по каплям 67,9 мл (0,364 моля) приблизительно 5,4-молярного раствора метоксида натрия в метаноле и смесь перемешивают в течение 4,5 ч с использованием обратного холодильника. После охлаждения до 0 °C суспензию фильтруют на нутче, фильтровальный остаток промывают метанолом и сушат под вакуумом

при 60°C. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде кристаллов коричневатого цвета с  $t_{\text{пл}} 94-96^\circ\text{C}$ .

г)

5-бромметил-7-хлор-2,3-диметоксихиноксалин  
10,0 г (41,9 ммоль)  
7-хлор-2,3-диметокси-5-метилхиноксалина помещают в атмосфере аргона при комнатной температуре в 160 мл хлорбензола. Затем добавляют 8,6 г (48,2 ммоль) N-бромсукцинимиды и 0,69 г (4,2 ммоль) азоизобутиронитрила и перемешивают в течение 18 ч при 80°C. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры хлорбензол отгоняют, остаток смешивают с диэтиловым эфиром и образовавшуюся суспензию фильтруют на нутче. Фильтрат концентрируют, остаток кристаллизуют из n-гексана и в результате получают указанное в заголовке соединение в виде бесцветных кристаллов с  $t_{\text{пл}} 114-116^\circ\text{C}$ .

Пример 3:

N-ацетил-N-(7-фтор-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфоновая кислота

Указанное в заголовке соединение можно получить аналогично примеру 1. Используемый при этом на стадии ж) в качестве промежуточного продукта 5-аминометил-7-фтор-2,3-диметоксихиноксалин может быть получен, например, следующим образом:

а) 2,3-диамино-5-фтортолуол

25 г (0,147 моля)  
4-фтор-2-метил-6-нитроанилина в 250 мл тетрагидрофурана гидрируют в присутствии 8 г никеля Ренея при температуре приблизительно 34°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь отфильтровывают и концентрируют. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла.

$^1\text{H-NMR}$  (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  = 6,32-6,38 (2H), 3,25 (s, 2NH<sub>2</sub>), 2,1 (s, Me).

б) 7-фтор-5-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2,3-дион

20 г (0,118 моля)  
2,3-диамино-5-фтортолуола и 15,8 г (0,176 моля) щавелевой кислоты перемешивают при дефлегмации в течение 16 ч в 4 н. соляной кислоте. Затем реакционную смесь охлаждают, разбавляют водой, фильтруют на нутче и промывают водой. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде кристаллов бежевого цвета с  $t_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$ .

в) 2,3-дихлор-7-фтор-5-метилхиноксалин  
25 г (0,129 моля)

7-фтор-5-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2,3-диона помещают в 170 мл оксихлорида фосфора. Затем добавляют 56,3 г (0,27 моля) пентахлорида фосфора и перемешивают в течение 16 ч с обратным холодильником. Избыточный оксихлорид фосфора из реакционной смеси отгоняют. Темно-коричневый остаток охлаждают и сливают на 1000 мл ледяной воды. Суспензию фильтруют на нутче, промывают большим количеством воды и фильтрат сушат под вакуумом при 60°C. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде кристаллов коричневого цвета с  $t_{\text{пл}} 116-120^\circ\text{C}$ .

г)

7-фтор-5-метил-2,3-диметоксихиноксалин  
14 г (60,6 ммоль)  
2,3-дихлор-7-фтор-5-метилхиноксалина помещают в 165 мл метанола. Затем по каплям добавляют приблизительно 5,4 М раствор метанола натрия в метаноле. Далее нагревают до температуры дефлегмации и оставляют на 18 ч для перемешивания. Затем реакционную смесь охлаждают до 0°C, суспензию фильтруют на нутче, промывают холодным метанолом и фильтрат сушат под вакуумом при 60°C. Сырой продукт перекристаллизовывают из гексана. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде белых кристаллов с  $t_{пл}$  107-109°C.

д)

5-бромметил-2,3-диметокси-7-фторхиноксалин  
Н 8,4 г (37,8 ммоль)  
2,3-диметокси-7-фтор-5-метилхиноксалина, 7,4 г (41,6 ммоль) N-бромсукцинимид и 0,63 г (0,38 ммоль) азоизобутиронитрила помещают в 140 мл тетрагидрофурана и перемешивают в течение 6 ч с использованием обратного холодильника. Затем реакционную смесь охлаждают, концентрируют и остаток растворяют с помощью диэтилового эфира. Суспензию отфильтровывают и маточный раствор концентрируют. Полученный сырой продукт перекристаллизовывают из гексана. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде белых кристаллов с  $t_{пл}$  122-125°C.

е)

5-азидометил-2,3-диметокси-7-фторхиноксалин  
К 4,0 г (13,3 ммоль)  
5-бромметил-2,3-диметокси-7-фторхиноксалин помещают в 50 мл диметилформамида добавляют 1,73 г (26,6 ммоль) азид натрия при комнатной температуре и перемешивают в течение 5 ч. Затем реакционную смесь сливают на воду, экстрагируют диэтиловым эфиром и промывают водой и рассолом. Органическую фазу сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют на нутче и концентрируют. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде белых кристаллов с  $t_{пл}$  75-78°C.

ж)

5-аминометил-2,3-диметокси-7-фторхиноксалин  
3,5 г (13,3 ммоль)  
5-азидометил-2,3-диметокси-7-фторхиноксалин помещают в 35 мл тетрагидрофурана гидрируют в присутствии 1,75 г никеля Ренея в течение приблизительно 19 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровывают и концентрируют. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде кристаллов желтоватого цвета.

$^1H$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО);  $\delta$ =7,3-7,5 (2H), 4,15 (s, 2H), 4,02 (s, 6H)

Пример 4: Гидробромид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-(этиламино)этилфосфоновой кислоты

160 мг (0,37 ммоль) диметилового эфира N-(7-нитро-2,3-диметоксихиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -(этиламино)этилфосфоновой кислоты растворяют в 8 мл дихлорметана и

перемешивают с 0,19 мл (4 грамм-экв.) триметилбромсилана в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыточный реагент выпаривают и остаток в течение короткого промежутка времени сушат под высоким вакуумом, растворяют в 5 мл примерно 33%-ного раствора бромистого водорода в уксусной кислоте и оставляют для перемешивания на 18 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляют диэтиловым эфиром, твердое вещество отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и сушат. Указанное в заголовке соединение получают в виде твердого продукта бежевого цвета:  $t_{пл}$  191°C (разложение).

Исходный материал можно получить, например, следующим образом:

а1) 5-бромметил-2,3-диметоксихиноксалин

Указанное в заголовке соединение можно получить аналогично примерам 1в, 1г, 1д из 5-метил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина.

б1)

5-бромметил-7-нитро-2,3-диметоксихиноксалин

25 мл серной кислоты охлаждают до 0°C, после чего добавляют 9,5 г (33,55 ммоль) 5-бромметил-2,3-диметоксихиноксалина. По истечении последующих 10 мин добавляют 3,39 мл (1 грамм-экв.) изопропилнитрата и оставляют для перемешивания в течение 1 ч при 0°C. Затем смесь сливают на лед, твердое вещество отфильтровывают и промывают водой. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде твердого продукта бежевого цвета.

$^1H$ -ЯМР (250 МГц, ДМСО- $d_6$ );  $\delta$ =8,62, 8,40 (2d, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,27, 4,19 (2s, 2Me).

