



NORGE

(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **309088**

(13) **B1**

(51) Int Cl⁷ C 07 D 241/44, A 61 K 31/495

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19975703	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	1997.12.05	søknadsnummer	1996.05.13, PCT/US96/06818
(24) Løpedag	1996.05.13	(85) Videreføringssdag	1997.12.05
(41) Alm. tilgj.	1997.12.05	(30) Prioritet	1995.06.07, US, 474876
(45) Meddelt dato	2000.12.11		

(71) Patenthaver	Warner-Lambert Co, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, US
(72) Oppfinner	Brian Edward Kornberg, Ann Arbor, MI, US Sham Shridhar Nikam, Ann Arbor, MI, US Michael Francis Rafferty, Ann Arbor, MI, US
(74) Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) **Benevnelse** Alkylaminderivater av substituerte kinoksalin-2,3-dioner, farmasøytiske preparater omfattende forbindelsene, samt anvendelse av forbindelsene

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Det beskrives en ny serie av substituerte kinoksalin-2,3-dioner som er nyttige som neurobeskyttende midler. Nye mellomprodukter, fremgangsmåter for fremstilling og farmasøytiske preparater som inneholder forbindelsene beskrives også. Forbindelsene er glutamat-antagonister og er nyttige i behandlingen av slag, cerebral ischemi eller cerebralt infarkt som er et resultat av tromboembolisk eller hemoragisk slag, cerebrale vasospasmer, hypoglykemi, hjertestans, status epilepticus, perinatal asfyksi, anoksi, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom og Huntingtons sykdom.

Alkylaminderivater av substituerte kinoksalin-2,3-dioner, farmasøytiske preparater omfattende forbindelsene, samt anvendelser av forbindelsene

5 Bakgrunn for oppfinnelsen.

Denne oppfinnelse vedrører nye glutamatreseptor-antagonister som er nye forbindelser av 5,6,7,8-substituerte kinoksalin-2,3-dion-typen. Det kondenserte ringsystemet er substituert i a- eller b-posisjonen av aminosyrederivater. Forbindelsene er aktive som eksiterende aminosyrereseptor-antagonister som virker på glutamatreseptorer, innbefattende én av eller både N-metyl-D-aspartat- (NMDA) reseptorer og non-NMDA-reseptorer, så som α -amino-3-hydroksy-5-metyl-4-isoksazol-propionsyre- (AMPA) reseptoren og kainat-reseptoren. Slike kinoksalin-2,3-dioner kan anvendes som neurobeskyttende midler for behandling av tilstander som cerebral ischemi eller cerebralt infarkt som resulterer fra mange forskjellige fenomener, så som tromboembolisk eller hemoragisk slag, cerebrale vasospasmer, hypoglykemi, hjertestans, status epilepticus, perinatal asfyksi, anoksi så som fra drukning, lungekirurgi, og cerebralt traume, så vel som til behandling av kronisk neurodegenerative forstyrrelser så som Alzheimers sykdom, Parkinsonisme og Huntingtons sykdom, og som anti-konvulsjonsmidler. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også være nyttige i behandlingen av schizofreni, epilepsi, angst, smerter og medikamentavhengighet. Forhøyet eksitasjon av neurotransmittere kan forårsake degenerasjon og død av neuroner. Det antas at denne degenerasjonen delvis medieres av de eksitotoksiske virkninger av de eksiterende aminosyrene (EAA) glutamat og aspartat på N-metyl-D-aspartat- (NMDA) reseptoren, α -amino-3-hydroksy-5-metyl-4-isoksazol-propionsyre- (AMPA) reseptoren og kainat-reseptoren. AMPA/kainat-reseptorer kan i fellesskap refereres til som non-NMDA-reseptorer. Denne eksitotoksiske virkningen anses som ansvarlig for tapet av neuroner i cerebrovaskulære forstyrrelser så som cerebral ischemi eller cerebralt infarkt som resulterer fra mange tilstander, så som tromboembolisk eller hemoragisk slag, cerebral vasospasme, hypoglykemi, hjertestans, status epilepticus, perinatal

10
15
20
25
30

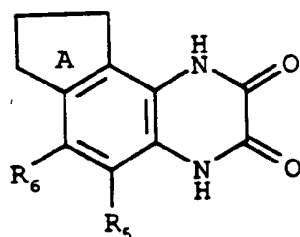
asfyksi, anoksi så som fra drukning, lungekirurgi og cerebralt traume, så vel som Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom og Huntingtons sykdom.

Flere klasser av kinoksalindion-derivater er blitt beskrevet som glutamat- (EAA) reseptor-antagonister. F.eks. blant eksiterende aminosyrereseptor-antagonister som er anerkjent for sin nytte i behandlingen av forstyrrelser er slike som blokkerer AMPA-reseptorer (Bigge C.F. og Malone T.C., Curr. Opin. Ther. Pat., 1993;951, Rogawski M.A., TiPS, 1993;14:325). AMPA-reseptor-antagonister har forhindre neuronskade i flere modeller av global cerebral ischemi (Li H. og Buchan A.M., J. Cerebr. Blood Flow Metab., 1993;13:933, Nellgård B. og Wieloch T., J. Cerebr. Blood Flow Metab., 1992;12:2) og fokal cerebral ischemi (Bullock R., Graham D.I., Swanson S., McCulloch J., J. Cerebr. Blood Flow Metab., 1994;14:466, Xue D., Huang Z.-G., Barnes K., Lesiuk H.J., Smith K.E., Buchan A.M., J. Cerebr. Blood Flow Metab., 1994;14:251). AMPA-antagonister har også vist effektivitet i modeller for analgesi (Xu X.-J., Hao J., X. Seiger A., Wiesenfeld-Hallin Z., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993;267:140), og epilepsi (Namba T., Morimoto K., Sato K., Yamada N., Kuroda S., Brain Res., 1994;638:36, Brown S.E., McCulloch J., Brain Res., 1994;641:10, Yamaguchi S.I., Donevan S.D., Rogawski M.A., Epilepsy Res., 1993;15:179, Smith S.E., Durmuller N., Meldrum B.S., Eur. J. Pharmacol., 1991;201:179). AMPA-reseptor-antagonister har også vist seg lovende ved kronisk neurodegenerative forstyrrelser så som Parkinsonisme (Klockgether T., Turski L., Honoré T., Zhang Z., Gash D.M., Kurlan R., Greenamyre J.T., Ann. Neurol., 1993;34(4):585-593).

