

**(19) C2 (11) 44283 (13) UA**

(98) вул. Л.Первомайського, 11, кв. 45, м. Київ-23, 01023

(85) 1997-04-27

(74) Мошинська Ніна Миколаївна, (UA)

(45) [2002-02-15]

(43) null

(24) 2002-02-15

(22) 1995-09-25

(12) null

(21) 97031348

(46) 2002-02-15

(86) 1995-09-25 PCT/JP95/01922

(30) He1-6-231908 1994-09-27 JP He1-7-59482 1995-03-17 JP

(54) ПОХІДНІ 1,2,3,4,-ТЕТРАГІДРОХІНОКСАЛІНДІОНУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

(56)

(71)

(72) JP Сісікура Дзун-Іті JP Сісікура Дзун-Іті JP Сісікура Дзун-Іті JP Інамі Хіросі JP Інамі Хіросі JP Інамі

Хіросі JP Сакамото Суїті JP Сакамото Суїті JP Сакамото Суїті JP Цукамото Сін-іті JP Цукамото Син-ити JP Tsuka

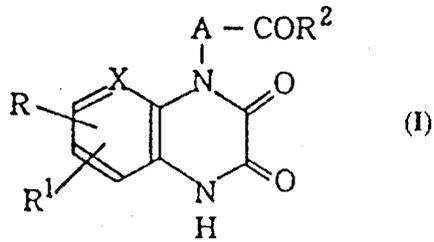
moto Sin-iti JP Сасамата Масао JP Сасамата Масао JP Сасамата Масао JP Сасамата Масао JP Окада Масаміті JP Окада Масаміті JP Окад

a Масаміті JP Фудзі Мицуо JP Фудзі Мицуо JP Fudzi Mitsuo

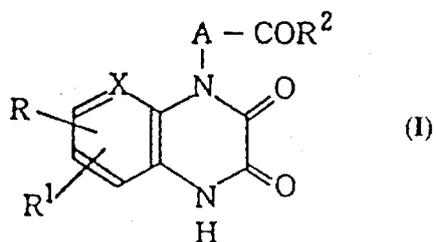
(73) JP АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК. JP АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК JP ASTELLAS PHARMA INC.

Заявляются производные 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалиндиона формулы (I) и их соли, являющиеся антагонистами NMDA-глицинового рецептора и/или AMPA-рецептора, или ингибиторами нейротоксичности каиновой кислоты. Также раскрывается фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение и фармацевтически приемлемый носитель.

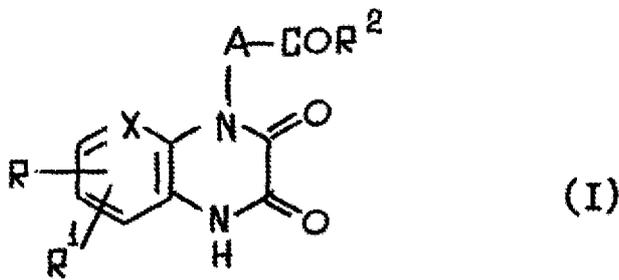
Пропонуються похідні 1,2,3,4-тетрагідроксалиндіону згідно із загальною формулою I або солі цих похідних, антагоніст NMDA-гліцинового рецептора або рецептора AMPA та інгібітор нейротоксичності каїнової кислоти, що містять згадані похідні, а також фармацевтична композиція на основі згаданих похідних і фармацевтично прийнятні носії. У згаданій загальній формулі I: X означає N або CH; R означає імідазолілову або ди(нижчий алкіл)амінову групу; R<sup>1</sup> означає 1) галогенову групу, нітрогрупу, ціанову групу, карбоксигрупу, аміногрупу, моногрупу або ди(нижчий алкіл)амінову групу, нижчу алканоїлову групу, нижчу алкілтіогрупу, нижчу алкілсульфінілову групу або карбомоїлову групу, 2) нижчу алкілову групу або нижчу алкоксигрупу, яка може бути заміщена галогеновою групою, карбоксигрупою або ариловою групою, або 3) фенолоксигрупу, яка може бути заміщена нижчою алкоксикарбоніловою групою або карбоксигрупою; R<sup>2</sup> означає гідроксигрупу, нижчу алкоксигрупу, амінову групу, моногрупу або ди(нижчий алкіл)амінову групу; A означає додатково заміщену алкіленову групу або групу -O-B- (де B - нижча алкіленова група), за умови, що виключений варіант, коли R означає імідазолілову групу, R<sup>1</sup> означає ціанову групу, A означає етилен, а R<sup>2</sup> означає гідроксигрупу.



A 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalindione derivative represented by general formula (I) or a salt thereof, an NMDA-glycine receptor and/or AMPA receptor antagonist and a kainate neurocytotoxicity inhibitor each containing the same, and a medicinal composition comprising the above-mentioned compound and pharmaceutically acceptable carriers: wherein X represents N or CH; R represents imidazolyl or di(lower alkyl)amino; R<sup>1</sup> represents (1) halogeno, nitro, cyano, carboxy, amino, mono- or di(lower alkyl)amino, lower alkanoyl, lower alkylthio, lower alkylsulfinyl, lower alkylsulfonyl, or carbonyl, (2) lower alkyl or lower alkoxy which may be substituted by halogeno, carboxy or aryl, or (3) phenoxy which may be substituted by lower alkoxy carbonyl or carboxy; R<sup>2</sup> represents hydroxy, lower alkoxy, amino, or mono- or di(lower alkyl)amino; and A represents optionally substituted alkylene or -O-B- (B being lower alkylene); provided the case wherein R represents imidazolyl, R<sup>1</sup> represents cyano, A represents ethylene and R<sup>2</sup> represents hydroxy is excepted.



1. Производное 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалиндина следующей формулы (1):



где символы в вышеуказанной формуле имеют, соответственно, следующие значения:

X - атом азота или группа формулы CH;

R - имидазолильная группа или ди-(низший алкил)аминогруппа ;

R<sup>1</sup> - (1) атом галогена, нитро-группа, циано-группа, карбоксильная группа, амино-группа, моно- или ди-(низший алкил)амино-группа, низшая алканоильная группа, низшая алкилтио-группа, низшая алкилсульфинильная группа, низшая алкилсульфонильная группа или карбамоильная группа;

(2) низшая алкильная группа или низшая алкоксильная группа, которая может быть замещенной атомом (или атомами) галогена, карбоксильной группой (или группами), или арильной группой (или группами);

(3) фенилокси-группа, которая может быть замещена низшей алкоксикарбонильной группой или карбоксильной группой;

R<sup>2</sup> - гидроксильная группа, низшая алкоксильная группа, амино-группа, или моно- или ди-(низший алкил)амино-группа;

A - низшая алкиленовая группа, которая может быть замещенной, или группа формулы: -O-B- и

B - низшая алкиленовая группа;

при условии, что исключается случай, когда R представляет собой имидазолильную группу, R<sup>1</sup> представляет собой циано-группу, A представляет собой этиленовую группу, а R<sup>2</sup> является гидроксильной группой;

или таутомер вышеописанного производного, его соль, гидрат или сольват.

2. Соединение или соль по п. 1, где R представляет собой имидазолильную группу, а

R<sup>1</sup> представляет собой:

(1) атом галогена, нитро-группу, циано-группу, карбоксильную группу, моно- или ди(низший алкил)амино-группу, низшую алкилсульфинильную группу, низшую алкилсульфонильную группу, или карбамоильную группу;

(2) низшую алкильную группу или низшую алкоксильную группу, которая может быть замещена карбоксильной группой или арильной группой;

(3) фенилокси-группу, которая может быть замещена низшей алкоксикарбонильной группой.

3. Соединение или его соль по п. 2, где R представляет собой 1-имидазолильную группу, X представляет собой группу формулы CH; R<sup>1</sup> представляет собой атом галогена, нитро-группу, трифторметильную группу, циано-группу, или бензилокси-группу.

4. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей:

2-[2,3-Диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты или ее соль,

2-[2,3-Диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусную кислоту или ее соль, и

2-[6-Бензилокси-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусную кислоту или ее соль.

5. Фармацевтическая композиция, **отличающаяся** тем, что содержит в качестве активного ингредиента эффективное количество соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, **отличающаяся** тем, что является антагонистом глутаматного рецептора.

7. Фармацевтическая композиция по п. 5 или 6, **отличающаяся** тем, что является антагонистом NMDA-глицинового рецептора и/или антагонистом AMPA-рецептора.

8. Фармацевтическая композиция по п. 5 или 6, **отличающаяся** тем, что является ингибитором нейротоксичности, индуцируемой каиновой кислотой.

9. Фармацевтическая композиция по п. 5 или 6, которая является противоишемическим средством.

10. Фармацевтическая композиция по п. 5 или 6, которая является психотропным средством.

Настоящее изобретение относится к хиноксалиндионовому производному или его соли, которое обладает антагонистическим действием по отношению к глутаматному рецептору; высокой степенью сродства к AMPA-рецепторам, не являющимся NMDA-рецепторами; сильным ингибирующим действием, направленным против нейротоксичности, вызываемой каиновой кислотой; ингибирующим аудиогенный приступ действием; и высокой степенью растворимости. Настоящее изобретение также относится к агенту, ингибирующему нейротоксичность, вызываемую действием каиновой кислоты, и содержащему в качестве эффективного ингредиента хиноксалиндионовое производное или его соль. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей хиноксалиндионовое производное или его соль и фармацевтически приемлемый носитель.

#### Предпосылки создания изобретения

Известно, что аминокислоты, такие, как L-глутаминовая кислота и L-аспарагиновая кислота являются нейромедиаторами (нейротрансметерами) центральной нервной системы. Иначе говоря, внеклеточная аккумуляция этих возбуждающих аминокислот и их непрерывное и чрезмерное стимулирующее действие на нервные ткани приводит к таким заболеваниям, как хорея Гентингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, сенильная деменция, нейродегенерация, или недостаточность психической и двигательной функций, наблюдаемая после явлений церебральной ишемии, гипоксии или гипогликемии.