в1) 5-[ди-(трет-бутилоксикарбонил)амино]метил-7-нитро-2,3-диметоксихиноксалин

10 г (30,5 ммоль)

5-бромметил-7-нитро-2,3-диметоксихиноксалин помещают в 50 мл диметилформамида. Затем добавляют 7,3 г (1,1 грамм-экв.) ди-трет-бутилиминодикарбоксилата и 14,9 г (1,5 грамм-экв.) карбоната цезия и реакционную смесь нагревают в течение 10 ч до 50°C, после чего охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют водой и уксусным эфиром. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния и концентрируют. Указанное в заголовке соединение получают после хроматографии на колонке с помощью гексана/уксусного эфира (9:1) в виде желтого масла.

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250 МГц);  $\delta$ =8,55, 8,08 (2d, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,18, 4,16 (2s, 2Me); 1,47 (s, 2 трет-бутил).

г1)

5-аминометил-7-нитро-2,3-диметоксихиноксалин

13,8 г (29,7 ммоль)

5-[ди-(трет-бутилоксикарбонил)амино]метил-7-нитро-2,3-диметоксихиноксалина перемешивают в 60 мл трифторуксусной кислоты в течение 8 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и красное масло тщательно перемешивают при 0°C с 1 н. карбонатом калия в течение 1 ч. Желтые кристаллы отфильтровывают, промывают 100 мл воды и 100 мл смеси

уксусного эфира и гексана в соотношении 1: 1 и сушат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 250 МГц); δ=8,57, 8,29 (2d, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,20, 4,18 (2d, 2Me).

д1) Диметиловый эфир N-(7-нитро-2,3-диметоксиинноксалин-5-илмети

л)-α-аминоэтилфосфоновой кислоты

500 мг (1,9 ммоль) 5-аминометил-7-нитро-2,3-диметоксиинноксалина, 834 мг (3,7 грамм-экв.) сульфата магния, 335 мг (1,3 грамм-экв.) карбоната калия и 0,214 мл (2 грамм-экв.) ацетальдегида

оставляют для перемешивания в 15 мл дихлорметана в течение 7 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровывают и фильтрат упаривают. Затем приготавливают раствор из 0,32 мл (1,2 грамм-экв.) триэтиламина, 0,182 мл диметилфосфита и 0,36 мл (1,5 грамм-экв.) триметилхлорсилана в 10 мл дихлорметана, к которому после перемешивания при 0 °С в течение 1 ч добавляют полученный выше остаток в 10 мл дихлорметана, после чего реакция продолжается в течение 14 ч. К реакционной смеси добавляют воду и органическую фазу отделяют. Водную фазу дважды экстрагируют дихлорметаном и объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния. Указанное в заголовке соединение получают после выпаривания растворителя в виде желтой смолы.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 250 МГц); δ=8,58, 8,34 (2d, 2H); 4,42, 4,34 (2d, 2H); 4,22, 4,19 (2d, 2Me), 3,82, 3,80 (2d, 2Me); 3,04 (m, <sup>1</sup>H); 1,38 (dd, Me).

Диметиловый эфир N-(7-нитро-2,3-диметоксиинноксалин-5-илмети л)-α-аминоэтилфосфоновой кислоты можно получить также другим путем, описанным ниже.

а2) 2,3-диметоксиинноксалин-5-карбальдегид

К раствору из 3,7 г (163 ммоль) натрия в 700 мл метанола добавляют 17 мл (188 ммоль) 2-нитропропана. После перемешивания в течение 5 мин добавляют 35,5 г (125,4 ммоль) твердого 5-бромметил-2,3-диметоксиинноксалина.

Затем смесь нагревают в течение 1 ч до температуры дефлегмации и при этом образуется гомогенный раствор. После охлаждения раствор концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют с помощью уксусного эфира и 1 н. соляной кислоты, фазы разделяют и органическую фазу промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Путем кристаллизации из уксусного эфира указанное в заголовке соединение выделяют в виде белых кристаллов с t<sub>пл</sub> 137-140°C; ТСХ (тонкослойная хроматография, этиловый эфир уксусной кислоты/гексан 1:3); R<sub>f</sub>=0,45.

б2) 2,3-диметокси-7-нитроинноксалин-5-карбальдегид

К охлажденному до 0°C раствору из 22 г (100,8 ммоль)

5-бромметил-2,3-диметоксиинноксалина в 88 мл трифторуксусной кислоты последовательно добавляют 44 мл 100%-ной азотной кислоты, 44 мл 97%-ной серной кислоты и 44 мл ангидрида трифторуксусной кислоты. Смесь выдерживают в течение 2 ч

при 0°C, после чего осторожно сливают на смесь из 4 н. едкого натра и льда. Температура при этом не должна превышать 20°C. Далее смесь экстрагируют уксусным эфиром, органическую фазу промывают водным 1 н. едким натром, водой и рассолом и сушат над сульфатом натрия. После кристаллизации сырого продукта получают 18,8 г указанного в заголовке соединения в виде кристаллов, слегка окрашенных в желтый цвет.

t<sub>пл</sub> 147-149°C; ТСХ (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гексан 1:3); R<sub>f</sub>=0,25.

в2) Диметиловый эфир N-(7-нитро-2,3-диметоксиинноксалин-5-илмети л)-α-аминоэтилфосфоновой кислоты

150 мг (0,569 ммоль) 2,3-диметокси-7-нитроинноксалин-5-карбальдегида, 90 мг (1,04 грамм-экв.) диметилового эфира α-аминоэтилфосфоновой кислоты и 500 мг (7,3 грамм-экв.) сульфата магния

растворяют в 5 мл ДМСО и перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровывают, фильтрат упаривают и остаток растворяют в 5 мл метанола. К этому раствору добавляют 0,027 мл (1 грамм-экв.) уксусной кислоты, 78 мг (2 грамм-экв.) ацетата натрия и 36 мг (1,2 грамм-экв.) цианоборогидрида натрия и оставляют для перемешивания при комнатной температуре в течение 48 ч. Далее реакционную смесь смешивают с 1 н. соляной кислотой, перемешивают в течение 30 мин, после чего промывают диэтиловым эфиром. Водной фазе с помощью 2 н. раствора гидроксида натрия придают основной характер и экстрагируют уксусным эфиром. Объединенные уксусноэфирные фазы промывают рассолом, сушат над сульфатом магния и упаривают. Указанное в заголовке соединение получают в виде желтой смолы.

е) Диметиловый эфир N-(7-нитро-2,3-диметоксиинноксалин-5-илмети л)-α-(этиламино) этилфосфоновой кислоты

300 мг (0,75 ммоль) диметилового эфира N-(7-нитро-2,3-диметоксиинноксалин-5-илмети л)-α-аминоэтилфосфоновой кислоты, 0,482 мл (8 грамм-экв.) этилиодида и 1,4 мл (11 грамм-экв.) диизопропилэтиламина оставляют для перемешивания в 10 мл ацетонитрила в течение 24 ч при 70°C. Затем реакционную смесь упаривают и остаток тщательно перемешивают в диэтиловом эфире. Затем твердое вещество отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и фильтрат упаривают. Указанное в заголовке соединение получают в виде масла, окрашенного в коричневатый цвет.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 250 МГц); δ=8,63, 8,54 (2d, 2H); 4,37 (s, 2H); 4,19, 4,17 (2s, 2Me); 3,88, 3,73 (2d, 2Me); 3,27 (m, <sup>1</sup>H) 2,9, 2,7 (2m, 2H); 1,39 (dd, Me); 1,13 (t, Me).

Пример 5: N-ацетил-N-(7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидроинноксалин-5-илметил)аминоэтилфосфо новая кислота

Указанное в заголовке соединение можно получить аналогично примерам 1 и 4, но исходя из диметилового эфира N-(7-нитро-2,3-диметоксиинноксалин-5-илмети л)аминоэтилфосфоновой кислоты; t<sub>пл</sub> 248°C.