Eksiterende aminosyrereseptor-antagonister som blokkerer NMDA-reseptorer er også anerkjent for sin nytte i behandlingen av sykdommer. NMDA-reseptorer er intimt involvert i fenomenet eksitotoksisitet, som kan være en kritisk bestemmende faktor for utkommet av flere neurologiske forstyrrelser. Forstyrrelser kjent for å reagere på blokkering av NMDA-reseptoren innbefatter akutt cerebral ischemi (slag eller cerebralt traume, f.eks.), muskelspasmer, forstyrrelser med konvulsjoner, neuropatisk smerte og angst, og kan være en betydningsfull, forårsakende faktor ved kronisk neurodegenerative forstyrrelser så som Parkinsons sykdom (Klockgether T.,

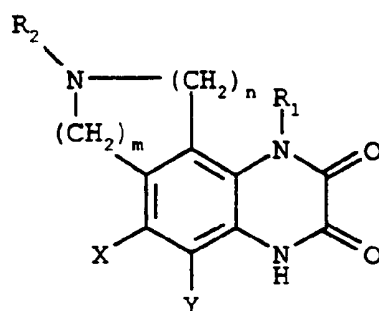
Turski L., Ann. Neurol., 1993;34:585-593), humant immunsviktvirus- (HIV) beslektet neuronskade, amyotrofisk lateral sklerose (ALS), Alzheimers sykdom (Francis P.T., Sims N.R., Procter A.W., Bowen D.M., J. Neurochem., 1993;60(5):1589-1604) og Huntingtons sykdom. (Se Lipton S., TINS, 1993;16(12):527-532, Lipton S.A., Rosenberg P.A., New Eng. J. Med., 1994;330(9):613-622, og Bigge C.F., Biochem. Pharmacol., 1993;45:1547-1561 og referanser angitt i disse). NMDA-reseptor-antagonister kan også benyttes for å forhindre toleranse overfor opiat-analgesi eller for å hjelpe til å kontrollere avvenningssymptomer fra avhengighetsskapende medikamenter (Euro. patentpubl. 488959A).

Samtidig verserende USSN 08/124,770 beskriver glutamatreseptor-antagonist-kinoksalindionderivater representert ved følgende formel:



hvor A er en 5 til 7 atomholdig ring som har et nitrogenatom som kan være substituert med hydrogen, alkyl eller $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Denne søknaden beskriver eller foreslår ikke forbindelser som har dette amino som substituent, eller den nødvendige metodologien for å fremstille samme.

Samtidig verserende USSN 08/404.400 lærer glutamatreseptor-antagonister som er kinoksalindioner med formel



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

R_1 er hydrogen, et alkyl eller et alkylaryl,

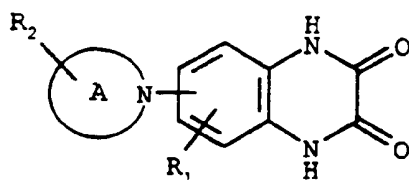
X og Y, uavhengig, er hydrogen, halogen, nitro, cyano, trifluormetyl, COOH, CONR_4R_5 , SO_2CF_3 , SO_2R_4 , SONR_4R_5 , alkyl, alkenyl, $(\text{CH}_2)_z\text{CONR}_4\text{R}_5$,
 5 $(\text{CH}_2)_z\text{COOR}_4$ eller NHCOR_4 , hvor R_4 og R_5 , uavhengig, er hydrogen, alkyl med 1-6 karbonatomer, cykloalkyl eller alkylaryl, og z er et helt tall fra 0 til 4,

R_2 er alkyl-COOR₃, alkylamin, alkylguanidin, aryl, alkylaryl, CO-alkyl, CO-alkylaryl, CONR_3 -alkyl, CONR_3 -aryl, CONR_3 -alkylaryl, CSNR_3 -alkyl, CSNR_3 -alkylaryl, eller en felles aminosyregruppe bundet av et amidbinding,
 10 hvor R_3 er hydrogen, alkyl eller alkylaryl, og

m og n, uavhengig, er 0, 1 eller 2, forutsatt at $m + n > 1$.

Denne søknaden beskriver eller foreslår ikke forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse som har aminer som substituenten ved a- eller b-posisjonene, heller ikke metodologien for fremstilling av dem.

15 JP06228112-A beskriver glutamatreseptor-antagonister som er kinoksalin-2,3(1H,4H)dion-derivater med formel

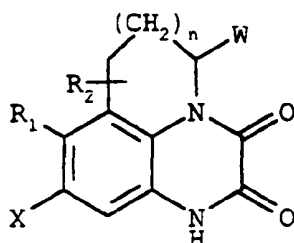


20 hvor R_1 er H, NO_2 eller CF_3 ,

25 ring A er en nitrogenholdig, mettet heterocyklisk gruppe som kan inneholde svovel eller oksygen,

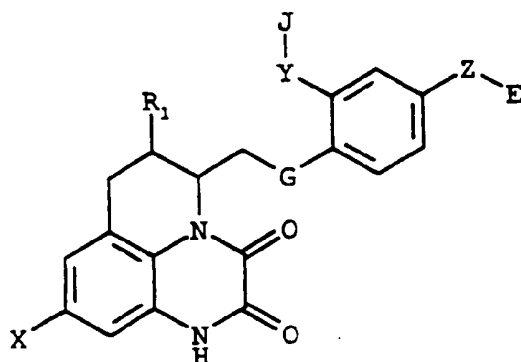
R_2 er H, OH, lavere alkoksy, COOH, lavere alkoksykarbonyl, NH_2 eller lavere alkoksykarbonylamino. Denne referansen lærer eller foreslår ikke foreliggende forbindelser, som må være knyttet til det kinoksalindionkondenserte
 30 ringsystemet ved hjelp av et alkylen.

WO 93/08188 dekker et tricyklisk kinoksalindion med formel



som nyttige eller selektive antaogister mot glutamatreseptorer.

Europeisk patentpublikasjon 0627434 dekker trisyklisk kinoksalindion med formel I nedenfor, som er selektive antagonister mot glycinbindings-setet for NMDA-reseptoren



hvor X representerer hydrogen, alkyl, halogen, cyano, trifluormetyl eller nitro,

R₁ representerer hydrogen, alkyl, cykloalkyl eller cykloalkylalkyl,

G representerer -CONR₂- eller -NR₂CO-, hvor R₂ representerer hydrogen eller alkyl,

J representerer en syregruppe eller en gruppe som er konvertibel til det in vivo,

E representerer en basegruppe eller en gruppe som er konvertibel til det in vivo,

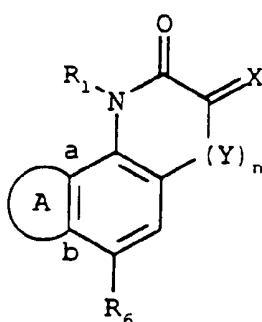
Y representerer en enkelt binding, alkylen, alkenylen, substituert alkylen eller Y₁-Q-Y₂, hvor Y₁ representerer en enkelt binding eller alkylen, Y₂

6

representerer alkylen, og Q representerer et heteroatom valgt blant oksygen eller svovel, og

Z representerer alkylen.

WO 94/26747 beskriver forbindelser med formel I nedenfor, som nyttige i behandlingen av cerebrovaskulær sykdom,



hvor R_1 er hydrogen, alkyl eller benzyl,

X er O eller NOR_2 , hvor R_2 er hydrogen, alkyl eller benzyl,

Y er N-R_4 , hvor R_4 er hydrogen, OH eller alkyl,

n er 0 eller 1,

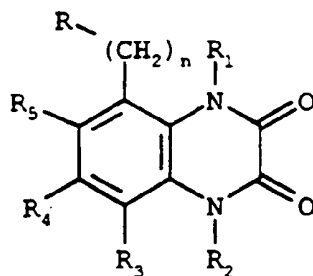
R_6 er fenyl, naftyl, tienyl, pyridyl, som alle kan være substituert én eller flere ganger med substituenten valgt fra gruppen som består av halogen, CF_3 , NO_2 , amino, alkyl, alkoksy og fenyl, og A er en ring på 5-7 atomer kondensert til benzoringen i posisjonene merket a og b.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelsen skiller seg fra teknikkens stand i at de tilveiebringer ikke-koplaner forbindelser med større løselighet og, derfor, bedre evne til å trenge gjennom blod-hjerne-barrieren. Dette er viktige egenskaper hos farmasøytiske preparater.