В соответствии с этим был сделан вывод, что, регулятор аномальной активности указанных возбуждающих аминокислот может быть использован для терапевтического лечения дегенерации нервной ткани или психических болезней.

Действие возбуждающих аминокислот опосредуется глутаматными рецепторами, которые представляют собой специфические постсинаптические или пресинаптические рецепторы. В настоящее время, на основании электрофизиологических и нейрохимических исследований, указанные рецепторы можно разделить на три группы:

- 1) NMDA (N-метил-D-аспартат) — рецептор;
- 2) не - NMDA -рецептор
  - a) AMPA-рецептор (рецептор [2-амино-3-(3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолил) пропионовой кислоты]),
  - b) рецептор каината
- 3) глутаматный рецептор метаболического действия.

Соединение настоящего изобретения является антагонистом глутаматного рецептора и обладает ингибирующей активностью, направленной против нейротоксического действия каиновой кислоты, а поэтому оно может быть использовано в качестве противоишемического или психотропного средства.

L-глутаминовая кислота или L-аспарагиновая кислота активируют вышеописанные глутаматные рецепторы, и опосредуют передачу возбуждающих эффектов. Воздействие на нейроны избыточным количеством NMDA, AMPA или каиновой кислоты приводит к их гибели. Сообщалось, что 2-амино-5-фосфоновалериановая кислота или 2-амино-7-фосфоногептановая кислота, которые являются избирательными антагонистами NMDA-рецептора, обладают эффективным действием в экспериментальной модели животных с невропатией, эпилепсией или церебральной ишемией (J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 250, 100 (1989); J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 240, 737 (1987); или Science, 226, 850 (1984)).

Сообщалось, что NMDA-рецепторные функции аллостерически регулируются глициновым рецептором (Eur. J. Pharmacol., 126, 303 (1986)), и в то же время сообщалось, что HA-966, который является антагонистом глицинового рецептора, обладает эффективным действием в экспериментальной модели животных с церебральной ишемией (Annual meeting of Society for Neuroscience, 1989).

Кроме того, указывалось, что NBQX (6-нитро-7-сульфо-илбензо [f] хиноксалин), который является избирательным антагонистом AMPA-рецептора, также обладает эффективным действием в экспериментальной модели животных с церебральной ишемией (Science, 247,571 (1990)).

С другой стороны, было показано, что все не — NMDA -рецепторы, подвергнутые клонированию, обладают сродством к каиновой кислоте, и было сделано предположение, что среди этих рецепторов, рецептор, имеющий низкую аффинность к каиновой кислоте (AMPA/каинатный рецептор), является ответственным за гибель нейронов во время ишемии, например, инфаркта головного мозга (P. C. May & P. M. Robison, J. Neurochem., 60, 1171-1174 (1993)). Этот AMPA/каинатный рецептор имеет высокую степень сродства к AMPA, однако, сайты связывания AMPA и каиновой кислоты пока неизвестны. При этом, сообщалось, что AMPA и каиновая кислота обнаруживают различные электрофизиологические ответы на AMPA/каинатный рецептор. Указывалось, что в тесте на нейротоксичность, проводимом с использованием системы культуры нервных клеток, сама каиновая кислота вызывает значительную гибель нервных клеток, тогда, как действие лишь одной AMPA является довольно слабым (P. C. May & P. M. Robison, J. Neurochem., 60, 1171-1174 (1993)). В соответствии с этим, можно предположить, что гибель нейронов, вызываемая чрезмерным возбуждающим действием глутаминовой кислоты при ишемическом состоянии, будет интенсивно подавляться соединением, обладающим ингибирующим действием, направленным против токсичности, индуцируемой каиновой кислотой в системе культуры нервных клеток.

Имеется несколько работ, в которых описаны дикетохиноксалиновые производные, обладающие антагонистическим действием по отношению к NMDA-глициновому рецептору и/или AMPA-рецептору (опубликованная нерассмотренная японская патентная заявка (Kokai) № 63-83074; опубликованная

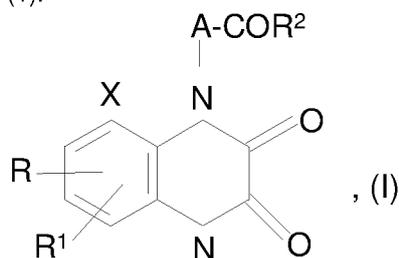
нерассмотренная японская патентная заявка (Kokai) № 63-258466; опубликованная нерассмотренная японская патентная заявка (Kokai) № 1-153680; опубликованная нерассмотренная японская патентная заявка (Kokai) № 2-48578; опубликованная нерассмотренная японская патентная заявка (Kokai) № 2-221263; опубликованная нерассмотренная японская патентная заявка (Kokai) — 2-221264; публикация международного патента W092/07847; и публикация международного патента W0 93/08173).

#### Описание изобретения

Как будет более подробно описано ниже, соединение настоящего изобретения обладает антагонистическим действием по отношению к глутаматному рецептору на основе хиноксалина, высокой степенью аффинности к AMPA-рецептору, не являющемуся NMDA-рецептором; интенсивным ингибирующим действием, направленным против нейротоксичности, обусловленной действием каиновой кислоты; супрессорной активностью, подавляющей рефлекторный слуховой эпилептический припадок; а также высокой степенью растворимости.

Кроме того, авторами настоящего изобретения были проведены исследования, относящиеся к дикетохиноксалиновым производным. В результате этих исследований было установлено, что соединение, имеющее группу: — A-COR<sup>2</sup> в 1- или 4-положении дикетохиноксалиновой структуры, обладает высокоэффективным фармакологическим действием (действием, ингибирующим нейротоксичность каиновой кислоты, противосудорожным действием, предотвращающим рефлекторные слуховые эпилептические припадки, или т.п.) г. а также высокой степенью растворимости, а поэтому указанное соединение обладает ценными свойствами, на основании которых было разработано настоящее изобретение.

Таким образом, настоящее изобретение относится к 1,2, 3,4-тетрагидрохиноксалиндионовому производному или 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b] пиазиновому производному следующей формулы (1):



где символы, присутствующие в этой формуле, имеют, соответственно, следующие значения:

X — атом азота или группа формулы CH;

R — имидазолильная группа или ди (низший алкил) аминогруппа:

R<sup>1</sup> — (1) атом галогена, нитро-группа, циано-группа, карбоксильная группа, амино-группа, моно- или ди (низший алкил) амино-группа, низшая алканоильная группа, низшая алкилтио-группа, низшая алкилсульфонильная группа, низшая алкилсульфонильная группа или карбамоильная группа;

(2) низшая алкильная группа или низшая алкоксильная группа, которая может быть замещенной атомом (или атомами) галогена, карбоксильной группой (или группами) или арильной группой (или арильными группами);

(3) фенилокси-группа, которая может быть замещена низшей алкоксикарбонильной группой или карбоксильной группой;

R<sup>2</sup>. — гидроксильная группа, низшая алкоксильная группа, амино-группа или моно- или ди (низший алкил) амино-группа;

A — низшая алкиленовая группа, которая может быть замещенной, или группа формулы: — O — B —; и

B — низшая алкиленовая группа, при условии, что исключается случай, когда B представляет собой имидазолильную группу, R представляет собой циано-группу, A представляет собой этиленовую группу, а B является гидроксильной группой;

либо к таутомеру вышеописанного производного, его соли, гидрату или сольвату. Настоящее изобретение также относится к антагонисту глутаматного рецептора, содержащему в качестве эффективного ингредиента 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-дионовое производное или его фармацевтически приемлемую соль. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединению, которое обладает антагонистическим действием по отношению к NMDA-глициновому рецептору и/или по отношению к AMPA-рецептору, или активностью, ингибирующей каинат-индуцированную нейротоксичность, и которое может быть использовано в качестве противоишемического или психотропного средства. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 1,2,3,4-тетра-гидрохиноксалиндионовое производное или его соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Ниже подробно описано соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (1).

В вышеприведенном определении общей формулы (1), термин "низший", если это не оговорено особо, относится к линейной или разветвленной углеродной цепи, содержащей 1-6 атомов углерода.

Иллюстративными примерами "низшей алкильной группы" являются метил; этил; пропил; изопропил; бутил; изобутил; втор-бутил; трет-бутил; пентил (амил); изопентил; неопентил; трет-

пентил; 1-метилбутил; 2-метилбутил; 1,2-диметилпропил; гексил; изогексил; 1-метилпентил; 2-метилпентил; 3-метил-пентил; 1,1-диметилбутил; 1,2-диметилбутил; 2,2-диметилбутил; 1,3-диметилбутил; 2,3-диметилбутил; 3,3-диметилбутил; 1-этилбутил; 2-этилбутил; 1,1,2-триметилпропил; 1,2,2-три-метилпропил; 1-этил-1-метилпропил; 1-этил-2-метилпропил и т.п. При этом, предпочтительной является алкильная группа, имеющая 1-3 атомов углерода.

Используемый в настоящем описании термин "моно- или ди (низший алкил) amino-группа" означает amino-группу, замещенную одной или двумя низшими алкильными группами, проиллюстрированными выше. Иллюстративными примерами моно (низший алкил) amino-группы являются метиламино-, этиламино-, пропиламино-, изопропиламино-, бутиламино-, изобутиламино-, втор-бутиламино-, трет-бутиламино-, пентил (амил) amino-, изопентиламино-, неопентиламино- и трет-пентиламино-группы? а примерами ди (низший алкил) amino-группы являются диметиламино-, этилметиламино-, диэтиламино-, дипропиламино-, диизопропиламино, дибутиламино- и диизобутиламино-группы. Из них предпочтительными являются amino-, метиламино-, этиламино-, диметиламино- и диэтиламино-группы.