Пример 6: (R)-N-(7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро

иноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -(этиламино) этилфосфоновая кислота

4,24 г (9,9 ммоль) диметилового эфира (R)-N-(7-нитро-2,3-диметоксихиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -(этиламино) этилфосфоновой кислоты оставляют для перемешивания в 80 мл 6 н. соляной кислоты в течение 19 ч. Затем реакционную смесь упаривают и остаток взмучивают в воде. Указанное в заголовке соединение получают в виде твердого вещества с  $t_{пл}$  218°C (разложение).

Исходные материалы могут быть получены, например, следующим образом:

а) Диметиловый эфир (R)-N-(7-нитро-2,3-диметоксихиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминоэтилфосфоновой кислоты

5,14 г (19,5 ммоль) 7-нитро-2,3-диметоксихиноксалин-5-карбальд егида, 3,59 г (1,2 грамм-экв.) диметилового эфира фосфоаланина и 18,8 г (8 грамм-экв.) сульфата магния перемешивают в 80 мл диметилсульфоксида в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровывают и упаривают. Остаток растворяют в 100 мл метанола и смешивают с 1,12 мл (1 грамм-экв.) уксусной кислоты, 3,2 г (2 грамм-экв.) ацетата натрия и 1,71 г (1,4 грамм-экв.) цианоборогидрида натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре, смешивают с 1 н. соляной кислотой и экстрагируют диэтиловым эфиром. Водной фазе с помощью 4 н. едкого натра придают основной характер и экстрагируют уксусным эфиром. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния и упаривают. Указанное в заголовке соединение получают в виде коричневого масла;

МС (ES+): 801 (2M+1), 401 (M+1), 291.

б) Диметиловый эфир (R)-N-(7-нитро-2,3-диметоксихиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -(этиламино)этилфосфоновой кислоты

3,4 г (8,5 ммоль) диметилового эфира (R)-N-(7-нитро-2,3-диметоксихиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминоэтилфосфоновой кислоты, 8,9 мл (7,5 грамм-экв.) этилиодида и 20,9 мл (14,5 грамм-экв.) основания Хюнига перемешивают в 18 мл ацетонитрила и оставляют для перемешивания в течение 18 ч при 55°C. Затем реакционную смесь упаривают и взмучивают с уксусным эфиром. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывают и промывают уксусным эфиром. Указанное в заголовке соединение получают после упаривания филтраты и хроматографии на колонке с помощью уксусного эфира/метанола (в соотношении 95:5) в качестве элемента в виде желтой смолы.

ЯМР (250 МГц, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (част./млн.)=8,60, 8,52 (2m, 2H); 4,33 (шир. s, 2H); 4,17, 4,16 (2s, 2Me); 3,83, 3,73 (2d, 2MeO); 3,23 (dq, 1H); 2,88, 2,70 (2m, 2H); 1,38 (dd, Me); 1,11 (t, Me).

Пример 7:

(S)-N-(7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидроиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-(этиламино)этилфосфоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено аналогично примеру 6;  $t_{пл}$  219°C (разложение).

Пример 8: Гидрохлорид (R)-N-(7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро

иноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-аминоэтилфосфоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено аналогично примеру 6, но без стадии б);  $t_{пл}$  218°C (разложение).

Пример 9: Гидрохлорид

(S)-N-(7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидроиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-аминоэтилфосфоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено аналогично примеру 6, но без стадии б);  $t_{пл}$  218°C (разложение).

Пример 10:

(S)-N-(7-бром-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидроиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-аминоэтилфосфоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено аналогично примеру 6, но без стадии б) и исходя из 5-бромметил-7-бром-2,3-диметоксихиноксалина;  $t_{пл}$  272°C (разложение).

Пример 11:

(S)-N-(7-бром-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидроиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-аминоэтилфосфоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено аналогично примеру 6, но без стадии б) и исходя из 5-бромметил-7-бром-2,3-диметоксихиноксалина;  $t_{пл}$  278°C (разложение).

Пример 12

Аналогично примерам 3 и 4 могут быть получены также следующие соединения из группы, включающей:

гидробромид

N-(7-хлор-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидроиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-(метиламино)этилфосфоновой кислоты;

гидробромид

N-(7-фтор-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидроиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-(этиламино)этилфосфоновой кислоты;

гидробромид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-(метиламино)этилфосфоновой кислоты,

$t_{пл}$  191°C (разложение);

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроиноксалин-5-илметил)-аминометилфосфоновою кислоту,  $t_{пл}$  272°C (разложение);

гидробромид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-(этиламино)метилфосфоновой кислоты,

$t_{пл}$  280-285°C (разложение);

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-(метиламино)метилфосфоновою кислоту,

$t_{пл}$  286°C (разложение).

Пример 13: Гидробромид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроиноксалин-5-илметил)- $\beta$ -аминопропилфосфоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено из диметилового эфира

N-(2,3-диметокси-7-нитроиноксалин-5-илметил)- $\beta$ -аминопропилфосфоновой кислоты

аналогично примеру 2 и путем последующей перекристаллизации из диметилформамида с добавлением этанола и диэтилового эфира;  $t_{пл}$  282°C (разложение).

Исходный материал можно получить,



например, следующим образом:

Диметиловый эфир  
N-(2,3-диметокси-7-нитрохиноксалин-5-илмети  
л)-β-аминопропилфосфоновой кислоты  
200 мг (0,757 ммоль)  
5-аминометил-7-нитро-2,3-диметоксихиноксали  
на, 547 мг (4,5 грамм-экв. ) сульфата  
магния и 163 мг (1,3 грамм-экв.)  
диметил-2-оксипропилфосфоната  
перемешивают в 8 мл дихлорметана в  
течение 20 ч при комнатной температуре.  
Затем добавляют 4 мл метанола, 0,095 мл  
уксусной кислоты и 52 мг (1,1 грамм-экв.)  
цианоборогидрида натрия и оставляют для  
перемешивания в течение 4 ч. Затем  
реакционную смесь фильтруют и фильтрат  
экстрагируют водой и рассолом.  
Органические фазы объединяют, сушат над  
сульфатом магния и упаривают. Указанное в  
заголовке соединение получают в виде  
коричневого масла.

Пример 14: Гидробромид  
N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинок  
салин-5-илметил)-2-аминофенилфосфоновой  
кислоты

Указанное в заголовке соединение может  
быть получено из диэтилового эфира  
N-(2,3-диметокси-7-нитрохиноксалин-5-илмети  
л)-2-аминофенилфосфоновой кислоты  
аналогично примеру 4;  $t_{пл}$  191°C  
(разложение).

Исходный материал можно получить,  
например, следующим образом:

Диэтиловый эфир  
N-(2,3-диметокси-7-нитрохиноксалин-5-илмети  
л)-2-аминофенилфосфоновой кислоты  
190 мг (0,579 ммоль)  
5-бромметил-7-нитро-2,3-диметоксихиноксали  
на, 159 мг (1,2 грамм-экв.) диэтилового  
эфира аминофенилфосфоновой кислоты и 0,2  
мл (2 грамм-экв. ) диизопропилэтиламина  
оставляют для перемешивания в 8 мл  
ацетонитрила в течение 20 ч при  
дефлегмации. Затем реакционную смесь  
упаривают и остаток экстрагируют водой и  
уксусным эфиром. Объединенные  
органические фазы сушат с помощью рассола  
и сульфата магния и упаривают. Указанное в  
заголовке соединение получают в виде  
твердого продукта желтого цвета.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 250 МГц);  $\delta$ =8,57, 8,29  
(2d, 2H); 7,48, 7,25, 6,67, 6,51 (4m, 4H);  
4,93 (s, 2H); 4,24, 4,28 (2s, 2Me); 4,10 (m,  
2CH<sub>2</sub>); 1,32 (m, 2CH<sub>3</sub>).