Et formål med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe nye kinoksalindioner med aminer i a- eller b-posisjonene, som fungerer som antagonist.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot forbindelser representert ved formel I:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₁, R₁₂ og n er som beskrevet nedenfor.

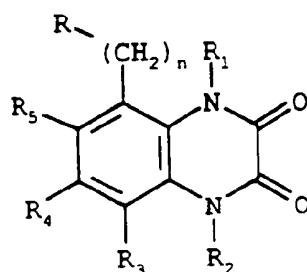
Foreliggende oppfinnelse er også rettet mot et farmasøytisk preparat som inneholder forbindelsen definert ved formel I, i en mengde som er effektiv til å behandle cerebrovaskulære forstyrrelser som reagerer på blokkeringen av glutamat-reseptorer (så som α -amino-3-hydroksey-5-metyl-4-isoksazol-propionsyre- (AMPA) reseptoren og kainat-reseptoren), og en farmasøytisk akseptabel bærer. Eksempler på forstyrrelser som reagerer på slik behandling innbefatter cerebral ischemi forårsaket av cerebralt traume, slag, hypoglykemi, hjerteattakk og kirurgi, angst og schizofreni, og kronisk neurodegenerative sykdommer så som Huntingtons sykdom, ALS, Parkinsonisme og Alzheimers sykdom. Det farmasøytiske preparatet ifølge denne oppfinnelsen kan også anvendes som analgetisk middel eller for behandling av epilepsi.

Oppfinnelsen vedrører anvendelse av en forbindelse som omtalt ovenfor for fremstilling av et preparat for behandling av forstyrrelser som reagerer på blokkering av glutamatreseptorer, for fremstilling av et preparat for behandling av slag, for fremstilling av et preparat for behandling av cerebral hypoksi/ischemi, for fremstilling av et preparat for behandling av Alzheimers sykdom, for fremstilling av et preparat for behandling av Parkinsonisme, for fremstilling av et preparat for behandling av Huntingtons sykdom og endelig

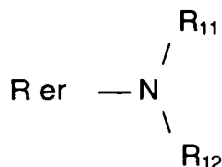
for fremstilling av et preparat for behandling av forstyrrelser som reagerer på antikonvulsjonsmidler.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Nærmere bestemt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser, kjennetegnet ved formel I



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor



hvor R_{11} er H eller C_1 - C_6 -alkyl og R_{12} er C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -cykloalkyl eller dioksolanyl- C_1 - C_4 -alkyl,

$n = 1-4$,

R_1 er hydrogen,

R_2 er hydrogen,

R_3 og R_4 hver, uavhengig, er

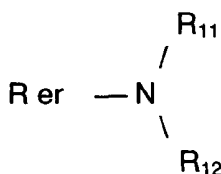
hydrogen eller

nitro,

R_5 er hydrogen eller

C_1 - C_4 -alkyl.

Foretrukne forbindelser er slike med formel I, hvori



hvor R₁₁ er H eller C₁-C₆-alkyl og R₁₂ er C₁-C₆-alkyl eller C₃-C₇-cykloalkyl.

Ytterligere foretrukne forbindelser er videre slike hvori R₁₁ er hydrogen, metyl, etyl, propyl eller butyl, R₁₂ er metyl, etyl, propyl, butyl eller C₃-C₇-cykloalkyl.

Ytterligere foretrukne forbindelser er videre slike hvori R₁₁ og R₁₂, uavhengig, er hydrogen, metyl, etyl, propyl, butyl eller cykloheksyl,

R₁ er hydrogen,

R₂ er hydrogen,

R₃ og R₄ er uavhengig hydrogen eller nitro, og

R₅ er metyl.

De mest foretrukne forbindelsene er valgt blant:

5-dietylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion,

5-dipropylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion,

5-dibutylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion,

5-cykloheksylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-

dion,

5-[(cykloheksylmetylamino)metyl]-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-

dion, og

5-dimetylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion.

Forbindelsene med formel I er i stand til å danne farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter.

Farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel I innbefatter salter som stammer fra ikke-toksiske, uorganiske syrer, så som salt-, salpeter-, fosfor-, svovel-, hydrobrom-, hydrojodsyre, fosforsyring og lignende, såvel som saltene som stammer fra ikke-toksiske, organiske syrer, så som alifatiske mono- og dikarboksylysyre, fenyl-substituerte alkansyrer, hydroksyalkansyrer, alkankarboksylysyre, aromatiske syrer,

alifatiske og aromatiske sulfonsyrer etc. Slike salter innbefatter således sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfitt, bisulfitt, nitrat, fosfat, monohydrogenfosfat, dihydrogenfosfat, metafosfat, pyrofosfat, klor, brom, jod, acetat, propionat, caprylat, isobutytrat, oksalat, malonat, suksinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, mandelat, benzoat, klorbenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, ftalat, benzensulfonat, toluensulfonat, fenylacetat, citrat, laktat, maleat, tartrat, metansulfonat og lignende. Også innbefattet er salter av aminosyrer så som arginat og lignende og glukonat, galakturonat (se f.eks. Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19).

Syreaddisjonssaltene av de nevnte basiske forbindelsene fremstilles ved å bringe den frie baseformen i kontakt med en tilstrekkelig mengde av den ønskede syre for å fremstille saltet på konvensjonell måte. Den frie baseformen kan gjenopprettes ved å bringe saltformen i kontakt med en base og isolere den frie basen på konvensjonell måte. De frie baseformene skiller seg noe fra sine respektive saltformer i visse fysiske egenskaper, så som løselighet i polare løsningsmidler, men på andre måter er saltene ekvivalente med sine respektive frie baser når det gjelder formål i henhold til foreliggende oppfinnelse.

Enkelte av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan eksistere i usolvaterte former så vel som solvaterte former, innbefattende hydratiserte former. Generelt er de solvaterte formene, innbefattende hydratiserte former, ekvivalent med usolvaterte former, og er ment å ligge innenfor rammen for foreliggende oppfinnelse.

Enkelte av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan eksistere som en blanding av cis- og trans-isomerer eller R- og S-isomerer, eller som de individuelle cis- og trans-isomerer eller R- og S-isomerer. Blandingen av isomerer så vel som de individuelle isomerene er ment å ligge innenfor rammen for foreliggende oppfinnelse.

I forbindelsene med formel I betyr betegnelsen "alkyl" et rettkjedet eller forgrenet hydrokarbonradikal med 1-6 karbonatomer og innbefatter f.eks. metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek.butyl, isobutyl, tert.butyl, n-pentyl, n-heksyl og lignende.

Betegnelsen "karboksyalkyl" betyr alkyl som ovenfor og bundet til en karboksygruppe.

Betegnelsen "fosforalkyl" betyr alkyl som ovenfor og bundet til en fosforgruppe.

5 Betegnelsen "fosfonoalkyl" betyr alkyl som ovenfor og bundet til en fosforgruppe.

 Betegnelsen "alkenyl" betyr et rettkjedet eller forgrenet, umettet hydrokarbonradikal med 3-6 karbonatomer og innbefatter f.eks. 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-metyl-3-butenyl, 1-heksenyl, 2-
10 heksenyl, 3-heksenyl og lignende.