Иллюстративными примерами "низшей алканоильной группы" являются формильная, ацетильная, пропионильная, изопропионильная, бутирильная, изобутирильная, валерильная, изовалерильная, пивалоильная, гексаноильная группы и т.п.

Используемый в настоящем описании термин "низшая алкилтио-группа" означает вышеописанную тиоловую группу, в которой атом водорода замещен низшей алкильной группой. Иллюстративными примерами низшей алкилтио-группы являются метилтио-, этилтио-, пропилтио-, изопропилтио-, бутилтио-, изобутилтио-, вторбутилтио-, третбутилтио-, пентил (амил) тио-, изопентилтио-, неопентилтио-, третпентилтио-, 1-метилбутилтио-, 2-метилбутилтио-, 1,2-диметилпропилтио-, гексилтио-, изогексилтио-, 1-метилпентилтио-, 2-метилпентилтио-, 3-метилпентилтио 1,1-диметилбутилтио- 1,2-диметилбутилтио 2,2-диметилбутилтио 1,3-диметилбутилтио- 2,3-диметилбутилтио 3,3-диметилбутилтио 1-этилбутилтио 2-этилбутил-тио-, 1,1,2-триметилпропилтио 1,2,2-триметилпропилтио- 1-этил-1-метилпропилтио 1-этил-2-метилпропилтио-группы, и т. п. Предпочтительной является алкилтио-группа, имеющая 1-3 атома углерода.

Иллюстративными примерами "низшей алкилсульфонильной группы" являются метилсульфонильная, этилсульфонильная, пропилсульфонильная, изопропилсульфонильная, бутилсульфонильная, изобутилсульфонильная, втор-бутилсульфонильная, трет-бутилсульфонильная, пентил (амил) сульфониальная, изопентил-сульфонильная, неопентилсульфонильная, трет-пентилсульфонильная; 1-метилбутилсульфонильная; 2-метилбутилсульфонильная; 1,2-диметилпропилсульфонильная; гексилсульфонильная; изогексилсульфонильная; 1-метилпентилсульфонильная; 2-метилпентилсульфонильная; 3-метилпентилсульфонильная; 1,1-диметилбутилсульфонильная; 1,2-диметилбутилсульфонильная; 2,2-диметилбутилсульфонильная; 1,3-диметилбутилсульфонильная; 2,3-диметилбутилсульфонильная; 3,3-диметилбутилсульфонильная; 1-этилбутилсульфонильная; 2-этилбутилсульфонильная; 1,1,2-триметилпропилсульфонильная; 1,2,2-триметилпропилсульфонильная; 1-этил-1-метилпропилсульфонильная; 1-этил-2-метилпропилсульфонильная группы и т.п. предпочтительной является алкилсульфонильная группа, имеющая 1-3 атома углерода.

Иллюстративными примерами "низшей алкилсульфонильной группы" являются метилсульфонильная; этилсульфонильная; пропилсульфонильная; изопропилсульфонильная; бутилсульфонильная; изобутилсульфонильная; втор-бутилсульфонильная; трет-бутилсульфонильная; пентил (амил) сульфониальная; изопентил-сульфонильная; неопентилсульфонильная; трет-пентилсульфонильная; 1-метилбутилсульфонильная; 2-метилбутилсульфонильная 1,2-диметилпропилсульфонильная; гексилсульфонильная; изогексилсульфонильная; 1-метилпентилсульфонильная; 2-метил-пентилсульфонильная; 3-метилпентилсульфонильная; 1,1-дими-тилбутилсульфонильная; 1,2-диметилбутилсульфонильная; 2,2-диметилбутилсульфонильная; 1,3-диметилбутилсульфонильная; 2,3-диметилбутилсульфонильная; 3,3-диметилбутилсульфонильная; 1-этилбутилсульфонильная; 2-этилбутилсульфонильная; 1,1,2-триметилпропилсульфонильная; 1,2,2-триметилпропилсульфонильная; 1-этил-1-метилпропилсульфонильная; 1-этил-2-метилпропилсульфонильная группы и т.п. Предпочтительной является алкилсульфонильная группа, имеющая 1-3 атома углерода.

Примерами "низшей алкоксильной группы" являются метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси-, трет-бутокси-, пентилокси (амилокси) —, изопентилокси-, трет-пентилокси-, неопентилокси-, 2-метилбутокси-, 1,2-диметилпропокси-, 1-этилпропокси-, гексилокси-группы и т.п. Из них предпочтительными являются метокси-, этокси-, пропокси- и изопропокси-группы.

Проиллюстрированные выше низшая алкильная группа или низшая алкоксильная группа могут быть замещенными в любом положении, по крайней мере, одним заместителем, выбранным из атома галогена, карбоксильной группы и арильной группы.

Иллюстративными примерами таких замещенных низших алкильных групп или низших алкоксильных групп являются три-галоген (низший алкил), карбокси (низший алкил), карбокси (низший алкоксил), арил (низший алкоксил), и т.п. При этом, предпочтительными являются тригалогенметильная, карбоксиметокси — и бензилокси-группы. Арильная группа, которая является заместителем, может быть сама замещенной атомом галогена или карбоксильной группой. В качестве примера может служить карбоксибензилокси-группа.

Используемый в настоящем описании термин "атом галогена" означает атом фтора, хлора, брома или йода.

Используемый в настоящем описании термин "арильная группа" означает, например, карбоциклическую арильную группу. В качестве примеров арильной группы могут служить фенильная, нафтильная, антрильная или фенантрильная группы и т.п.

Примерами "низшей алкиленовой группы" в А или В являются линейные или разветвленные алкиленовые группы, имеющие от 1 до 6 атомов углерода. Иллюстративными примерами таких групп являются метиленовая, этиленовая, триметиленовая, метилметиленовая, диметилметиленовая, 1-метилэтиленовая, 2-метилэтиленовая, тетраметиленовая, 1-метилтриметиленовая, 2-метилтриметиленовая, 3-метилтриметиленовая, 1-этилэтиленовая, 2-этилэтиленовая, 2,2-диметилэтиленовая, 1,1-диметил-этиленовая, этилметилметиленовая, пентаметиленовая, 1-метилтетраметиленовая, 2-метилтетраметиленовая, 3-метилтетраметиленовая, 4-метилтетраметиленовая, 1,1-диметилтриметиленовая, 2,2-диметилтриметиленовая, 3,3-диметилтриметиленовая, 1,3-диметилтриметиленовая, 2,3-диметилтриметиленовая, 1,2-диметилтриметиленовая, 1,1,2-триметилэтиленовая, диэтилметиленовая, гексаметиленовая, 1-метилпентаметиленовая, 1,1-диметилтетраметиленовая, 2,2-диметилтетраметиленовая, 1,3-диметилтетраметиленовая, 1,4-диметилтетраметиленовая группы и т.п.

Примером заместителя для "низшей алкиленовой группы, которая может быть замещенной" является фенильная группа, которая может быть замещена нитро-группой. В качестве иллюстративных примеров могут служить фенильная, 4-нитрофенильная, 3-нитрофенильная, 2-нитрофенильная группы и т.п., при этом, предпочтительной является 4-нитрофенильная группа.

Из групп, представленных R, предпочтительной является имидазолильная группа. Предпочтительная группа, представленная R<sup>1</sup>, может быть определена следующим образом:

(1) атом галогена, нитро-группа, циано-группа, моно- или ди (низший алкил) amino-группа, низший алкилсульфонильная группа, низший алкилсульфонильная группа или карбамоильная группа;

(2) низшая алкильная или низшая алкоксильная группа, которая может быть замещена карбоксильной группой или арильной группой; и

(3) фенилокси-группа, которая может быть замещена низшей алкоксикарбонильной группой.

Более предпочтительным является соединение, где R представляет собой 1-имидазолильную группу; X представляет собой группу формулы: CN, а R<sup>1</sup> представляет собой атом галогена, нитро-группу, трифторметильную группу, циано-группу, или бензилокси-группу. Особенно предпочтительными соединениями являются:

2 — [2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил) — 6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусная кислота или ее соль;

2 — [2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил) — 6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусная кислота или его соль; и