Пример 15

Аналогичным путем, как это описано в  
примерах 1-4, 13 и 14, могут быть получены  
также следующие соединения из группы,  
включающей:

N-(7-бром-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохи  
ноксалин-5-илметил)-α

-аминобензилфосфоновую кислоту,  
 $t_{пл}$  > 310°C;

гидробромид  
N-(7-бromo-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохино  
ксалин-5-илметил)-α  
-амино-3-метилбутилфосфоновой кислоты,  
 $t_{пл}$  254-256°C;

N-(7-бromo-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрох  
иноксалин-5-илметил)-α  
-аминоизобутилфосфоновую кислоту,  
 $t_{пл}$  249-251°C;

N-(7-бromo-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрох

иноксалин-5-илметил)-α-амино-β  
-бензилоксиэтилфосфоновую кислоту,  
 $t_{пл}$  > 280°C, MC (ES<sup>-</sup>): 484, 482 (M-1);

5 N-(7-бromo-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрох  
иноксалин-5-илметил)-α  
-аминопропилфосфоновую кислоту,  
 $t_{пл}$  264-266°C;

гидрохлорид диэтилового эфира  
N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинок  
салин-5-илметил)-4-аминобензилфосфоновой  
кислоты, MC (ES<sup>-</sup>): 461 (M-H<sup>-</sup>);

10 гидробромид  
N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинок  
салин-5-илметил)-α  
-амино-(3-гидроксibenзил)фосфоновой  
15 кислоты,  $t_{пл}$  > 280°C;

гидробромид  
N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинок  
салин-5-илметил)-α  
-амино(изопропил)фосфоновой кислоты,  
20  $t_{пл}$  212°C (разложение);

гидробромид  
N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинок  
салин-5-илметил)-α-аминобензилфосфоновой  
кислоты, ТСХ (трет-бутил-OMe, MeOH, AcOH  
(80: 18:2)): R<sub>f</sub>=0,27;

25 транс-2-  
[N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохино  
ксалин-5-илметил)амино]циклопропилфосфон  
овую кислоту;

гидробромид  
30 N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинок  
салин-5-илметил)-α

-метиламино(изопропил)фосфоновой  
кислоты,  $t_{пл}$  212°C (разложение);

гидробромид  
35 транс-2-[N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетраг  
идрохиноксалин-5-илметил)амино]циклопропи  
лфосфоновой кислоты,  $t_{пл}$  > 320°C  
(разложение);

гидробромид  
40 N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинок  
салин-5-илметил)-α  
-амино-(3,4,5-триметоксибензил)фосфоновой  
кислоты,  $t_{пл}$  265°C;

гидробромид  
45 N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинок  
салин-5-илметил)-α  
-аминоциклогексилметилфосфоновой  
кислоты,  $t_{пл}$  255°C (разложение);

гидробромид  
50 N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинок  
салин-5-илметил)-α  
-амино-н-бутилфосфоновой кислоты,  
 $t_{пл}$  230°C (разложение);

гидробромид  
55 N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинок  
салин-5-илметил)-α  
-амино-3-метилбутилфосфоновой кислоты,  
 $t_{пл}$  220°C (разложение);

гидробромид  
60 N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинок  
салин-5-илметил)-α-аминобензилфосфоновой  
кислоты,  $t_{пл}$  205°C (разложение);

гидробромид  
N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинок  
салин-5-илметил)-α  
-амино-(3-тиенил)метилфосфоновой кислоты,  
 $t_{пл}$  205°C (разложение);  
гидробромид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -амино-(4-метоксикарбонилбензил)фосфоновою кислоты,  $t_{пл}$  270°C;  
гидробромид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -амино-(4-карбоксибензил)фосфоновою кислоты,  $t_{пл}$  > 280°C;  
гидробромид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -амино-(3-нитробензил)фосфоновою кислоты,  $t_{пл}$  205°C (разложение);  
гидробромид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -амино-(2-гидрокси-3-метоксибензил)фосфоновою кислоты,  $t_{пл}$  > 330°C;  
гидробромид

N-(7-хлор-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-аминофенилфосфоновою кислоты,  $t_{пл}$  > 250°C;  
гидробромид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -амино-2-пирролилметилфосфоновою кислоты,  $t_{пл}$  > 320°C;  
гидробромид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -амино-(3-метилсульфанилпропил)фосфоновою кислоты,  $t_{пл}$  252°C (разложение);  
гидробромид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -амино-(2-гидрокси-2-метилпропил)фосфоновою кислоты,  $t_{пл}$  > 256°C;  
гидробромид

N-(7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-аминофенилфосфоновою кислоты;  
N-(7-хлор-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминоэтилфосфоновою кислоту,  $t_{пл}$  > 270°C, MC (ES<sup>-</sup>): 332 (M-1), 250, 207;  
N-(7-фтор-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминоэтилфосфоновою кислоту,  $t_{пл}$  > 250°C, [<sup>1</sup>H]-ЯМР (D<sub>2</sub>O, 250 МГц): $\delta$  (част./млн)=7,1 (m, 2H):4,57 (m, 2H):3,42 (m, 1H):1,47 (m, 3H).  
Пример 16: Гидробромид п-бензил-N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфиновой кислоты  
Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 1 из диэтилового эфира п-бензил-N-(2,3-диметокси-7-нитрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфиновой кислоты,  $t_{пл}$  196°C (разложение).  
Исходный материал можно получить, например, следующим образом:  
а) Этиловый эфир п-бензил-N-(2,3-диметокси-7-нитрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфиновой кислоты 300 мг (1,136 ммоль) 5-аминометил-7-нитро-2,3-диметоксихиноксалина, 0,13 мл (2 грамм-экв.) ацетальдегида, 683 мг (5 грамм-экв.) сульфата магния и 204 мг (1,3 грамм-экв.) карбоната калия

оставляют для перемешивания в 8 мл дихлорметана в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровывают и к фильтрату добавляют 0,205 мл (1,3 грамм-экв.) триэтиламина, 0,215 мл (1,5 грамм-экв.) триметилхлорсилана и 209 мг (1 грамм-экв.) этилового эфира п-бензилфосфиновой кислоты. Реакционную смесь оставляют для перемешивания в течение 18 ч и затем экстрагируют водой и дихлорметаном. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния и упаривают. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде желтой смолы; MC (ES<sup>+</sup>): 353, 537 (M+1)<sup>+</sup>.  
Пример 17  
Аналогичным путем, как это описано в примерах 1 и 16, можно получить также соединения из группы, включающей:  
п-метил-N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминоэтилфосфиновую кислоту,  $t_{пл}$  226°C (разложение);  
п-бензил-(7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)аминометанфосфиновую кислоту;  
п-метил-(7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-аминометанфосфиновую кислоту.  
Пример 18: Амид N-(7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-4-фосфономасляной кислоты  
Указанное в заголовке соединение может быть получено аналогично примеру 4, но из амида N-(2,3-диметокси-7-нитрохиноксалин-5-илметил)-4-(диметилфосфоно)масляной кислоты;  $t_{пл}$  220-240°C (разложение).  
Исходный материал можно получить, например, следующим образом:  
а) Амид N-(2,3-диметокси-7-нитрохиноксалин-5-илметил)-4-(диметилфосфоно)масляной кислоты  
К раствору из 150 мг (0,568 ммоль) 5-аминометил-2,3-диметокси-7-нитрохиноксалина и 165 мг (0,738 ммоль) 4-(диметилфосфоно)масляной кислоты в 3 мл метиленхлорида добавляют при комнатной температуре 163 мг (0,851 ммоль) гидрохлорида N-(диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида и смесь перемешивают в течение 30 ч. Затем смесь разбавляют метиленхлоридом и промывают 0,2 н. соляной кислотой и рассолом, концентрируют с помощью ротационного испарителя и остаток сушат под высоким вакуумом. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде желтой смолы.  
Пример 19  
Аналогичным путем, как это описано в примере 18, могут быть получены также соединения из группы, включающей амид N-7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-фосфоноуксусной кислоты,  $t_{пл}$  280-283°C (разложение); амид N-(7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-3-фосфонопропеновой кислоты,  $t_{пл}$  240-260°C (разложение); амид N-(7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинок

салин-5-илметил)-2-фосфоиндан-2-карбоной кислоты,  $t_{пл}$  280-290°C (разложение).