 Betegnelsen "alkynyl" betyr en rettkjedet eller forgrenet alkynylgruppe med 2-6 karbonatomer, f.eks., men ikke begrenset til, etynyl, 2,3-propynyl, 2,3- eller 3,4-butylnyl.

 "Alkoksy" er O-alkyl med 1-6 karbonatomer som definert ovenfor for
15 "alkyl".

 Betegnelsen "aryl" betyr et aromatisk radikal som er en fenylgruppe, en fenylgruppe substituert med 1-4 substituenten valgt blant alkyl som definert ovenfor, alkoksy som definert ovenfor, tioalkoksy som definert ovenfor, hydroksey, halogen, trifluormetyl, amino, alkylamino som definert ovenfor for
20 alkyl, dialkylamino som definert for alkyl, eller 1,3-benzodioksol-5-yl.

 Betegnelsen "aralkyl" betyr aryl og alkyl som definert ovenfor og innbefatter, men er ikke begrenset til, benzyl, 2-fenyletyl, 3-fenylpropyl, idet en foretrukket gruppe er benzyl.

 Betegnelsen "heteroaryl" betyr et heteroaromatisk radikal som er 2-, 3- eller 4-pyridinyl, 2-, 4- eller 5-pyrimidinyl, eller 2- eller 3-tienyl.

25 "Halogen" er fluor, klor, brom eller jod.

 Betegnelsen "halogenalkyl" er halogen og alkyl som definert ovenfor, så som, men ikke begrenset til, trifluormetyl og triklormetyl.

 "Alkylaryl" betyr aryl som definert ovenfor og alkyl som definert ovenfor, f.eks., men ikke begrenset til, benzyl, 2-fenyletyl, 3-fenylpropyl, idet en
30 foretrukket gruppe er benzyl.

 Betegnelsen "heterocykloalkyl" betyr en alicyklisk ring med ett eller flere atomer substituert med et heteroatom, dvs. N, O og S.

Spiro-ringer innbefatter, men er ikke begrenset til, 5- eller 6-leddede ringer som er erstattet med et heteroatom valgt blant N, O og S.

Den andre ringen kan også være en gemdialkylgruppe istedenfor en ring.

5 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen oppviser verdifulle biologiske egenskaper på grunn av sine sterke eksiterende aminosyre- (EAA) antagonistiserende egenskaper på ett eller flere bindingssteder på glutamatreseptorer: AMPA- ((RS) - - amino-3-hydroksy-5-metyl-4-isoksazol-propionsyre- (eller kainsyre) bindingssetet på AMPA- (non-NMDA) reseptorer) eller glycinsetet på NMDA-reseptorer.

10 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse oppviser bindingsaffinitet til AMPA-reseptorene som beskrevet av Honoré T., et al., *Neuroscience Letters*, 1985;54:27-32. Foretrukne forbindelser viser IC_{50} -verdier $<100 \mu M$ i denne målingen. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse oppviser bindingsaffinitet til kainat-setet (non-NMDA-reseptor) som beskrevet av London E.D. og Coyle J., *Mol. Pharmacol.*, 1979;15:492. Forbindelsene i henhold til foreliggende oppfinnelse oppviser bindingsaffinitet til glycinsetet til NMDA-reseptoren, som beskrevet av Jones S.M., et al., *Pharmacol. Methods*, 1989;21:161. For å måle funksjonell AMPA-antagonist-aktivitet ble effektene av midlet på AMPA-indusert neuronskade i dyrkningskulturer av primære barkneuroner undersøkt, under anvendelse av teknikker som er lik dem som beskrives av Koh J.-Y., et al., *J. Neurosci.*, 1990;10:693. I tillegg kan neuronskaden produsert av lang tids utsettelse for $100 \mu M$ AMPA måles ved frigjøringen av cytosolenzymet laktatdehydrogenase (LDA).

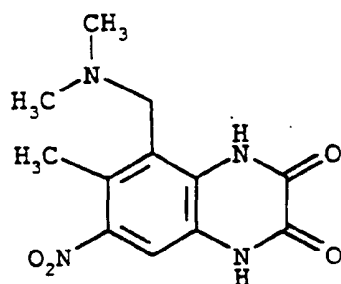
25 Utvalgte forbindelser i henhold til foreliggende oppfinnelse ble testet ved hjelp av én eller flere av de ovenfor beskrevne målingene. Dataene oppnådd i disse målingene er vist i tabell 1. IC_{50} -verdiene i tabell 1 er en måling av konsentrasjonen (μM) av testsubstansen, som inhiberer 50% av en indusert frigjøring fra de testede reseptorene.

TABELL 1. Kinoksalindioner

Forbindelse nr.	IC ₅₀ µM	
	AMPA	KA
1	1,501	4,483
2	0,689	6,647
3	1,631	24,93
4	4,643	20,50
5	1,264	5,128
6	3,226	5,331
7	1,15	8,23

I tillegg er en preliminær indikator på in vivo CNS-aktivitet relatert til antikonvulsjonsaktivitet og potensiell neurobeskyttelse, en maksimal elektro-sjokk- (MES) måling i mus fra rasen CF-1 (20-25 g) utført med cornea-elektroder ved hjelp av konvensjonelle fremgangsmåter, så som beskrevet tidligere (Krall, et al., Epilepsia, 1988;19:409-428). Forbindelsene i henhold til denne oppfinnelsen viser generelt ED₅₀-verdier på <50 mg/kg.

MES (IV)-data for forbindelse 1 fra tabell 1.



TABELL 2. Forbindelse 1, MES-data.

Tid (min.)	Dose (mg/kg)	Beskyttet (%)	Ataksisk (%)
3	10	40	0
	30	60	20
30	10	60	40
	30	80	40

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen, sammen med et konvensjonelt hjelpestoff, en bærer eller et fortynningsmiddel, kan fremstilles i form av farmasøytiske preparater og enhetsdoser derav, og i en slik form kan de anvendes som faststoffer, så som tabletter eller fylte kapsler, eller væsker, så som løsninger, suspensjoner, emulsjoner, eliksirer eller kapsler fylt med samme, alle for oral bruk, i form av stikkpiller for rektal administrering, eller i form av sterile, injiserbare løsninger for parenteral (innbefattende subkutan) anvendelse. Slike farmasøytiske preparater og enhetsdoseformer derav kan omfatte konvensjonelle ingredienser i konvensjonelle proporsjoner, med eller uten ytterligere aktive forbindelser eller prinsipper, og slike enhetsdoseformer kan inneholde en hvilken som helst egnet, effektiv mengde av den aktive ingrediens svarende til den tenkte daglige dosering som skal benyttes. Tabletter inneholder 10 mg av aktive ingredienser eller, mer omfattende, 0,1 til 100 mg pr. tablett, og er følgelig egnede, representative enhetsdoseformer.

Faststofformer av farmasøytiske preparater for PO-administrering og injiserbare løsninger er foretrukket.