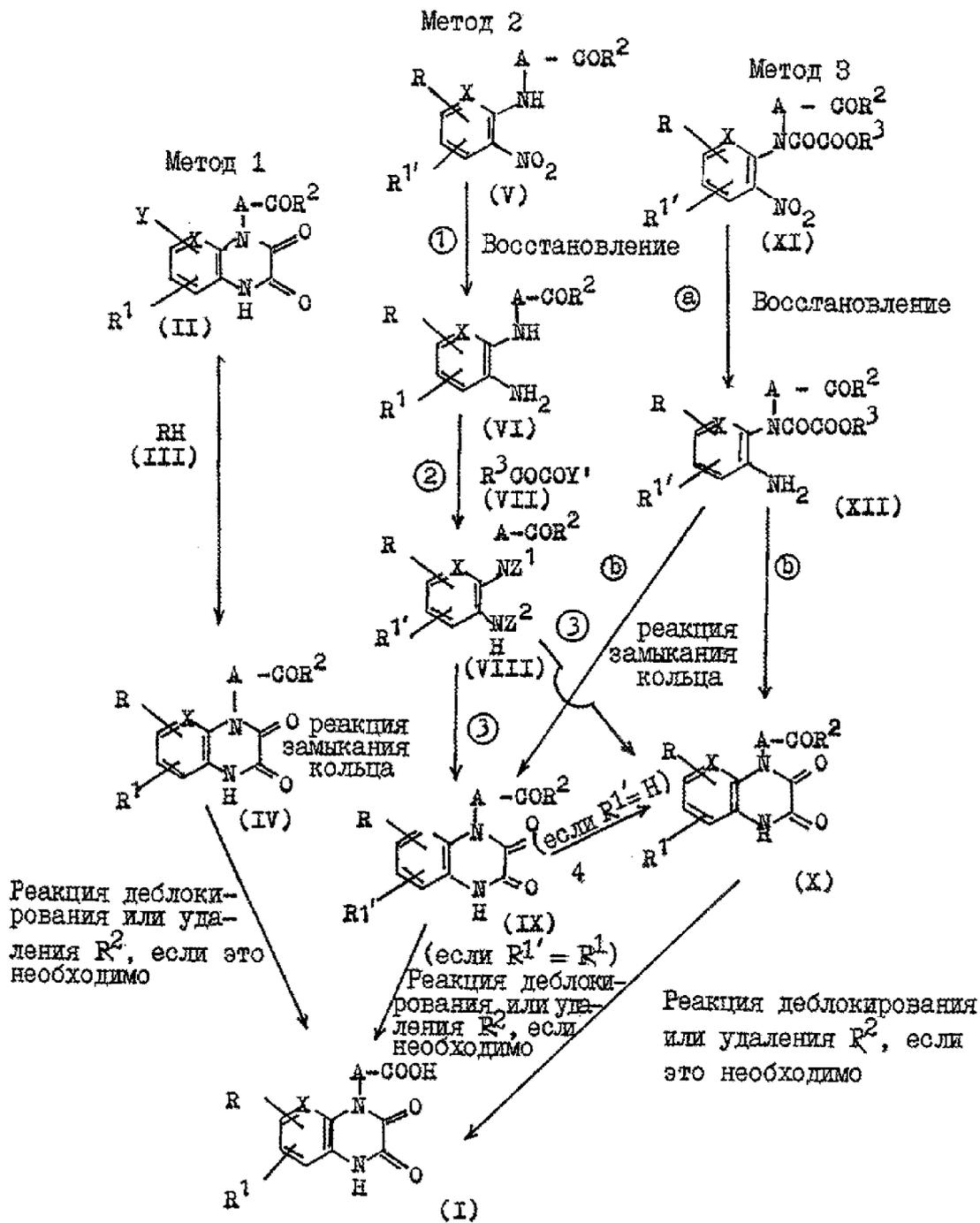
2 — [6-бензилокси-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил) — 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусная кислота или ее соль.

Соединение (1) настоящего изобретения имеет таутомер на основе дикетохиноксалиновой структуры. Кроме того, это соединение может существовать в виде оптического изомера (оптически активного соединения, диастереомера, или т.п.) в зависимости от вида группы. Эти изомеры в чистой форме или смеси изомеров также входят в объем настоящего изобретения.

Соединение (1) настоящего изобретения образует соль с кислотой или основанием. Примерами соли, образованной кислотой, являются соли присоединения кислоты, образованные неорганическими кислотами, например, минеральными кислотами, такими, как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота или фосфорная кислота; и органическими кислотами, такими, как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота, пикриновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота или глутаминовая кислота.

Примерами соли, образованной основанием, являются соли, образованные неорганическими основаниями, такими, как натрий, калий, магний, кальций или алюминий; органическими основаниями, такими, как метиламин, этиламин или этаноламин; и основными аминокислотами, такими, как лизин, аргинин, или орнитин; или аммониевые соли. Кроме того, соединение (1) настоящего изобретения может образовывать гидрат, сольват со спиртом, и обладает способностью к полиморфизму. (Методы получения)

Соединение настоящего изобретения может быть получено способом, проиллюстрированным ниже следующей реакционной схемой:



где X, A, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются такими, как они были определены выше.

Y представляет собой атом галогена;

Y' представляет собой атом галогена, кроме атома фтора;

R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода и группу, определенную выше для K;

R<sup>3</sup> представляет собой низшую алкильную группу;

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> представляют собой атом водорода и группу формулы: R<sup>3</sup> COCO-, при условии, что оба Z<sup>1</sup> и Z<sup>2</sup> не являются атомами водорода одновременно.

В вышеуказанной формуле, примерами атома галогена являются атомы фтора, хлора, брома и йода.

Если в соединении присутствует гидроксильная группа, представленная R<sup>2</sup>, то может быть использовано соединение, в котором карбоксильная группа защищена защитной группой.

Примерами соединения с защищенной карбоксильной группой и его эквивалента являются сложные эфиры, амиды и ортоэфиры; а также производные, описанные в "Protective Groups in Organic

#### Метод 1

Соединения (I) или (IV) настоящего изобретения могут быть получены посредством реакции галогенного соединения (II) и имидазола (III), взятых в соответствующих данной реакции количествах; при этом указанная реакция может быть проведена в растворителе или в отсутствие растворителя при размешивании, и при температуре от -10 °C до 150 °C, а предпочтительно от 20 °C до 120 °C.

Эту реакцию обычно осуществляют при нагревании в растворителе, таком, как диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), ацетонитрил, ацетон или тетрагидрофуран (THF). Для ускорения реакции может быть добавлено основание, такое, как гидроксид натрия или гидроксид калия, либо соль меди.

Соединение (1) настоящего изобретения может быть также получено посредством реакции деблокирования соединения (IV) или реакции удаления R<sup>2</sup> в соответствии со стандартной методикой.

Реакция деблокирования или удаления R<sup>2</sup> может быть осуществлена методом, описанным в вышеуказанной книге, изданной T. W. Greene и др., либо другим известным методом.

Так, например, может быть проведен гидролиз. В качестве примера может служить кислотный гидролиз, проводимый в присутствии соляной кислоты или т.п., и щелочное омыление, проводимое в присутствии основания, такого, как гидроксид натрия.

#### Метод 2

Соединения (1), (IX) или (X) настоящего изобретения могут быть получены следующим способом:

(1) Нитроанилиновое или нитроаминопиридиновое соединение (V) восстанавливают, в результате чего получают диаминоновое соединение (VI).

(2) Диаминоновое соединение (VI) подвергают реакции с оксалатгалогенидом (VII), в результате чего получают амидное соединение (VIII) и его смесь.

(3) Амидное соединение (VIII) и его смесь подвергают реакции замыкания кольца, в результате чего получают хиноксалиндионоевое соединение или пиридопиразиндионоевое соединение (IX) или (X).

(4) Хиноксалиндионоевое соединение или пиридопиразиндионоевое соединение (IX) подвергают известной реакции замещения в ароматическом ядре, в результате чего получают замещенное хиноксалиндионоевое соединение или пиридопиразиндионоевое соединение (X).

(5) Реакцию деблокирования или удаления R<sup>2</sup> осуществляют, как описано в Методе 1.

Ниже описаны характерные примеры осуществления вышеуказанных стадий (1) — (4).

Примером реакции восстановления в стадии (1) может служить каталитическое восстановление, осуществляемое стандартным способом с использованием, например, скелетного никелевого катализатора Ренея или катализатора "палладий-на-угле", и восстановление металлом с использованием измельченного в порошок железа или цинковой пыли.

Примером реакции амидирования в стадии (2) является реакция между диаминоновым соединением (VI) и оксалатгалогенидом (VII) в количестве, соответствующем данной реакции, которую проводят в растворителе, таком, как хлороформ или THF, при температуре от -10 °C до 60 °C, а предпочтительно от 0 °C до комнатной температуры.

Для ускорения реакции предпочтительно добавить щелочь такую, как триэтиламин.

Реакцию замыкания кольца в стадии (3) осуществляют, например, путем нагревания амидного соединения (VIII) и его смеси в вышеуказанном растворителе, либо путем нагревания в присутствии кислотного катализатора, такого, как соляная кислота. Примерами реакции замещения в ароматическом ядре, в стадии (4), где R<sup>1</sup> в соединении (IX) является водородом, могут служить метод воздействия азотной кислотой или ее солью на хиноксалиндионоевое соединение или пиридопиразиндионоевое соединение (IX) в серной кислоте, в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты или в смеси серной кислоты, уксусного ангидрида и уксусной кислоты; и метод осуществления реакции между хиноксалиндионовым соединением или пиридопиразиндионовым соединением и тетрафторборатом нитрония в органическом растворителе, таком, как сульфолан или ацетонитрил при температуре 0 °C или при нагревании.

#### Метод 3

Соединения (1), (IX) или (X) настоящего изобретения могут быть получены следующим способом:

(a) Нитроанилидное соединение восстанавливают как описано в (2) Метода 2, в результате чего получают аминоканилидное соединение (XII).

(b) Аминоканилидное соединение (XII) подвергают реакции замыкания кольца, как описано в (3) Метода 2, в результате чего получают хиноксалиндионоевое соединение (IX) или (X).

Последующий процесс получения соединения (1) настоящего изобретения осуществляют в соответствии со вторым способом получения.

Соединение, имеющее в качестве R<sup>1</sup> нитро-группу, может быть получено, например, посредством реакции нитрования, которой подвергают хиноксалиндионоевое соединение (IX), где R<sup>1</sup> является атомом водорода, и которую осуществляют, как описано в (4) Метода 2.

#### Метод 4

Соединение, в котором R<sup>1</sup> является амино-группой, может быть получено посредством реакции

восстановления соединения, в котором R<sup>1</sup> является нитро-группой, как описано в (2) Метода 2. Альтернативно, это соединение может быть получено посредством реакции деблокирования с использованием защищенной amino-группы, представленной R<sup>1</sup>, как описано в Методе 2 или 3 в соответствии с известными способами.

Соединение, где R<sup>1</sup> является моно- или ди (низший алкил) — amino-группой, может быть получено посредством реакции соединения, в котором R<sup>1</sup> является amino-группой, с галоген (низший алкил) — содержащим соединением, как описано в Методе 1. Альтернативно, это соединение может быть получено посредством реакции альдегидного соединения (такого, как формалин) с аминовым соединением в растворителе или в отсутствие растворителя, предпочтительно в присутствии кислоты, в условиях аналогичных условиям осуществления стадии (1) Метода 2.