Пример 20: Гидробромид N-бензил-N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфоновой кислоты

0,7 г (1,4 ммоль) диэтилового эфира N-бензил-N-(2,3-диметокси-7-нитрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминометилфосфоновой кислоты и 1,1 мл (8,3 ммоль) триметилсилилбромида перемешивают в 7 мл метилхлорида в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем добавляют 7 мл этанола и продолжают перемешивание еще в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают, остаток растворяют в 7 мл уксусной кислоты, далее добавляют 7 мл 33%-ного HBr в уксусной кислоте и смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. После добавления 60 мл простого эфира образуется суспензия, которую фильтруют на нутче. Фильтрат промывают простым эфиром и сушат при 60°C под вакуумом. Затем кристаллы тщательно перемешивают в этиловом эфире уксусной кислоты и повторно отфильтровывают. Таким путем получают указанное в заголовке соединение в виде кристаллов сероватого цвета с  $t_{пл}$  238-240°C (разложение).

Исходный материал можно получить, например, следующим образом:

а) Диэтиловый эфир N-бензил-N-(2,3-диметокси-7-нитрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфоновой кислоты 1,0 г (3,05 ммоль) 5-бромметил-2,3-диметокси-7-нитрохиноксалина, 1,1 г (3,66 ммоль) гидрохлорида диэтилового эфира бензиламиноэтанфосфоновой кислоты и 1,9 мл (10,98 ммоль) N-этилдиизопропиламина тщательно перемешивают в 10 мл диметилформамида в атмосфере аргона в течение приблизительно 18 ч при комнатной температуре, а затем еще в течение 3 ч при 80°C.

После добавления этилового эфира уксусной кислоты экстрагируют водой и рассолом, водные фазы промывают этиловым эфиром уксусной кислоты, органические фазы объединяют, сушат над сульфатом натрия, фильтруют на нутче и концентрируют. Образующийся после упаривания остаток хроматографируют на силикагеле гексаном/этиловым эфиром уксусной кислоты в соотношении 1:1. В результате получают 0,71 г (46%) диэтилового эфира N-бензил-N-(2,3-диметокси-7-нитрохиноксалин-5-илметил)-аминометилфосфоновой кислоты.

Пример 21

Аналогично примеру 20 получают также следующие соединения из группы, включающей:

N-бензил-N-(7-бром-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфоновую кислоту;

N-бензил-N-(7-хлор-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфоновую кислоту,  $t_{пл}$  245-248°C (разложение);

N-бензил-N-(2,3-диоксо-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфоновую кислоту.

Пример 22:

N-бензил-N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-аминоэтанфосфоновая кислота

Указанное в заголовке соединение,

$t_{пл}$  254-257°C (разложение), можно получить, исходя

из 5-бромметил-2,3-диметокси-7-нитрохиноксалина и диэтилового эфира 2-бензиламиноэтанфосфоновой кислоты аналогично примеру 1.

Пример 23:

N-(2,3-диоксо-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминоэтилфосфоновая кислота

Указанное в заголовке соединение можно получить путем сольволиза диметилового эфира

N-(2,3-диметокси-7-фторхиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминоэтилфосфоновой кислоты аналогично примеру 1. Исходный материал [диметиловый эфир

N-(2,3-диметокси-7-фторхиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминоэтилфосфоновой кислоты] можно получить аналогично примеру 4д1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$ =7,2-7,4 (2H), 4,2-4,4 (2H), 4,12 (s, 6H), 3,0 (m, 1H), 1,28-1,45 (m, 3H).

Пример 24

Аналогично примерам 1-23 получают также следующие соединения из группы, включающей:

гидрохлорид

(R)-N-(7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\beta$

-аминопропилфосфоновой кислоты,  $t_{пл}$  293°C (разложение);

гидрохлорид (S)-N-(7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\beta$

-аминопропилфосфоновой кислоты,  $t_{пл}$  295°C (разложение);

гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминопропилфосфоновой

кислоты,  $t_{пл}$  235°C (разложение);

гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-амино(тетрагидропиран-4-ил)фосфоновой кислоты,  $t_{пл}$  310°C (разложение);

дигидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-амино(пиперидин-4-ил)фосфоновой кислоты,  $t_{пл}$  251°C (разложение);

гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-амино(фуран-2-илметил)фосфоновой кислоты;

гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-амино-(2-метокси)этилфосфоновой кислоты;

гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-амино-2-циклогексилэтил

фосфоновой кислоты;

гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\beta$

-аминоизопропилфосфоновой кислоты;

гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-аминоциклогексилфосфоновой кислоты;  
гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-амино-2-метилпропилфосфоновой кислоты;  
гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-аминобутилфосфоновой кислоты;  
гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-аминогептилфосфоновой кислоты, МС (FB+):415 (M+1);  
гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-амино-3-фенилоксипропилфосфоновой кислоты,  $t_{пл}$  234°C (разложение);  
N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-этиламиноэтилфосфоновую кислоту,  $t_{пл}$  286°C (разложение);  
N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-бензиламиноэтилфосфоновую кислоту,  $t_{пл}$  255°C (разложение);  
гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-амино-2-п-толилэтилфосфоновой кислоты;  
гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-амино-2-(2-метоксифенил)этилфосфоновой кислоты;  
гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-амино-2-(4-фторфенил)этилфосфоновой кислоты;  
гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-амино-2-фенилэтилфосфоновой кислоты,  $t_{пл}$  258°C (разложение);  
гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-амино-1-фенилэтилфосфоновой кислоты,  $t_{пл}$  262°C (разложение);  
гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-амино-1-(фуран-2-ил)этилфосфоновой кислоты;  
гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-амино-1-(4-метоксифенил)этилфосфоновой кислоты;  
гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-амино-1-(3-метоксифенил)этилфосфоновой кислоты;  
гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-амино-1-(2-хлорфенил)этилфосфоновой кислоты;  
гидрохлорид

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-2-амино-1-(4-толил)этилфос-