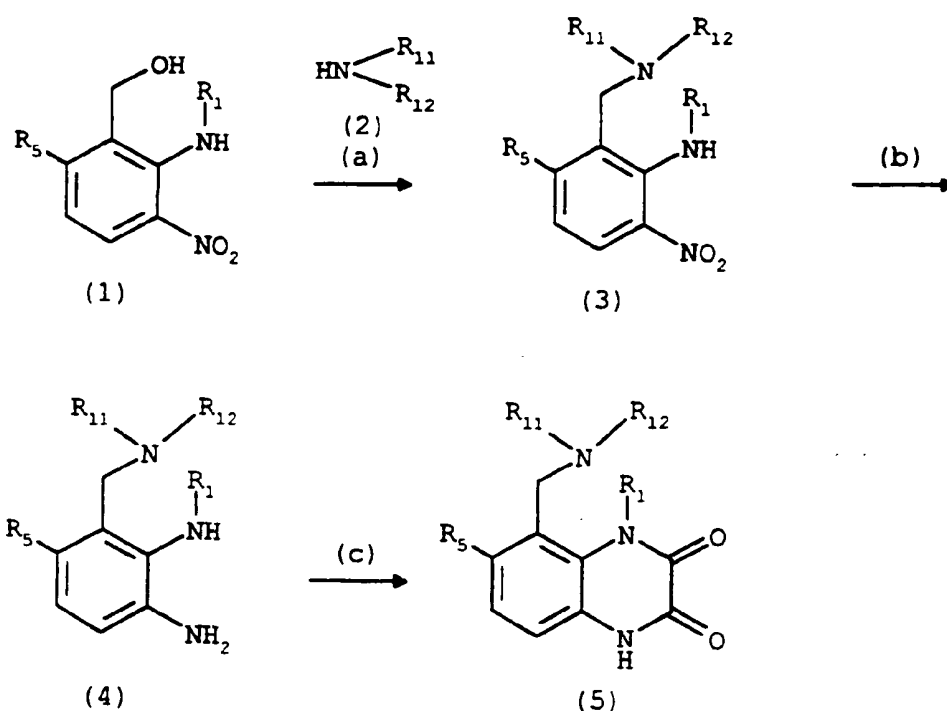
Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er ekstremt nyttige i behandlingen av forstyrrelser i sentralnervesystemet på grunn av sin biologiske aktivitet. Forbindelsene i henhold til denne oppfinnelsen kan følgelig administreres til et individ, innbefattende et menneske, som har behov for behandling, lindring eller eliminering av en indikasjon knyttet til den biologiske aktiviteten til forbindelsene. Dette innbefatter spesielt eksiterende aminosyreavhengig psykose, eksiterende aminosyreavhengig anoksi,

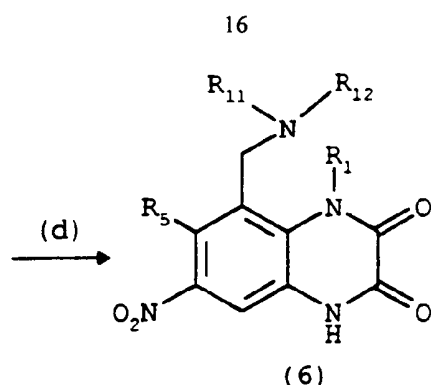
eksiterende aminosyreavhengig ischemi, eksiterende aminosyreavhengig parkinsonisme, eksiterende aminosyreavhengige konvulsjoner og eksiterende aminosyreavhengig migrene. Egnede doser ligger i området 0,1-1000 mg daglig, 10-50 mg daglig, og spesielt 30-100 mg daglig, som vanlig avhengig av den eksakte administreringsmåte, formen den administreres i, indikasjonen som administreringen er rettet mot, individet som er involvert og kroppsvekten til individet som er involvert, og videre hva som foretrekkes av og erfaringen til legen eller veterinæren som bestemmer.

Skjemaene og eksemplene som følger er ment som en illustrasjon av visse foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen, og det ligger ingen begrensning av oppfinnelsen i disse.

Generelle skjemaer I og II illustrerer fremstillingen av forbindelser hvor R_4 er nitro. Imidlertid kan nitreringstrinnet erstattes med andre elektrofiler for aromatisk elektrofil substitusjon.

Generelt skjema I





Trinn (a) i skjema I ovenfor innebærer å omsette nitroanilinderivat med formel (1) med amin som vist i formel (2), i nærvær av triarylfosfin, fortrinnsvis trifenyلفosfin og diester av diazodikarboksylat, fortrinnsvis dietyldiazodikarboksylat i en løsning av et hydrokarbonløsningsmiddel som benzen, eller eterløsningsmiddel som THF, fortrinnsvis benzen ved temperaturer rundt 5°C.

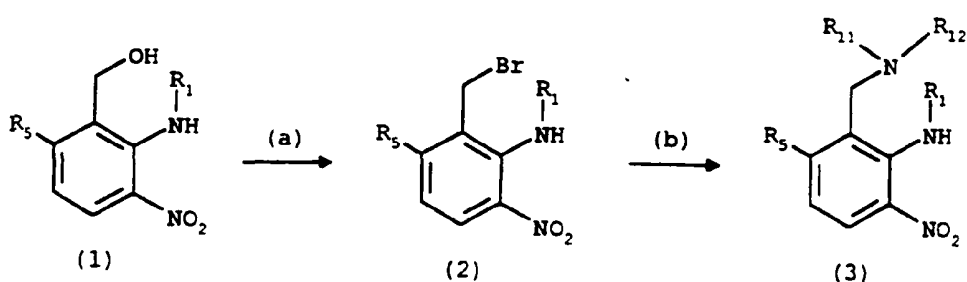
Reaksjonsblandingen omrøres i 2-16 timer og overvåkes ved TLC (SiO₂, pet.eter:EtOAc, 1:1). Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og produktet isoleres ved kolonnekromatografi (SiO₂, blanding av pet.eter og EtOAc).

Trinn (b) innebærer å redusere nitroanilinderivatet med formel (3) via hydrogenolyse (H₂, ca. 50 psi) i nærvær av en katalysator som Ra Ni eller Pd/C, fortrinnsvis Ra Ni i et hydroksylert løsningsmiddel som metanol. Katalysatoren filtreres fra og filtratet ble inndampet, hvilket ga o-fenylendiaminderivatet, som benyttes i neste trinn uten ytterligere rensing.

Trinn (c) innebærer å omsette o-fenylendiaminderivatet som vist i formel (4) med et oksalsyrederivat som dimetyloksalat i et hydroksylert løsningsmiddel som metanol, ved tilbakeløpstemperaturer i 12-24 timer. Reaksjonsblandingen blir delvis inndampet, hvilket ga et rått produkt, som renses ved krystallisasjon.

Trinn (d) innebærer å omsette kinoksalin-2,3-dion-derivatet vist i formel (5) med en nitratiseringsblanding, fortrinnsvis KNO₃ og svovelsyre eller TFA ved temperaturer i området fra 0°C til romtemperatur. Reaksjonsblandingen helles over is, og det oppnådde faststoff renses ved krystallisasjon eller kolonnekromatografi (SiO₂, pet.eter:EtOAc-blanding).