#### Метод 5

Соединение, в котором R<sup>2</sup> является amino-группой или моно- или ди (низший алкил) amino-группой, может быть получено путем реакции амидирования карбокси-соединения (1), осуществляемой известным способом.

Альтернативно, это соединение может быть получено посредством реакции эфир-амидного обмена между эфирным соединением (IV), (IX) или (X) и соответствующим амином или аммиаком.

Реакцию амидирования карбокси-соединения (1) осуществляют, например, путем превращения этого соединения в хлор-ангидрид с использованием, например, тионилхлорида, с последующим добавлением соответствующего количества амина или аммиака.

Реакцию эфир-амидного обмена осуществляют, например, посредством реакции сложноэфирного соединения с концентрированным водным аммиаком при температуре от -10°C до комнатной температуры.

#### Метод 6

Соединение (II), в котором А является алкиленокси-группой, может быть получено посредством реакции соответствующего гидроксиднооксалин-2,3-диона с соответствующим алкилирующим агентом в присутствии основания. Эта реакция может быть осуществлена, в основном, в растворителе, таком, как ДМФ, ДМСО, ТГФ, ацетонитрил или ацетон. В качестве основания предпочтительно использовать органическое основание (например, карбонат калия или гидрид натрия).

#### Метод 7

Соединение (1), в котором R<sup>1</sup> является карбамоильной группой, может быть получено известным способом путем обработки соответствующего производного (1), имеющего в качестве R циано-группу, в кислотных или основных условиях. Так, например, это соединение может быть получено посредством реакции циано-производного с кислотой, такой, как соляная кислота, серная кислота или муравьиная кислота, либо посредством реакции в основных условиях, например, в водном растворе перекиси водорода или гидроксида натрия.

Полученные таким образом соединения настоящего изобретения выделяют и очищают в виде свободного соединения или его соли.

Выделение и очистку соединений настоящего изобретения осуществляют традиционными химическими методами, такими, как экстракция, концентрирование, выпаривание, кристаллизация, фильтрация, перекристаллизация, различные способы хроматографии и т.п.

Соединение настоящего изобретения обладает высокой степенью аффинности к AMPA-рецептору; сильной активностью, подавляющей нейротоксичность, индуцированную каиновой кислотой; и противосудорожным действием, направленным на подавление рефлекторных слуховых эпилептических припадков у мыши DBA /2.

Поэтому соединение настоящего изобретения, обладающее ценными фармацевтическими свойствами, может быть использовано, в частности, как психотропное средство для предупреждения и лечения хореи Гентингтона, болезни Паркинсона, эпилепсии, болезни Альцгеймера или сенильной деменции; а также как противоишемическое средство для предупреждения и лечения состояний, связанных с гибелью клеток, вызываемой церебральной ишемией; гипоксией; временной остановкой сердца; дегенерацией нервной ткани, наблюдаемой после гипогликемии или эпилептического припадка; и недостаточностью психической и двигательной функции.

#### Метод испытаний

Определение активности, ингибирующей связывание с [<sup>3</sup>H] AMPA и подавляющей нейротоксическое действие каиновой кислоты и рефлекторные слуховые эпилептические припадки, осуществляли следующим образом:

##### 1) Измерение активности, ингибирующей связывание [<sup>3</sup>H]-AMPA:

При охлаждении ледяной водой, 0,5 мл (всего) реакционной жидкой смеси, содержащей около 45 нМ [<sup>3</sup>H]-AMPA (2-амино-3-(3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолил) пропионовая кислота), около 300 мг образца мозговой оболочки крысы, и испытуемое соединение, подвергали реакции в течение 45 минут. Количество [<sup>3</sup>H]-AMPA, связанное с AMPA-рецептором, измеряли методом фильтрации. За количество специфического связывания принимали часть (от общего связанного количества), замещенную 10 мкМ хискваловой кислотой. Оценку испытуемого соединения проводили путем

определения степени ингибирования специфического связывания. В результате такого определения было, например, установлено, что величина  $K^1$  для соединения Примера 1 составляет 0,73 мкМ, для соединения Примера 9 она составляет 0,093 мкМ, а для соединения Примера 19 эта величина составляет 0,070 мкМ, что свидетельствует о том, что эти соединения являются сильными ингибиторами.

2) Измерение активности, ингибирующей нейротоксичность каиновой кислоты:

Ингибирующее действие соединения настоящего изобретения, направленное на подавление нейротоксичности каиновой кислоты, исследовали с использованием системы первичной культуры нейронов гиппокампа плода крысы.

(1) Условия инкубирования:

Из головного мозга 18-20-дневного плода крысы вырезали гиппокамп и обрабатывали папаином и ДНКазой 1 для диспергирования клеток. Полученные таким образом клетки помещали на среду MEM, содержащую 10%-ную сыворотку, а затем инокулировали на 48-луночный планшет, предварительно обработанный поли-1-лизинном в концентрации  $4 \times 10$  кл./см<sup>2</sup>. Через 24 часа сыворотку заменяли бессывороточной средой. Замену среды проводили два раза в неделю. Клетки культивировали в течение, по крайней мере, 6 дней, после чего проводили следующий тест.

(2) Ингибирование нейротоксичности, индуцируемой каиновой кислотой:

Нейротоксичность выражали в виде активности лактатде-гидрогеназы, высвобождаемой в культуральную среду вследствие гибели клеток. В качестве контроля использовали нейроны, обработанные в течение 24 часов бессывороточной средой, содержащей 30 мкМ каиновой кислоты. Нейроны подвергали воздействию каждого из испытуемых соединений вместе с 300 мкМ каиновой кислотой в течение 24 часов, после чего оценивали ингибирующее действие каждого из соединений, направленное на предотвращение гибели нейронов, вызываемой каиновой кислотой.

В результате этих испытаний было установлено, например, что  $1C_{50}$  для соединения Примера 1 составляет 0,8 мкМ;  $1C_{50}$  для соединения Примера 9 составляет 0,96 мкМ; а  $1C_{50}$  для соединения Примера 19 составляет 0,48 мкМ, что свидетельствует о том, что эти соединения обладают сильным ингибирующим действием.

(3) Измерение ингибирующего действия, направленного на подавление рефлекторных слуховых эпилептических припадков у мышей DBA /2:

Десять 21-28-дневных мышей-самцов подвергали слуховой стимуляции звуком в 12 кГц и 120 дБ в звуковой испытательной камере в течение 1 минуты или до тех пор, пока у мышей не возникнет тонической эпилептический припадок. Испытуемое соединение суспендировали в 0,5%-ном растворе метил-целлюлозы или растворяли в физиологическом растворе, и полученную суспензию или раствор вводили мышам внутривентриально за 15 минут до начала стимуляции звуком. Эффективность лекарственного средства оценивали при появлении и в отсутствие припадков, и определяли минимальную эффективную дозу (MED).

Результаты этих оценок показали, что соединение Примера 1, соединение Примера 9 и соединение Примера 19 подавляли слуховой эпилептический припадок у мышей при концентрациях 3 мг/кг, 10 мг/кг и 1 мг/кг, соответственно.

(4) Измерение растворимости:

Получение буфера:

К 0,1 М водному раствору первичного кислого фосфата калия добавляли 0,1 М водный раствор первичного кислого фосфата натрия; при этом получали буферы, которые имели pH 5, 6, 7 и 8, соответственно.

Измерение растворимости:

Примерно 5-миллиграммовые порции соединения настоящего изобретения точно взвешивали в четырех стеклянных лабораторных пробирках и добавляли 0,1 мл фосфатных буферов, имеющих pH 5, 6, 7 и 8, соответственно, после чего пробирки интенсивно встряхивали. Растворимость определяли как величину, полученную из нижеследующего уравнения:

Растворимость (мг/мл) соединения настоящего изобретения =

$\frac{\text{Масса соединения настоящего изобретения (мг), определенная путем взвешивания}}{\text{Объем (мл) фосфатного буфера, использованного для растворения соединения настоящего изобретения}}$

Результаты этих измерений представлены в Таблице 1.

Соединение Примера 9 имело растворимость 4 100 мкг/мл при pH 6. Таким образом, соединение настоящего изобретения имеет высокую растворимость даже при нейтральных или близких к нейтральным значениям pH. В соответствии с этим, соединение настоящего изобретения может быть с успехом включено в качестве активного ингредиента в препараты для перорального введения, такие, как таблетки и капсулы, или в препараты для парентерального введения, например, для инъекций.

Кроме того, соединение настоящего изобретения обладает высокой, а поэтому прекрасной растворимостью в крови даже при клиническом введении, и не подвергается легкому осаждению в органах, что придает этому соединению особую ценность.

	pH 5	pH 6	pH 7	pH 8
Пример 1	2489	2621	3641	5130

---

---

(мкг/мл)

(мкг/мл)

(мкг/мл)

(мкг/мл)

---

Фармацевтический препарат, содержащий одно или несколько соединений настоящего изобретения или его соли в качестве эффективного ингредиента, получали с использованием носителя или наполнителя и других добавок, которые обычно используются для изготовления лекарственного средства.

Носители или наполнители, используемые для изготовления фармацевтических препаратов, могут быть твердыми или жидкими, например, такими, как лактоза, стеарат магния, крахмал, тальк, желатин, агар, пектин, аравийская камедь, оливковое масло, кунжутное масло, какао-масло, этиленгликоль и другие стандартные носители или наполнители.