фоновой кислоты;  
N-бензил-N-(7-бром-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминоэтилфосфоновую кислоту;  
{  
5 1-[(7-бromo-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-амино] циклопропил} фосфоновую кислоту,  $t_{пл}$  295°C (разложение);  
N-бензил-N-(7-хлор-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминоэтилфосфоновую кислоту;  
10 N-бензил-N-(2,3-диоксо-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминоэтилфосфоновую кислоту.  
Пример 25  
15 Аналогично примерам 1-23, исходя из 7-циано-5-метил-2,3-диметоксихиноксалина, могут быть получены также следующие соединения из группы, включающей:  
N-(7-циано-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминоэтилфосфоновую кислоту,  $t_{пл}$ >270°C,  
20 N-ЯМР (ДМСО, 250 МГц);  $\delta$  = 7,62, 7,47 (2m, 2H); 4,50, 4,40 (2d, 2H); 3,22 (m, 1H); 1,36 (q, Me);  
гидрохлорид  
N-(7-циано-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -этиламиноэтилфосфоновой кислоты,  
25  $t_{пл}$ >270°C, МС (ES+):353 (M+1).  
Исходный материал можно получить, например, следующим образом:  
30 а)  
7-циано-5-метил-2,3-диметоксихиноксалин  
Раствор из 7 н. (24,72 ммоль) 7-бром-5-метил-2,3-диметоксихиноксалина (пример 1г), 1,74 г цианида цинка (14,83 ммоль) и 1,1 г (0,9 ммоль) тетракис(трифенилфосфин) палладия (0) растворяют в 100 мл ДМФ, дегазируют и далее обрабатывают в атмосфере азота. Затем смесь нагревают в течение 16 ч до 80 °C. После охлаждения реакционную смесь смешивают с 2 н. соляной кислотой и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле этиловым эфиром уксусной кислоты/гексаном (в соотношении 9:1:1) в качестве элюента;  
40  $t_{пл}$  179-180°C (уксусный эфир/гексан);  $^1H$ -ЯМР (250 МГц, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$ =7,94 (d, J=3, 1H), 7,51 (d, J=3, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 2,64 (s, 3H); МС (ES+): 230.  
Пример 26  
45 Аналогично примерам 1-23, исходя из 7-трифторметил-5-метил-1,4-дигидрохиноксалин-2,3-диона, могут быть получены также следующие соединения из группы, включающей:  
50 (R)-N-(7-трифторметил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминоэтилфосфоновую кислоту,  $[\alpha]_D$  = -19,6 ° (c=1, MeOH);  
(S)-N-(7-трифторметил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$ -аминоэтилфосфоновую кислоту,  $[\alpha]_D$  = +17,7 ° (c=1, MeOH);  
60 (R)-N-(7-трифторметил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)- $\alpha$

-(этиламино)этилфосфоновую кислоту,  $[\alpha]_D^{+74}$  (с = 0,1, H<sub>2</sub>O),  $t_{пл} > 270^\circ\text{C}$ ;

N-(7-трифторметил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-β

-(этиламино)этилфосфоновую кислоту,

$t_{пл} 230^\circ\text{C}$  (разложение);

(S)-N-(7-трифторметил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-α

-(этиламино)этилфосфоновую кислоту,  $[\alpha]_D^{+78}$  (с = 0,1, H<sub>2</sub>O),  $t_{пл} > 270^\circ\text{C}$ , МС (ES<sup>-</sup>):394 (M-1);

гидрохлорид

(R)-N-(7-трифторметил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-β

-аминопропилфосфоновой кислоты,  $t_{пл} 282^\circ\text{C}$  (разложение);

гидрохлорид

(S)-N-(7-трифторметил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-β

-аминопропилфосфоновой кислоты,  $t_{пл} 281^\circ\text{C}$  (разложение);

N-(7-трифторметил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфоновую кислоту,  $t_{пл} 321-323^\circ\text{C}$  (разложение).

Исходный материал можно получить, например, следующим образом:

а) Этиловый эфир N-(2-метил-4-трифторметилфенил)оксаламовой кислоты

Раствор из 37,5 г (214 ммоль) 2-метил-4-трифторметиланилина (DE 2750170 A1) и 44,7 мл (321 ммоль) триэтиламина в 750 мл этилового эфира уксусной кислоты охлаждают с помощью ледяной бани до +3 °С. Затем медленно добавляют по каплям этилоксалилхлорид (26,2 мл, 235,5 ммоль) таким образом, чтобы температура не превышала +10°С. Затем продолжают тонкое растирание и размешивание еще в течение 2 ч. Смесь смешивают с водой, промывают 10%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия и рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. После кристаллизации сырого продукта получают 52,75 г указанного в заголовке соединения в виде белых кристаллов с  $t_{пл} 120-121^\circ\text{C}$  (уксусный эфир/гексан).

$^1\text{H-ЯМР}$  (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ=8,98 (шир. s, 1H), 8,29 (d, J=8, 1H), 7,53 (d, J=8, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,45 (q, J=7, 2H), 1,64 (t, J=7, 3H).

б) Этиловый эфир N-(2-метил-6-нитро-4-трифторметилфенил)оксаламовой кислоты

К охлажденному льдом раствору из 32,6 г (118,6 ммоль) этилового эфира N-(2-метил-4-трифторметилфенил)оксаламовой кислоты в концентрированной серной кислоте добавляют маленькими порциями 14,4 г (142,3 ммоль) нитрата калия. После 1,5-часового перемешивания при 0 °С смесь осторожно сливают на 900 г льда. Затем белую суспензию экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и центрифугируют при пониженном давлении. После кристаллизации из уксусного эфира/гексана получают 35,5 г указанного в заголовке соединения в виде белых кристаллов с  $t_{пл} 118-120^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-ЯМР}$  (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ=9,94 (шир.

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, 3H).

в)

7-трифторметил-5-метил-1,4-дигидрохиноксалин-2,3-дион

5

В атмосфере азота при 0°С 355 мл 15%-ного раствора трихлорида титана в водной соляной кислоте растворяют в 850 мл воды и 850 мл ацетона. Затем к этому раствору медленно добавляют по каплям раствор из 35,5 г (110,8 ммоль) этилового эфира

10

N-(2-метил-6-нитро-4-трифторметилфенил)оксаламовой кислоты в 1,7 л ацетона. Образовавшийся фиолетовый раствор перемешивают в течение 16 ч при 0°С. Затем добавляют такое количество 15%-ного раствора трихлорида титана в водной соляной кислоте, пока  $^1\text{H-ЯМР}$ -анализ не подтвердит полное отсутствие эдукта. Далее реакционную смесь фильтруют на нутче, фильтрат концентрируют и выпавший в осадок твердый продукт повторно отфильтровывают на нутче. Этот сырой продукт промывают разбавленной соляной кислотой и водой. Указанное в заголовке соединение получают в виде твердого вещества белого цвета.

15

20

25

МС (ES<sup>+</sup>):245 (M+H)<sup>+</sup>.

$^1\text{H-ЯМР}$  (200 МГц, AMCO-d<sub>6</sub>); δ=12,1 (s, NH), 11,5 (s, NH), 7,30 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 2,40 (s, 3H).

30

Пример 27

Таблетки, каждая из которых содержит 50 мг

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-α

35

-амино(изопропил)фосфоновой кислоты или ее соли, например гидробромида, могут быть изготовлены следующим образом:

Состав (на 10000 таблеток), г:

Активное вещество - 500

Лактоза - 500,0

Картофельный крахмал - 352

40

Желатин - 8

Тальк - 60

Стеарат магния - 10

Диоксид кремния (высокодисперс.) - 20

Этанол - q.s.

45

Активное вещество смешивают с лактозой и 292 г картофельного крахмала, смесь увлажняют раствором желатина в этаноле и гранулируют, пропуская через сито. После сушки примешивают остальную часть картофельного крахмала, стеарат магния, тальк и диоксид кремния и из смеси прессуют таблетки весом 145,0 мг каждая и с содержанием активного вещества 50,0 мг в каждой, при этом на таблетки при необходимости могут наноситься насечки в целях соблюдения точной дозировки.

50

55

Пример 28

Стерильно профильтрованный водный раствор желатина с 20% циклодекстринов в качестве средства, способствующего растворимости, содержащий соответственно 3 мг

60

N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-α

-амино(изопропил)фосфоновой кислоты или ее соли, например гидробромида, в качестве активного вещества, нагревая, смешивают со стерильным раствором желатина, содержащим в качестве консерванта фенол, в

асептических условиях таким образом, что в результате получают раствор, 1,0 мл которого имеет следующий состав, мг:

Активное вещество - 3  
Желатин - 150,0  
Фенол - 4,7

Дистилл. вода с 20% циклодекстринов в качестве средства, способствующего растворимости, мл - 1,0

Пример 29

Для получения стерильной сухой субстанции, предназначенной для инъекции, содержащей соответственно 5 мг N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроиннок салин-5-илметил)- $\alpha$

-амино(изопропил)фосфоновой кислоты или ее соли, например гидробромида, 5 мг одного из указанных в представленных выше примерах соединений формулы I в качестве активного вещества растворяют в 1 мл водного раствора с 20 мг маннита и 20% циклодекстринов в качестве средства, способствующего растворимости. Раствор стерильно фильтруют и при соблюдении асептических условий заполняют 2-миллилитровую ампулу, подвергают глубокому охлаждению и лиофилизируют. Перед применением лиофилизат растворяют в 1 мл дистиллированной воды либо в 1 мл физиологического раствора поваренной соли. Этот раствор применяют для внутримышечного или внутривенного введения. Указанную композицию можно разливать также в двоянные инъекционные ампулы.