Skjema II



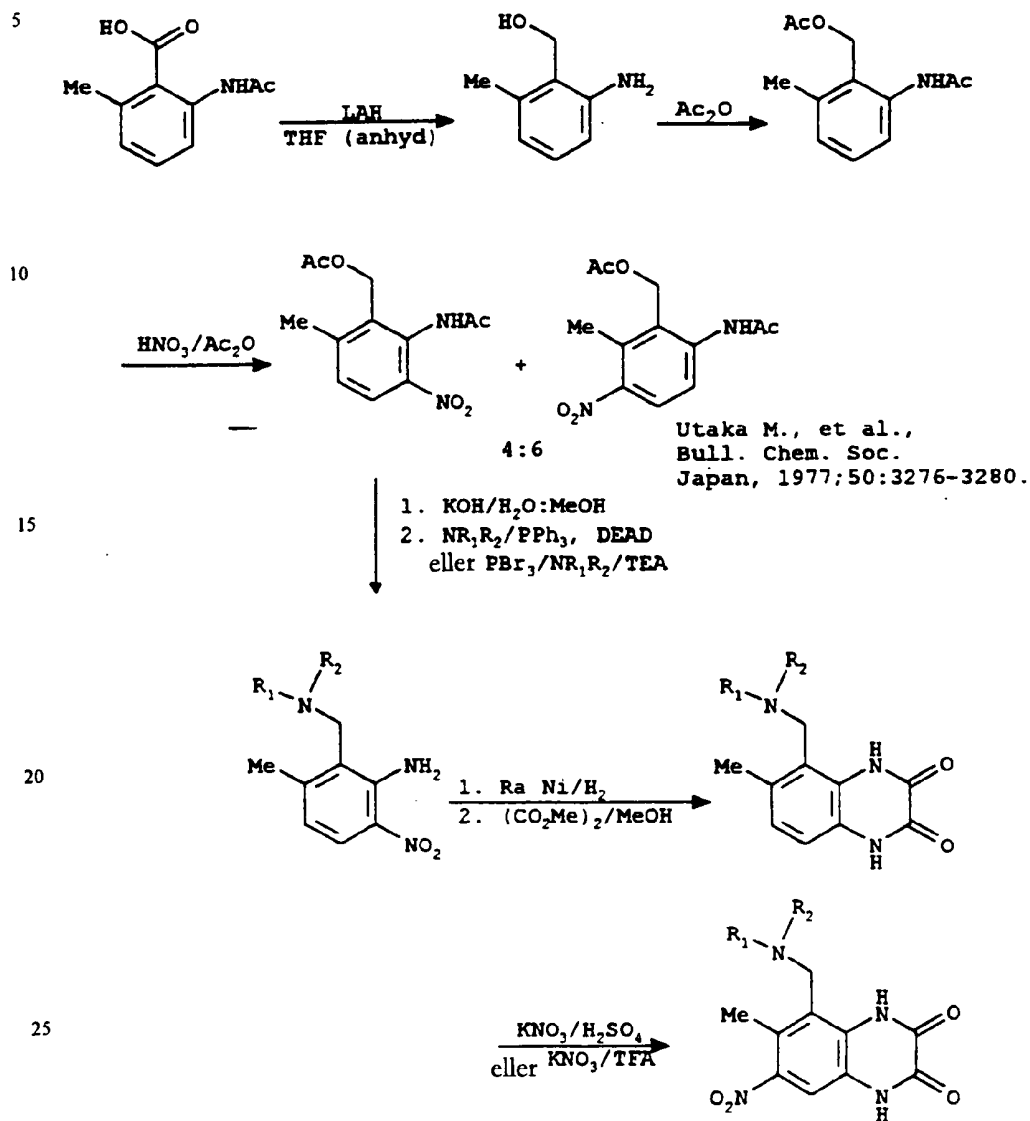
Trinn (a) i skjema II ovenfor innebærer å bromere nitroanilin-derivatet vist i formel (1) med bromeringsmidler som $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ eller PBr_3 i et løsningsmiddel som eter. De flyktige materialene inndampes under redusert trykk, og det rå produktet benyttes direkte i trinn (b) eller renses ved kolonnekromatografi (SiO_2 , pet.eter:EtOAc-blanding).

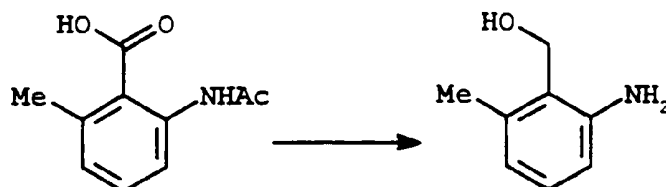
Trinn (b) innebærer å omsette benzylbromidderivatet vist i formel (2) med en egnet aminoforbindelse vist i struktur (3) i nærvær av en base som trietylamin, i et eterløsningsmiddel som THF, ved temperaturer som ligger i området $10-60^\circ\text{C}$. Reaksjonsblandingen inndampes under redusert trykk og bråkjøles med vann. Produktet ekstraheres med et løsningsmiddel som EtOAc. Sluttproduktet renses ved kolonnekromatografi (SiO_2 , pet.eter:EtOAc).

Formel (3) i skjema II kan ikke ytterligere utledes til 4, 5 og 6 i skjema I.

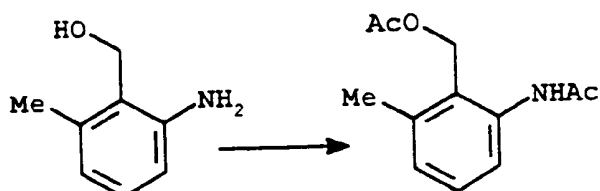
Disse generelle, eksperimentelle skjemaene dekker de fleste av sluttproduktene ifølge oppfinnelsen. Andre dannes ved kjente, eksperimentelle fremgangsmåter.

SKJEMA 1

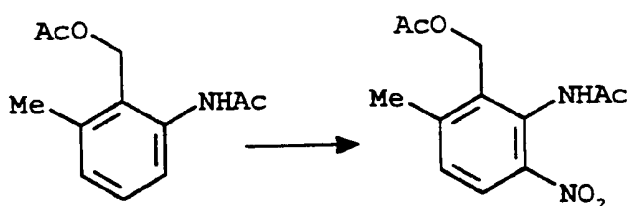


Skjema 1(2-amino-6-metylphenyl)metanol.

2-amino-6-metylbenzosyre (45 g, 300 mmol) ble oppslemmet i eter og LAH (13,26 g, 350 mmol) ble tilsatt porsjonsvis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og bråkjølt med vandig NH_4Cl . Reaksjonsblandingen ble filtrert, og filtratet ble ekstrahert med eter (3 x 200 ml). Den våte kaken ble også vasket med eter (200 ml), og eterløsningene ble slått sammen og vasket med vann (200 ml) og tørket over MgSO_4 . Løsningsmidlet ble inndampet, hvilket ga et krystallinsk produkt (19,04 g, 46%), smp. $78-81^\circ\text{C}$, MS (CI): $\text{M}+1 = 138$.

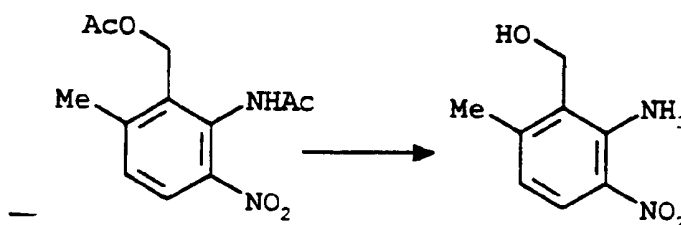
Eddiksyre-2-acetylamino-6-metylbenzylester.