В соответствии с настоящим изобретением, в качестве твердой композиции для перорального введения могут быть использованы таблетки, порошки, гранулы и т.п. В такой твердой композиции может присутствовать одно или несколько активных веществ, смешанных, по крайней мере, с одним инертным разбавителем, таким, как лактоза, маннит, глюкоза, гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, поливинилпирролидон или метасиликат алюминия-магния. Помимо инертного разбавителя, эта композиция может содержать добавки, например, замасливатель, такой, как стеарат магния; дезинтегратор, такой, как кальций-содержащий гликолят целлюлозы; стабилизатор, такой, как лактоза; или солибилизирующий агент или солибилизирующая добавка, такая, как глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота. Таблетки или драже могут быть покрыты оболочкой, изготовленной из гастро- или энтеросолюбильного вещества, такого, как сахароза, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы.

В качестве примеров жидкой композиции для перорального введения могут служить фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы или элексиры, которые содержат обычно используемый в этих целях инертный разбавитель, такой, как очищенная вода или этанол. Помимо инертного разбавителя, жидкая композиция может также содержать адъювант, такой, как солибилизирующий агент или солибилизирующая добавка, смачивающий агент или суспендирующий агент, подслащивающий агент, отдушка, ароматизирующее средство, или антисептическое средство.

Примерами композиции для парентерального введения путем инъекции могут служить стерильные водные и безводные растворы, суспензии и эмульсии. В качестве разбавителя для водного раствора или водной суспензии могут быть использованы дистиллированная вода, пригодная для инъекций, и физиологический раствор. Примерами разбавителя для безводного раствора или безводной суспензии могут служить пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительное масло, такое, как оливковое масло, спирт, такой, как этанол и "Полисорбат 80" (торговая марка). Кроме того, указанная композиция может также содержать такие добавки, как агент для придания раствору изотоничности, антисептическое средство, смачивающий агент, эмульгирующий агент, диспергирующее средство, стабилизатор (например, лактоза), и солибилизирующий агент или солибилизирующая добавка. Эти композиции могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через бактериальный фильтр, путем введения инсектицида, или путем облучения. Препарат для инъекций может быть также изготовлен в виде стерильной твердой композиции, которая может быть затем, непосредственно перед ее использованием, растворена в стерильной воде или в стерильном растворе, пригодном для инъекций.

Вышеописанные композиции могут быть введены любым способом, например, перорально, в форме таблеток, драже, капсул, гранул, порошков или растворов; парентерально, в виде инъекций, таких, как внутривенные или внутримышечные инъекции; в виде суппозитория; или чрезкожно. Вводимая доза должна быть определена отдельно в каждом конкретном случае в зависимости от симптомов заболевания, возраста или пола пациента. Однако, в основном, для взрослого индивидуума, эта доза, в случае перорального введения, составляет в пределах от 1 до 1000 мг/день, а предпочтительно от 50 до 200 мг/день и может быть введена один раз в день или порциями несколько раз в день; или, в случае внутривенного введения, эта доза составляет в пределах от 1 мг до 500 мг в день, и может быть введена один раз в день или порциями несколько раз в день; либо, в случае непрерывного внутривенного введения, эта доза может вводиться непрерывно в течение 1-24 часов в день. Как уже указывалось выше, вводимая доза может варьироваться в зависимости от ряда факторов, а поэтому, необходимо отметить, что в некоторых случаях может оказаться достаточной более низкая доза, чем дозы, определенные вышеуказанными интервалами доз.

#### Примеры

Более подробно настоящее изобретение описано в нижеследующих Примерах, при этом следует иметь в виду, что эти Примеры не должны рассматриваться как некое ограничение настоящего изобретения. Кроме того, в этих Примерах также описано получение главных исходных соединений.

#### Пример 1

1) К смеси, содержащей 13,96 г. гидрохлорида этилового эфира глицина, 30 мл тетрагидрофурана, 10,11 г. триэтиламина и 30 мл диметилформамида, добавляли 15,91 г. 2,4-дифтор-нитробензола, и эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение трех часов в потоке газа аргона. Реакционную смесь охлаждали и разводили этилацетатом, после чего, осажденное нерастворившееся вещество удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали

при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилацетате, последовательно промывали водой и соевым раствором, а затем осушали безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывали из этанола, в результате чего получали 17,32 г. (71,5%) этилового эфира N-(2-нитро-5-фторфенил) глицина. МС (m/z): 242 (M<sup>+</sup>).

Спектр ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектр) (CDC1<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС): δ: 1,33 (3H, т, J=6,5 Гц), 4,04 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,31 (2H, кв., J=6,5 Гц), 6,34 (1H, дд, J=2,4, 11,0 Гц), 6,44 (1H, м), 8,25 (1H, дд, J=6,1 и 9,7 Гц), 8,55 (1H, с).

2) Смесь, содержащую 6,52 г. этилового эфира N-(2-нитро-5-фторфенил) глицина, 100 мл тетрагидрофурана, 50 мл метанола и 500 мг 10% палладия-на-угле, перемешивали в атмосфере водорода, в результате чего восстанавливали нитрогруппу. Полученную реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 200 мл хлороформа и 7,54 мл триэтиламина, и эту смесь растворяли. К полученной смеси, в атмосфере аргона, при охлаждении льдом и при перемешивании, по капле добавляли раствор, содержащий 30 мл хлороформа в 7,35 г. этилхлорглюксилата. После завершения добавления, перемешивание продолжали в течение одного часа при комнатной температуре, а затем смесь разводили хлороформом. Разбавленный раствор последовательно промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным водным раствором хлорида аммония и соевым раствором, после чего осушали безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 150 мл этанола и 1 мл концентрированной соляной кислоты, а затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение одного часа. После охлаждения полученные кристаллы собирали путем фильтрации и осушали при пониженном давлении, в результате чего получали 5,80 г. (80%) этил-2-(7-фтор-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинаколин-1-ил) ацетата.

МС (m/z): 266 (M<sup>+</sup>).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС): δ: 1,22 (3H, т, J=7,3 Гц), 4,17 (2H, кв., J = 7,3 Гц), 4,95 (2H, с), 7,70 (1H, м), 7,22 (1H, дд, J=5,4, 8,8 Гц), 7,36 (1H, дд, J~2,4 и 11,2 Гц), 12,20 (1H, с).

3) В 15 мл концентрированной серной кислоты при температуре ниже 0°C растворяли 1,20 г. этил-2-(7-фтор-2,3-ди-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинаколин-1-ил) ацетата. К полученному раствору, при перемешивании, по капле добавляли 0,21 мл дымящей азотной кислоты (d=1,52), и эту смесь перемешивали в течение 30 минут при той же температуре. Реакционную смесь выливали в воду со льдом. Осажденные таким образом кристаллы собирали путем фильтрации, промывали водой, и осушали при пониженном давлении, в результате чего получали 1,35 г. (96%) этил-2-(7-фтор-6-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-хиноксалин-1-ил)ацетата. МС (m/z): 312 (M<sup>+</sup> + 1). ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС):

δ: 1,24 (3H, т, J=7,3 Гц), 4,18 (2H, кв, J=7,3 Гц), 5,02 (2H, с), 7,74 (1H, д, J=13,5 Гц), 7,95 (1H, д, J=7,3 Гц), 12,4 (1H, с).

4) Смесь, содержащую 928 мг этил-2-(2, 3-диоксо-7-фтор-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил)ацетата, 450 мг имидазола и 10 мл диметилформамида, перемешивали в течение шести часов при температуре 120°C. После охлаждения реакционную смесь выливали в ледяную воду. Полученные кристаллы собирали путем фильтрации, промывали водой, и осушали при пониженном давлении.

Полученное соединение добавляли к 5 мл 1 н водного раствора гидроксида натрия при комнатной температуре, а затем, смесь перемешивали в течение 15 минут для гидролиза сложного эфира. Реакционную смесь доводили до pH 3,5 путем добавления 1 н соляной кислоты. Осажденные таким образом кристаллы собирали путем фильтрации, промывали водой, и осушали при пониженном давлении, в результате чего получали 473 мг (40%) 2-[2, 3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил) — 6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты 1 HC1 · 1,2 H<sub>2</sub>O.

Т.пл.: 225°C (с разлож.).

Элементный анализ для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>, — · HC1 · 1,2 H<sub>2</sub>O:

Вычислено: C 40,11; H 3,21; N17,99; Cl 9,11 (%). Найдено: C 40,01; H 3,11; N17,86; Cl 9,02 (%).

МС (m/z): 332 (M<sup>+</sup> + 1). ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС):

δ: 4,89 (2H, с), 7,88 (1H, с), 8,01 (1H, с), 8,08 (1H, с), 8,28 (1H, с), 9,43 (1H, с), 12,89 (1H, с), 13,1-14,2 (1H, шир.с.).

## Пример 2

1) 14,58 г. (80%) метил-3-(5-фтор-2-нитрофениламино) — пропионата получали способом, описанным в Примере 1-1, за исключением того, что использовали 10,5 г. гидрохлорида метилового эфира β-аланина, 20 мл диметилформамида, 12,0 г. 2,4-дифторнитробензола, 7,58 г. триэтиламина и 20 мл тетра-гидрофурана.

МС (m/z): 242 (M<sup>+</sup>).

ЯМР-спектр (CDC1<sub>3</sub>, внутренний стандарт — ТМС):

δ: 2,73 (2H, т, T =6,6 Гц), 3,61 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,74 (3H, с), 6,36-6,42 (1H, м), 6,52 (1H, дд, T =2,9 и 11,7 Гц), 8,22 (1H, дд, J=5,9, 9,3 Гц), 8,34 (1H, с).

2) 5,84 г (55%) этил-3-(2,3-диоксо-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил) пропионата получали способом, описанным в Примере 1-2, за исключением того, что использовали 6,19 г. метил-

3-(5-фтор-2-нитрофениламино) пропионата. МС (m/z): 280 (M<sup>+</sup>).

ЯМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС):

δ: 1,27 (3H, т, J=6,8 Гц), 2,79 (2H, т, J=7,6 Гц), 4,18 (2H, кв., J=6,8 Гц), 4,45 (2H т, J=7,6 Гц), 6,94-6,99 (1H, м), 7,07 (1H, дд, J=2,4, 9,7 Гц), 7,30 (1H, дд, J=4,5, 9,7 Гц), 11,23 (1H, с).

3) 1,58 г. (91%) этил-3-(2,3-диоксо-7-фтор-6-нитро-1,2, — 3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил) пропионата получали способом, описанным в Примере 1-3, за исключением того, что использовали 1,50 г. этил-3-(2,3-диоксо-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-хиноксалин-1-ил) пропионата.

МС (m/z): 326 (M<sup>+</sup> + 1). ЯМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС):

δ: 1,21 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,67 (2H, т, J=7,3 Гц), 4,08 (2H, кв, J=7,1 Гц), 4,32 (2H, т, J=13,3 Гц), 7,78 (1H, д, J=13,8 Гц), 7,89 (1H, д, J=7,3 Гц), 12,3 (1H, с).

4) 704 мг (48%) 32,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил) — 6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] пропионовой кислоты x 1HC1 x 1H<sub>2</sub>O получали способом, описанным в Примере 1-4, за исключением того, что использовали 1,20 г. этил-3-(7-фтор-6-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил) пропионата, 502 мг имидазола и 10 мл диметилформаида

Т.пл.: 281-282°C (с разлож.).

Элементный анализ для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> HC1 · H<sub>2</sub>O (%):

Вычислено: С 42,07; Н 3,53; N 17,52; С1 8,87

Найдено: С 41,98; Н 3,78; N 17,63; С1 8,65.

МС (m/z): 346 (M<sup>+</sup> + 1).

ЯМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС):

δ: 2,65 (2H, т, J=7,8 Гц), 4,29 (2H, т, J=7,8 Гц), 7,91 (1H, с), 8,05 (1H, с), 8,07 (1H, с), 8,25 (1H, с), 9,57 (1H, с), 12,72 (1H, с), 12,1-13,2 (1H, шир.с.).

### Пример 3

1) 9,72 г. (61%) этил-4-(5-фтор-2-нитрофениламино) бутирата получали способом, описанным в Примере 1-1, за исключением того, что использовали 9,55 г. гидрохлорида этил-γ-аминобутирата, 20 мл тетрагидрофурана, 6,73 г. триэтиламина, 10 мл диметилформаида, и 9,45 г. 2,4-дифторнитробензола.

МС (m/z): 270 (M<sup>+</sup>). ЯМР-спектр (CDC1<sub>3</sub>), внутренний стандарт — ТМС):

δ: 1,28 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,02-2,08 (2H, м), 2,47 (2H, кв, J=7,1 Гц), 3,35 (2H, т, J=7,0 Гц), 4,17 (2H, т, J=6,0 Гц), 6,35-6,41 (1H, м), 6,52 (1H, дд, J=2,4, 11,6 Гц), 8,21 (1H, дд, J=5,1, 9,2 Гц).

2) 5,93 г. (85%) этил-4-(2,3-диоксо-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил)бутирата получали способом, описанным в Примере 1-2, за исключением того, что использовали 6,43 г. этил-4-(5-фтор-2-нитрофениламино)бутирата. МС (m/z): 294 (M<sup>+</sup>). ЯМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС):

δ: 1,28 (3H, т, J=7,4 Гц), 2,04-2,10 (2H, м), 2,52 (2H, т, J=6,7 Гц), 4,18-4,26 (2H, м), 6,93-6,98 (1H, м), 7,26-7,35 (2H, м), 11,59 (1H, с).

3) 2,81 г. (92%) этил-4-(2,3-диоксо-7-фтор-6-нитро-1, 2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил) бутирата получали способом, описанным в Примере 1-3, за исключением того, что использовали 2,64 г. этил-4-(2,3-диоксо-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил) бутирата. МС (m/z): 340 (M<sup>+</sup> + 1).

ЯМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС):

δ: 1,29 (3H, т, J =7,3 Гц), 1,98-2,05 (2H, м), 2,52 (2H, т, J=6,7 Гц), 4,15-4,24 (4H, м), 7,56 (1H, д, J=12,9 Гц), 8,03 (1H, д, J=6,7 Гц).

4) 1,42 г. (80%) 4-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил) -6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] масляной кислоты · 1HC1 0,1 H<sub>2</sub>O получали способом, описанным в Примере 1-4, за исключением того, что использовали 1,50 г. этил-4-(7-фтор-6-нитро-2, 3-диоксо-1,2,3, 4-тетрагидрохиноксалин-1-ил) бутирата, 632 мг имидазола, и 10 мл диметилформаида. Т.пл.: >300°C.

Элементный анализ для C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> · HC1 · 0,1 H<sub>2</sub>O (%):

Вычислено: С 45,32; Н 3,60; N 17,62; С1 8,92

Найдено: С 45,20; Н 3,68; N17,57; С1 8,96.

МС (m/z): 360 (M<sup>+</sup> + 1).

ЯМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС):

δ: 1,86 (дт, J=6,8, 7,4 Гц), 2,38 (2H, т, J=6,8 Гц), 4,12 (2H, т, J=7,4 Гц), 7,92 (1H, с), 8,02 (1H, с), 8,07 (1H, с), 8,25 (1H, с), 9,56 (1H, с), 12,70 (1H, с), 11,8-12,6 (1H, шир.с.).

### Пример 4

Целевое соединение Примера 4 получали способом, описанным в Примере 1.

1) 7,59 г. (47%) этилового эфира N-(4-фтор-2-нитрофенил) глицина получали с использованием 9,25 г. гидрохлорида этилового эфира глицина, 10,55 г. (66,3 ммоль) 2,5-дифтор-нитробензола, 35 мл тетрагидрофурана, 9,29 мл триэтиламина, и 5 мл ДМФ. ЯМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС):

δ: 1,32 (3H, т, J=7,4 Гц), 4,08 (2H, д, J=5,5 Гц), 4,29 (2H, кв., J=7,4 Гц), 6,68 (1H, дд, J=4,3, 9,1 Гц), 7,24-7,29 (1H, м), 7,92 (1H, дд, J=3,0, 9,1 Гц), 8,27 (1H, шир., с.).

2) Смесь, содержащую 7,41 г. (30,6 ммоль) этилового эфира N - (4-фтор-2-нитрофенил) глицина, 120 мл тетрагидрофурана, и 0,5 г. 10% палладия-на-угле, перемешивали при комнатной температуре при нормальном давлении в атмосфере водорода После завершения реакции, катализатор удаляли путем фильтрации. К фильтрату добавляли 150 мл тетрагидрофурана и 19,5 мл триэтиламина. К полученной смеси при охлаждении льдом по капле добавляли смесь, содержащую 19 г. этилхлоргли-

оксилата и 20 мл тетра гидрофурана, а затем перемешивали. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Осажденные таким образом кристаллы удаляли путем фильтрации, и этот фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 150 мл этанола и 1,5 мл концентрированной соляной кислоты, и эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения, осажденные кристаллы собирали путем фильтрации, промывали этанолом, и осушали при пониженном давлении, в результате чего получали 6,77 г. (83%) этил-2-(2,3-диоксо-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил)ацетата. ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — TMC):

δ: 1,22 (3H, т, 3 = 7,3 Гц), 4,17 (2H, kb, J= 7,3 Гц), 4,97 (2H, с), 7,00 (1H, дд, J= 3,0, 9,2 Гц), 7,02-7,06 (1H, м), 7,35 (1H, дд, J= 4,9, 9,2 Гц), 12,25 (1H, с).

3) 2,74 г. (96%) этил-2-(2,3-диоксо-6-фтор-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил)ацетата получали с использованием 2,45 г. (9,21 миллимоль) этил-2-(2,3-диоксо-6-фтор-1,2, 3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил)ацетата, 15 мл концентрированной серной кислоты, и 0,5 мл дымящей азотной кислоты. ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — TMC):

δ: 1,23 (3H, т, J= 6,7 Гц), 4,19 (2H, kb, J= 6,7 Гц), 5,05 (1H, с), 7,19 (1H, д, J= 11,6 Гц), 8 ДО (1H, д, = 6,7 Гц), 12,68 (1H, с).

4) 2,24 г. (96%) этил-2-[2,3-диоксо-6-(1H-имидазол-1-ил) -7-нитро-1,2,3, 4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата получали с использованием 2, 02 г. этил-2-(2,3-диоксо-6-фтор-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил) ацетата, 1,33 г. имидазола, и 15 мл DMF. ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — TMC):

δ: 1,25 (3H, т, J = 7,3 Гц), 4,21 (2H, kb, J = 7,3 Гц), 5,09 (1H, с), 7,11 (1H, с), 7,26 (1H, с), 7,45 (1H, с), 7,93 (1H, с), 8,21 (1H, с), 12,3-13,0 (1H, шир.с).

5) 1,88 г. (84%) 22,3-диоксо-6-(1H-имидазол-1-ил) — 7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил^уксусной кислоты · HC1 · H<sub>2</sub>O получали с использованием 2,09 г. (5,80 миллимоль) этил-2-12,3-диоксо-6-(1H-имидазол-1-ил) — 7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата и 10 мл 1 н водного раствора гидроксида натрия. Т.пл.: 217-218°C.

Элементный анализ для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> · HC1 · H<sub>2</sub>O (%):

Вычислено: С 40,48; Н 3,14; N 18,16; С1 9,19.

Найдено: С 40,17; Н 3,04; N 18,08; С1 9,20.