Пример 30

Для изготовления 10000 таблеток с лаковым покрытием, каждая из которых содержит 100 мг N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроиннок салин-5-илметил)- $\alpha$

-амино(изопропил)фосфоновой кислоты или ее соли, например гидробромида, можно использовать следующую технологию:

Активное вещество, г - 1000  
Кукурузный крахмал, г - 680  
Коллоидная кремниевая кислота, г - 200  
Стеарат магния, г - 20  
Стеариновая кислота, г - 50  
Натрийкарбосиметилкрахмал, г - 250  
Вода - q. s.

Смесь из одного из указанных в представленных выше примерах соединений формулы I в качестве активного вещества, 50 г кукурузного крахмала и коллоидной кремниевой кислоты перерабатывают совместно с крахмальным клейстером из 250 г кукурузного крахмала и 2,2 кг деминерализованной воды, получая в результате влажную массу. Затем эту массу пропускают через сито с размером ячеек 3 мм и сушат при температуре 45°C в течение 30 мин в сушилке с псевдооживленным слоем. Высушенный гранулят пропускают через сито с размером ячеек 1 мм, смешивают с предварительно пропущенной через сито (размер ячеек 1 мм) смесью из 330 г кукурузного крахмала, стеарата магния, стеариновой кислоты и натрийкарбосиметилкрахмала и прессуют слегка выпуклые таблетки.

Пример 31

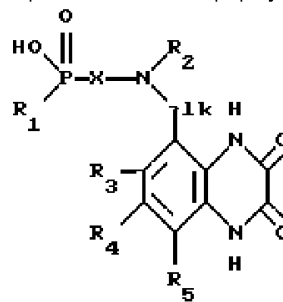
Аналогично примерам 27-30 можно изготавливать также фармацевтические препараты, содержащие в своем составе

какое-либо другое соединение из числа описанных в примерах 1-26.

Результаты испытаний заявленных соединений приведены в таблице.

### Формула изобретения:

1. Производные аминокислот или фосфиновых кислот формулы I



в которой R<sub>1</sub> обозначает гидрокси или алифатический, арилифатический либо ароматический остаток;

X - двухвалентный алифатический, циклоалифатический, циклоалифатически-алифатический, арилифатический, гетероарилалифатический либо ароматический остаток;

R<sub>2</sub> - водород или алифатический либо арилифатический остаток;

alk - (низш.) алкилиден;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо друг от друга - водород, (низш.) алкил, галоген, трифторметил, циано или нитро, при условии, что а) R<sub>4</sub> имеет значение, отличное от нитро, если X - метилен, 3-гидроксипропилиден, 3-метоксипропилиден, 3-пиридилметилен, этилен, оксоэтилен, этилиден, 1,3-пропилен, 1,3-(1-карбоксо)пропилен, циклопропилен или 1,4-бутилен, R<sub>1</sub> - гидрокси, alk - метилен и R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> - водород, или, если X - метилен, R<sub>1</sub> представляет собой метил или бензил, alk - метилен и R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> - водород, или если X - бутилен, R<sub>1</sub> - гидрокси, alk - метилен, R<sub>2</sub> - метил и R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> - водород и б) R<sub>4</sub> имеет значение, отличное от брома, если X - метилен или этилиден, R<sub>1</sub> - гидрокси, alk - метилен и R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> - водород,

и их соли.

2. Соединения по п. 1, где R<sub>1</sub> - гидрокси, (низш.) алкил, (низш.) алкенил, фенил(низш.) алкил, нафтил(низш.) алкил, фенил или нафтил; X - (низш.) алкилен, (низш.) алкилиден, оксо(низш.) алкилен, оксо(низш.) алкенилен, полигалоген(низш.) алкилиден, карбокси(низш.) алкилиден, гидрокси(низш.) алкилиден, (низш.) алкокси(низш.) алкилиден, (низш.) алкилтио(низш.) алкилиден, 3-6-членный циклоалкилен, 3-6-членный циклоалкилиден, 3-6-членный бензоциклоалкенилиден, 3-6-членный циклоалкил(низш.) алкилен, 3-6-членный циклоалкил(низш.) алкилиден, фенил(низш.) алкилен, фенил(оксо)(низш.) алкилен, фенил(низш.) алкилиден, пирролил(низш.) алкилиден, фурил(низш.) алкилиден, тиенил(низш.) алкилиден, пиридил(низш.) алкилиден, фенилен или нафтилен; R<sub>2</sub> - водород, (низш.) алкил, (низш.) алкенил, фенил(низш.) алкил или нафтил(низш.) алкил, причем циклическая система указанных циклоалкиленовых,

циклоалкилиденных, необязательно сконденсированных с бензольным ядром циклоалкиленовых, циклоалкилиденных либо циклоалкенилиденных, циклоалкил(низш.)алкилиденных, фенил(низш.)алкиленовых, фенил(оксо)(низш.)алкиленовых, фенил(низш.)алкилиденных, фурил(низш.)алкилиденных, тиенил(низш.)алкилиденных, пиридил(низш.)алкилиденных, фениленовых, нафтиленовых, фенил(низш.)алкильных и нафтил(низш.)алкильных остатков может быть замещенной (низш.)алкилом, (низш.)алкокси-, фенилокси-, гидроксильной группами, галогеном, трифторметилом, ди(низш.)алкиламино-, (низш.)алканоиламино-, нитро-, карбоксильной, (низш.)алкоксикарбонильной, карбамоильной и/или цианогруппами, alk - (низш.)алкилиден и R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо друг от друга - водород, (низш.)алкил, галоген, трифторметил, циано или нитро, и их соли.

3. Соединения по п. 1, где R<sub>1</sub> - гидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой, как метил либо бутил, фенил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой, как бензил, или фенил; X - прямоцепной или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, такой, как метилен либо 1,2-этилен, прямоцепной или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой, как 1,1-этилен, оксо-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, такой прежде всего, как 1-оксоэтилен либо 1-оксопропилен, оксо-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>алкенилен, такой, как 1-оксопроп-2-енилен либо 1-оксобут-2-енилен, прямоцепной или разветвленной C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, такой прежде всего, как метилен, 1,1-этилиден, 1,1- либо 2,2-пропилиден или 1,1-бутилиден, полигалоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой прежде всего, как 2,2,2-трифторэтилиден, карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой, как карбоксиметилен, гидрокси-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой, как 3-гидроксипропилиден либо 4-гидроксibuтилиден, 3-6-членный циклоалкилен, такой, как циклопропилен либо 1,2-циклогексилен, 3-6-членный циклоалкилиден, такой, как циклопропилиден либо циклогексилиден, 3-6-членный бензоциклоалкенилиден, такой, как индан-2,2-илиден, незамещенный либо замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилом, таким, как метил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппой, такой, как метокси, фенилокси, гидрокси, галогеном с атомным номером до 35 и 35, таким, как фтор, хлор либо бром, трифторметилом, ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламиногруппой, такой, как диметиламино, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алканоиламиногруппой, такой, как ацетиламино, нитрогруппой, карбоксильной группой, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкоксикарбонилом, таким, как метоксикарбонил или этоксикарбонил, карбамоилом и/или цианогруппой фенил(оксо)-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, такой, как 1-оксо-2-фенилэтилен, или фенил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой, как бензилиден, пирролил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой, как пирролилметилен, фурил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой, как фурилметилен, тиенил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой, как тиенилметилен, или фенилен; R<sub>2</sub> - водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой, как метил, этил, пропил, изопропил либо бутил,

незамещенный или замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилом, таким, как метил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппой, такой, как метокси, гидроксильной группой, галогеном с атомным номером до 35 и 35, таким, как фтор, хлор либо бром, трифторметилом, нитрогруппой, карбоксильной группой, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбонилом, таким, как метоксикарбонил, карбамоилом и/или цианогруппой фенил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой, как бензил; alk - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой, как 1,1-этилен, и R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо друг от друга - водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой, как метил либо этил, галоген с атомным номером до 35 и 35, такой, как хлор либо бром, трифторметил, циано или нитро, и их соли.