En løsning av (2-amino-6-metylphenyl)metanol (19,04 g, 138,9 mmol) i eddiksyreanhydrid (100 ml) ble oppvarmet til 50°C i 2 timer. Overskudd av eddiksyreanhydrid ble fjernet under vakuum, hvilket ga et blekbrunt faststoff, krystallisert fra CCl_4 (29,8 g, 97%), smp. $118-119^\circ\text{C}$ (rep. $118-118,5^\circ\text{C}$), MS (CI): $\text{M}+1 = 222$.

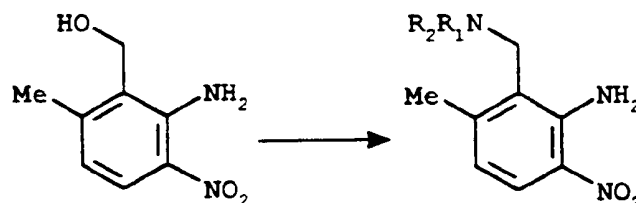


Eddiksyre-2-acetylamino-6-metyl-3-nitrobenzylester.

Til en løsning av eddiksyre-2-acetylamino-6-metylbenzylester i eddiksyre (400 ml) ble salpetersyre (60%, 16 ml) tilsatt dråpevis, idet temperaturen ble holdt under 5°C, under omrøring. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 2 timer ved romtemperatur og hellet i isvann og omrørt i 0,5 time. Brun olje ble fraskilt, hvilken under behandling med etylacetat (50 ml) ga brungule nåler, (7,65 g, 18,5%), smp. 148-149°C (rep. 147-148°C), MS (CI): $M+1 = 267$.

(2-amino-6-metyl-3-nitrofenyl)metanol.

Eddiksyre-2-acetylamino-6-metyl-3-nitrobenzylester (7 g, 26,2 mmol) ble oppløst i metanolisk KOH (0,5N). Løsningen ble inndampet etter 1 time med omrøring ved romtemperatur. Produktet ble ekstrahert i EtOAc (150 ml), vasket med vann og saltoppløsning og tørket ($MgSO_4$). Inndamping av løsningsmidlet ga oransje nåler (4,45 g, 93,4%), smp. 134-136°C (rep. 135-136°C).



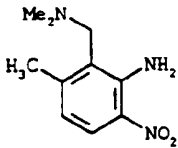
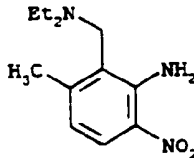
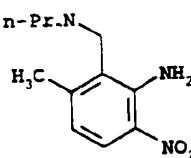
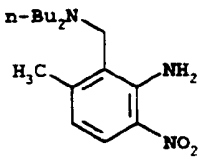
Generell fremgangsmåte for fremstilling av 2-(disubstituert aminometyl-3-metyl-6-nitrofenyl)amin.

Til en suspensjon av (2-amino-6-metyl-3-nitrofenyl)metanol (1 ekv.) og PPh_3 (1,5 ekv.) i benzen (10 ml) ble dietylazodikarboksylat (DEAD) (1,5 ekv.)

tilsatt under nitrogen og 5°C. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 2 timer. Den mørke reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, og resten ble kromatografert over kiselgel (heksaner:etylacetat, 95:5 til 75:25), hvilket ga det ønskede produktet.

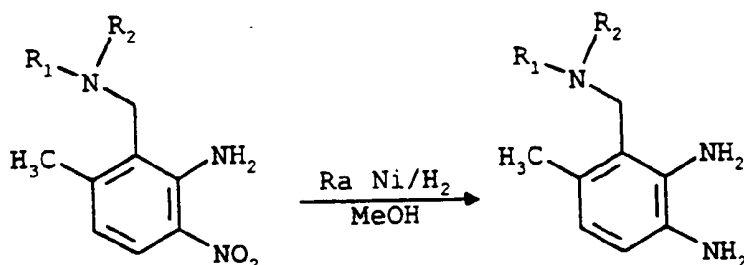
Forskjellige derivater syntetisert er vist i tabell 1 nedenfor.

TABELL 1

Forbindelse	Struktur	Utbytte (%)	MS (CI, M+1)
2-dimetylaminometyl-3-metyl-6-nitrofenylamin		86	210
2-dietylaminometyl-3-metyl-6-nitrofenylamin		45	238
2-dipropylaminometyl-3-metyl-6-nitrofenylamin		56	266
2-dibutylaminometyl-3-metyl-6-nitrofenylamin		51	294

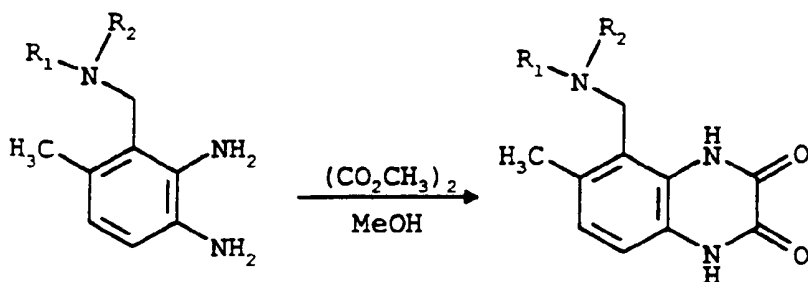
TABELL 1 (forts.)

5	Forbindelse	Struktur	Utbytte (%)	MS (Cl, M+ 1)
10	2-cykloheksylamino- metyl-3-metyl-6-nitro- fenylamin		50	264
20	2-[(cykloheksylmetyl- amino)metyl]-3-metyl- 6-nitrofenylamin		60	278
25	2-[(isopropylmetyl- amino)metyl]-3-metyl- 6-nitrofenylamin		43	238
35	2-[(butylmetylamo- metyl)-3-metyl-6-nitro- fenylamin		64	252
45	2-[[[1,3]dioksolan- 2-ylmetylmetylamo- metyl]-3-metyl-6-nitro- fenylamin		53	282



Generell fremgangsmåte for fremstilling av 3-dialkylaminometyl-4-metylbenzen-1,2-diamin.

En løsning av 2-(disubstituert aminometyl-3-metyl-6-nitrofenylamin (1 ekv., ca. 5 mmol) i metanol (75 ml) ble hydrogenert (CH_2 , 50 psi) i et Parr-apparat. Reaksjonen ble overvåket ved TLC (SiO_2 , pet.eter:EtOAc, 1:1) og filtrert etter fullført reaksjon. Filtratet ble inndampet, og det oppnådde produktet ble benyttet videre uten ytterligere rensing.



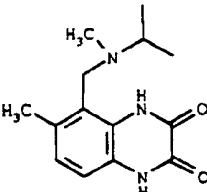
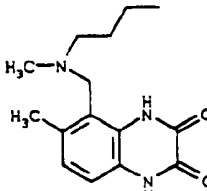
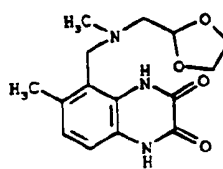
Generell fremgangsmåte for fremstilling av 5-dialkylaminometyl-6-metyl-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion.