4. Соединения по п. 1, где R<sub>1</sub> - гидрокси; X - прямоцепной или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой, как метилен, этилиден, этилен, 1,1- либо 2,2-пропилиден или 1,1-бутилиден, прямоцепной или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, такой, как этилен, 1,2- либо 1,3-пропилен, 1,4- либо 1,2-бутилен, оксо-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, такой, как 1-оксоэтилен либо 1-оксопропилен, 3-6-членный циклоалкилен, такой, как циклопропилен либо 1,2-циклогексилен, или 3-6-членный циклоалкилиден, такой, как циклопропилиден либо циклогексилиден; R<sub>2</sub> - водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой, как метил, этил, пропил, изопропил либо бутил; alk - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой, как метилен либо 1,1-этилен, и R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо друг от друга - водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой, как метил либо этил, галоген с атомным номером до 35 и 35, такой, как хлор либо бром, трифторметил, циано или нитро, и их соли.

5. Соединения по п. 1, где R<sub>1</sub> - гидрокси; X - прямоцепной или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой, как метилен, этилиден, этилен, 1,1- либо 2,2-пропилиден или 1,1-бутилиден, прямоцепной или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, такой, как этилен, 1,2- либо 1,3-пропилен, 1,4- либо 1,2-бутилен, 3-6-членный циклоалкилен, такой, как циклопропилен либо 1,2-циклогексилен, или 3-6-членный циклоалкилиден, такой, как циклопропилиден либо циклогексилиден; R<sub>2</sub> - водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой, как метил, этил, пропил, изопропил либо бутил; alk - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилиден, такой, как метилен; R<sub>4</sub> - водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, такой, как метил либо этил, галоген с атомным номером до 35 и 35, такой, как хлор либо бром, трифторметил, циано или нитро, и R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> - водород, и их соли.

6. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей  
N-ацетил-N-(7-бром-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфоновую кислоту;  
N-ацетил-N-(7-хлор-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфоновую кислоту;  
N-ацетил-N-(7-фтор-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфоновую кислоту;  
N-(2,3-диоксо-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-α-(этиламино)этилфосфоновую кислоту;  
N-ацетил-N-(7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)





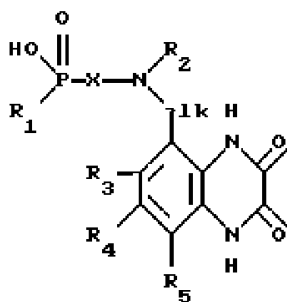


- (этиламино)этилфосфоновую кислоту;  
N-(7-трифторметил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-β
- (этиламино)этилфосфоновую кислоту;  
(S)-N-(7-трифторметил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-α
- (этиламино)этилфосфоновую кислоту;  
(R)-N-(7-трифторметил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-β
- аминопропилфосфоновую кислоту;  
(S)-N-(7-трифторметил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)-β
- аминопропилфосфоновую кислоту;  
N-(7-трифторметил-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-илметил)аминометилфосфоновую кислоту и их соли.

7. Соединение по пп. 1-6 в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемой соли, предназначенное для применения в способе терапевтического лечения судорог у человека или животных.

8. Фармацевтические препараты, обладающие противосудорожной активностью и содержащие соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с обычными фармацевтическими вспомогательными веществами и носителями.

9. Способ получения соединений формулы I



в которой R<sub>1</sub> обозначает гидроксильную или алифатическую, арилатическую либо ароматическую группу;

X - двухвалентный алифатический, циклоалифатический, арилатический, гетероалифатический либо ароматический остаток;

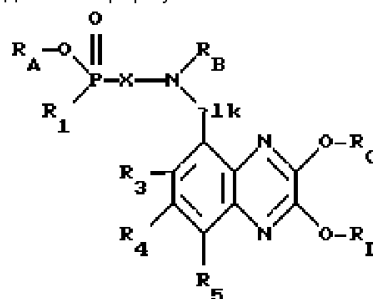
R<sub>2</sub> - водород или алифатический либо арилатический остаток;

alk - (низш.) алкилиден;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо друг от друга -

водород, (низш.) алкил, галоген, трифторметил, циано или нитро при условии, что a) R<sub>4</sub> имеет значение, отличное от нитро, если X - метилен, 3-гидроксипропилиден, 3-метоксибензилиден, 3-пиридилметилен, этилен, оксоэтилен, этилиден, 1,3-пропилен, 1,3-(1-карбоксо)пропилен, циклопропилен или 1,4-бутилен, R<sub>1</sub> - гидроксильная, alk - метилен и R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> - водород, или, если X представляет собой метилен, R<sub>1</sub> - метил или бензил, alk - метилен и R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> - водород, или, если X представляет собой пропилен, R<sub>1</sub> - гидроксильная, alk - метилен, R<sub>2</sub> - метил и R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> - водород и б) R<sub>4</sub> имеет значение, отличное от брома, если X - метилен или этилиден, R<sub>1</sub> - гидроксильная, alk - метилен и R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> - водород,

и их соли, отличающийся тем, что изобретение формулы II



в которой R<sub>A</sub> обозначает водород или гидроксизащитную группу;

R<sub>B</sub> представляет собой одну из групп, указанных для R<sub>2</sub>, или аминозащитную группу; радикалы R<sub>C</sub> и R<sub>D</sub> обозначают идентичные или разные гидроксизащитные группы;

R<sub>1</sub>, X, R<sub>2</sub>, alk, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> имеют указанные выше значения,

отщепляют гидроксизащитные группы R<sub>C</sub> и R<sub>D</sub>, а также необязательно имеющуюся гидроксизащитную группу R<sub>A</sub> и необязательно имеющуюся аминозащитную группу R<sub>B</sub> и при необходимости полученное соответственно

соединение переводят в другое соединение формулы I, получаемую по способу смесь изомеров разделяют на компоненты и предпочтительный в каждом случае изомер отделяют, и/или получаемое по способу свободное соединение переводят в соль, или же получаемую по способу соль переводят в соответствующее свободное соединение.

Соединение из примера №	Сродство (IC <sub>50</sub> ; нМ) к			Испытания электрошоком на модели мыши (ED <sub>50</sub> ; мг/кг) в течении 30 мин
	АМПА- рецепторам	Каинат- рецепторам	Место связывания глицина на NMDA- рецепторах	
6	70	4600	> 10000	5 (внутривенно)
11	1500	> 10000	10	6 (внутривенно)
12 (соед.4)	300	4200	1160	2,4 (внутривенно) 7 (подкожно)
13	360	> 5000	> 5000	10 (внутрибрю- шинно)
22	150	> 5000	> 5000	27 (внутрибрю- шинно)
25 (соед.1)	1000	> 5000	80	12 (внутрибрю- шинно)
26 (соед.3)	68	3500	4000	10 (внутрибрю- шинно)

RU 2181362 C2

RU 2181362 C2