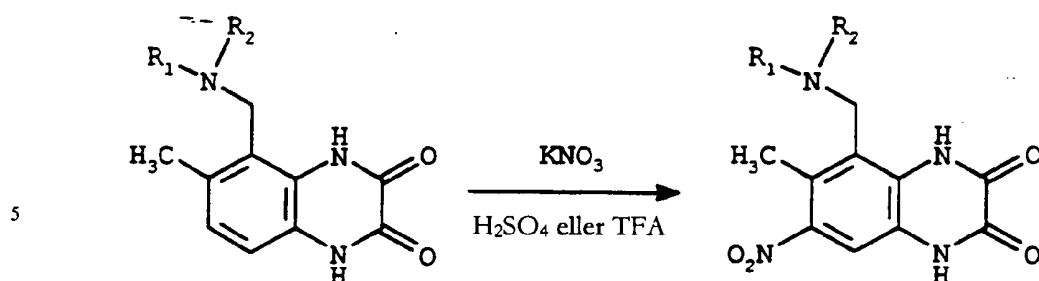
En løsning av 3-dialkylaminometyl-4-metylbenzen-1,2-diamin (1 ekv.) og dimetyloksalat (1,5 ekv.) i metanol (35 ml) ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble delvis inndampet, hvilket ga produktet i form av et faststoff, som ble benyttet videre uten ytterligere rensing. De syntetiserte forbindelsene er vist nedenfor i tabell 2.

TABELL 2

Forbindelse	Struktur	Utbytte (%)	MS (Cl: M+1)
5			
10	5-dimetylaminometyl-6-metyl-1,4-dihydro-kinoksalin-2,3-dion	39	234
15	5-dietylaminometyl-6-metyl-1,4-dihydro-kinoksalin-2,3-dion	66	262
20	5-dipropylaminometyl-6-metyl-1,4-dihydro-kinoksalin-2,3-dion	38	290
25			
30	5-dibutylaminometyl-6-metyl-1,4-dihydro-kinoksalin-2,3-dion	18	318
35	5-cykloheksylamino-metyl-6-metyl-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion	62	288
40			
45	5-[(cykloheksylmetyl-amino)metyl]-6-metyl-1,4-dihydro-kinoksalin-2,3-dion	75	302

TABELL 2 (forts.)

Forbindelse	Struktur	Utbytte (%)	MS (Cl: M+1)
5-[(isopropylmetyl-amino)metyl]-6-metyl-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion		95	202
5-[(butylmetyl-amino)metyl]-6-metyl-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion		45	276
5-[[[1,3]dioksolan-2-ylmetylmetyl-amino)metyl]-6-metyl-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion		38	306



Generell fremgangsmåte for fremstilling av 5-dialkylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion.

10

Til en løsning av 5-dialkylaminometyl-6-metyl-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion (1 ekv., ca. 2-5 mmol) i konsentrert H_2SO_4 (5 ml) eller TFA (5 ml), ble KNO_3 tilsatt ved 0°C under omrøring. I tilfeller med H_2SO_4 som løsningsmiddel ble reaksjonsblandingen hellet over is og faststoffet som ble oppnådd krystallisert eller ført gjennom en kolonne (SiO_2 , CHCl_3 og $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 95:5), hvilket ga rent produkt. Med TFA som løsningsmiddel ble overskudd av TFA inndampet ($<35^\circ\text{C}$), og det oppnådde faststoff renses som nevnt ovenfor etter nøytralisering med NH_3 .

15

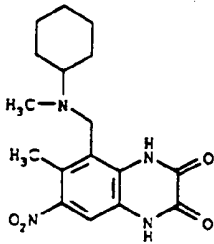
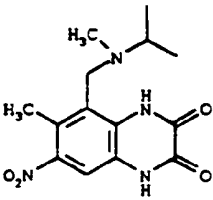
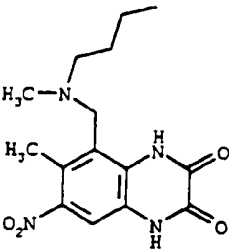
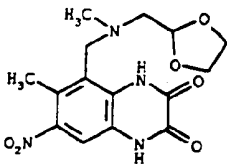
De syntetiserte forbindelsene er vist nedenfor i tabell 3.

20

TABELL 3

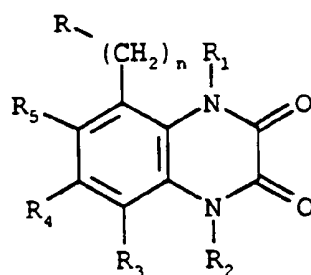
Forbindelse	Struktur	Utbytte (%)	MS (Cl: M+1)
5			
10	5-dimetylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion	55	279
15	5-dietylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion	33	307
20			
25	5-dipropylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion	60	335
30	5-dibutylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion	39	363
35			
40	5-cykloheksylamino-metyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion	37	333

TABELL 3 (forts.)

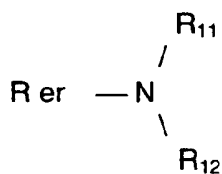
Forbindelse	Struktur	Utbytte (%)	MS (Cl: M+1)
5-[(cykloheksylmetyl-amino)metyl]-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion		63	347
5-[(isopropylmetyl-amino)metyl]-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion		82	307
5-[(butylmetyl-amino)metyl]-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion		85	321
5-[[1,3]dioksolan-2-ylmetyl-metyl-amino)metyl]-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion		52	351

Patentkrav

1. Forbindelse,
karakterisert ved formell



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor



hvor R_{11} er H eller C_1 - C_6 -alkyl og R_{12} er C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -cykloalkyl eller dioksolanyl- C_1 - C_4 -alkyl,

$n = 1-4$,

R_1 er hydrogen,

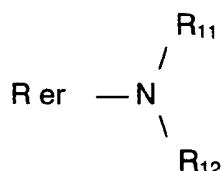
R_2 er hydrogen,

R_3 og R_4 hver, uavhengig, er hydrogen eller nitro,

R_5 er hydrogen eller

C_1 - C_4 -alkyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at



hvor R_{11} er H eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl og R_{12} er $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl eller $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cykloalkyl.

3. Forbindelse ifølge krav 2,
karakterisert ved at

R_{11} er hydrogen, metyl, etyl, propyl eller butyl, R_{12} er metyl, etyl, propyl, butyl
eller $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cykloalkyl.

4. Forbindelse ifølge krav 2,
karakterisert ved at

R_{11} og R_{12} , hver, uavhengig, er hydrogen, metyl, etyl, propyl, butyl eller
cykloheksyl,

R_1 er hydrogen,

R_2 er hydrogen,

R_3 og R_4 hver, uavhengig, er hydrogen eller nitro, og

R_5 er metyl.

5. Forbindelse ifølge krav 2,
karakterisert ved at den er valgt blant

5-dietylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion,

5-dipropylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion,

5-dibutylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion,

5-cykloheksylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-

dion,

5-[(cykloheksylmetylamino)metyl]-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-
2,3-dion.

6. Forbindelse ifølge krav 2,
karakterisert ved at den utgjøres av 5-dimetylaminometyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydrokinoksalin-2,3-dion.

7. Farmasøytisk preparat,
karakterisert ved at det omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer i enhetsdoseform.

8. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et preparat for behandling av forstyrrelser som reagerer på blokkering av glutamatreseptorer.

9. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et preparat for behandling av slag.

10. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et preparat for behandling av cerebral hypoksi/ischemi.

11. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et preparat for behandling av Alzheimers sykdom.

12. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et preparat for behandling av Parkinsonisme.

13. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et preparat for behandling av Huntingtons sykdom.

14. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et preparat for behandling av forstyrrelser som reagerer på antikonvulsjonsmidler.