#### Пример 5

1) Смесь, содержащую 1,30 г. этил-2- [2, 3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил) — 6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил]-ацетата, 80 мл тетрагидрофурана, 20 мл метанола, и 600 мг 10% палладия-на-угле, перемешивали в атмосфере водорода в течение 36 часов; после фильтрования реакционной смеси, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 1,02 г. (86%) этил-2-[6-амино-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил) — 1, 2, 3, 4-тетрагидрохиноксалин-1-ил]-ацетата.

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — TMC):

δ: 1,14-1,22 (3H, м), 4,09-4,18 (2H, м), 4,88 (2H, с), 5,05 (2H, с), 6,71 (1H, с), 7,11 (1H, с), 7,16 (1H, с), 7,30 (1H, с), 7,74 (1H, с), 12,11 (1H, с).

2) К 1,5 мл 1 н водного раствора гидроксида натрия добавляли 150 мг этил-2-[6-амино-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил) -1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата при комнатной температуре, и эту смесь перемешивали в течение двух часов. Реакционную смесь доводили до pH 6 путем добавления 1 н соляной кислоты. Осажденные таким образом кристаллы собирали путем фильтрации, промывали водой, и осушали при пониженном давлении, в результате чего получали 112 мг (74%) 2г [6-амино-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил) — 1,2,3,4-тетра-гидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты - 1,7 H<sub>2</sub><Э. Т.пл.: > 300°C. МС (m/z): 302 (M<sup>+</sup> + 1).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — TMC):

δ: 4,78 (2H, с), 5,04 (2H, шир.с.), 6,71 (1H, с), 7,11 (2H, с), 7,29 (1H, с), 7,73 (1H, с), 12,09 (1H, с).

#### Пример 6

К 6 мл водного раствора аммиака добавляли 100 мг этил-2- [2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил) — 6-нитро-1,2,3,4-тетра-гидрохиноксалин-1-ил] ацетата при температуре -5 С, и полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре 0°C, а затем концентрировали при пониженном давлении. Концентрат промывали водой и осушали при пониженном давлении, в результате чего получали 90 мг (89%) 2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил) — 6-нитро-1,2,3, 4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетамида · 0,5 NH<sub>3</sub> · 1,3 H<sub>2</sub>O. Т.пл.: 245°C (с разлож.).

МС (m/z): 331 (M<sup>+</sup> + 1).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — TMC):

δ: 4,77 (2H, с), 6,3-6,9 (1H, шир.с.), 7,07 (1H, с), 7,22-7,33 (2H, м), 7,36 (1H, с), 7,64 (1H, с), 7,80-7,87 (2H, м).

#### Пример 7

Смесь, содержащую 465 мг этил-2-[6-амино-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил) — 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил]-ацетата, 160 мг формалина, 30 мл воды, 3 мл 1н соляной кислоты и 100 мг 20% палладия-на-угле, перемешивали в атмосфере водорода в течение 8 часов, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток добавляли

к 4 мл 1 н водного раствора гидроксида натрия при комнатной температуре, и эту смесь перемешивали в течение одного часа. Реакционную смесь доводили до pH 6 путем добавления 1 н соляной кислоты. Осажденные таким образом кристаллы собирали путем фильтрации, промывали водой, и осушали при пониженном давлении, а затем очищали на колонке с HP20, в результате чего получали 33 мг (6%) 2,2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил) — 6-метиламино-1,2,3, 4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты · 1HCl · 1,45H<sub>2</sub>O. Т.пл.: >300°C.

МС (m/z): 316 (M<sup>+</sup> + 1).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — TMC):

δ: 2,65 (3H, c), 4,74 (2H, c), 5,58 (1H, шир.с.), 6,57 (1H, c), 7,51 (1H, c), 7,78 (1H, c), 7,84 (1H, c), 9,24 (1H, c), 12,18 (1H, c), 13,0-13,1 (1H, шир.с.).

Пример 8

395 мг (44%) 2-[6-диметиламино-2, 3-диоксо-7- (1H-имидазол-1-ил) -1,2,3, 4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты · 0,7H<sub>2</sub>O получали способом, описанным в Примере 1, за исключением того, что использовали 0,93 г. этил-2- [6-амино-2, 3-диоксо-7- (1H-имидазол-1-ил) -1,2,3, 4-тетрагидрохинокса-лин-1-ил]ацетата, 0,92 г. формалина, 50 мл воды, 5 мл 1 н соляной кислоты, и 600 мг 10% палладия-на-угле.

Т.пл.: >300°C.

МС (m/z): 329 (M<sup>+</sup>).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — TMC):

δ: 2,40 (6H, c), 4,87 (2H, c), 6,97 (1H, c), 7,10 (1H, c), 7,31 (1H, c), 7,42 (1H, c), 7,88 (1H, c), 12,14 (1H, c).

Пример 9

1) К смеси, содержащей 4,84 г (29 миллимоль) гидрохлорида трет-бутилового эфира глицина, 20 мл тетрагидрофурана, 4,1 мл триэтиламина, и 3 мл ДМФ, при перемешивании, по капле добавляли смесь 6,57 г 2, 4-дифтор-5-трифторметилнитробензо-ла и 5 мл тетрагидрофурана. После перемешивания в течение трех часов к реакционной смеси добавляли 50 мл этилацетата, и эту смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Концентрат экстрагировали путем добавления этилацетата и воды. Органический слой последовательно промывали водой, 1% водным раствором бикарбоната натрия, и солевым раствором, а затем осушали безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюирующей растворитель: гексан/этилацетат = 10:1,5), в результате чего получали 9,54 г (98%) трет-бутилового эфира N-(5-фтор-2-нитро-4-трифторметилфенил) глицина. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-TMC):

δ: 1,54 (9H, c), 3,98 (2H, д, J=4,9 Гц), 6,46 (1H, д, J= 12,7 Гц), 8,54 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,76 (1H, шир.с.).

2) Смесь, содержащую 9,36 г (27,7 миллимоль) трет-бутилового эфира N-(5-фтор-2-нитро-4-трифторметилфенил) глицина, 7,54 г имидазола и 30 мл ДМФ, перемешивали в течение 2 часов в масляной бане при температуре 60 С. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в воду и осажденное таким образом соединение собирали путем фильтрации. Полученное соединение последовательно промывали водой и этиловым эфиром, а затем осушали при пониженном давлении, в результате чего получали 8,95 г (84%) трет-бутилового эфира N-[5-(1H-ими-дазол-1-ил)—2-нитро-4-трифторметилфенил] глицина.

ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-TMC):

δ: 1,52 (9H, c), 4,02 (2H, д, J =4,9 Гц), 6,67 (1H, c), 7,14 (1H, c), 7,21 (1H, c), 7,64 (1H, c), 8,66 (1H, c), 8,76 (1H, шир.с.).

3) Смесь, содержащую 3,08 г (7,98 ммоль) трет-бутилового эфира N-[5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитро-4-трифторметил-фенил] глицина, 100 мл тетрагидрофурана, 50 мл метанола и 350 мг 10% палладия-на-угле, перемешивали в атмосфере водорода при нормальном давлении и при комнатной температуре. После завершения реакции, палладий-на-угле удаляли путем фильтрации, а затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 150 мл хлороформа и 2,46 мл триэтиламина. К полученной смеси при перемешивании и при охлаждении льдом по капле добавляли смесь 2,29 г (16,7 ммоль) этилхлорглюксилата и 20 мл хлороформа. После завершения добавления реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение ночи. После этого добавляли 200 мл хлороформа. Полученную смесь последовательно промывали водой и солевым раствором, осушали безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 100 мл этанола и 2 мл 1 н соляной кислоты, и эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 часов. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 15 мл трифтор-уксусной кислоты, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем доводили до pH=7 путем добавления 1 н водного раствора гидроксида натрия и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Полученный раствор очищали с использованием "HP-20" (продукт, поставляемый Mitsubishi Chemical Corporation; элюирующий растворитель: вод/метанол). Полученный таким образом очищенный продукт перекристаллизовывали из 1 н водного раствора соляной кислоты, в результате чего получали 1,31 г (40%) 2 — [2, 3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты 1HCl 1 H<sub>2</sub>O.

Т.пл.: 226-227°C.

МС (m/z): 354 (M<sup>+</sup>).

ЯМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 4,86 (1H, c), 7,89 (1H, c), 7,91 (1H, д, J= 1,5 Гц), 8,04 (1H, c), 8,13 (1H, c), 9,54 (1H, c), 12,89 (1H, c), 12,5-14,0 (1H, шир.с.).

Целевые соединения Примеров 10-12 получали способом, описанным в Примере 9.

Пример 10

1) 4,01 г (86%) трет-бутилового эфира N-(4-ацетил-5-фтор-2-нитрофенил) глицина получали с использованием 2,50 г гидрохлорида трет-бутилового эфира глицина, 20 мл тетрагидрофурана, 5 мл диметилформамида, 2,08 мл триэтиламина и 3,0 г 2,4-дифтор-5-нитроацетофенона. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,53 (9H, c), 2,58 (3H, д, J= 4,3 Гц), 3,98 (2H, д, J=4,9 Гц), 6,34 (1H, д, J=12,9 Гц), 8,90 (1H, д, J=8,2 Гц), 10,7 (1H, шир.с.).

2) 3,80 г (87%) трет-бутилового эфира N-[4-ацетил-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина получали с использованием 3,77 г (12,1 ммоль) трет-бутилового эфира N-(4-ацетил-5-фтор-2-нитрофенил) глицина, 3,28 г имидазола и 15 мл диметилформамида. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,53 (9H, c), 2,14 (3H, c), 4,02 (2H, д, J=5,1 Гц), 6,57 (1H, c), 7,09 (1H, c), 7,25 (1H, c), 7,63 (1H, c), 8,74 (1H, c), 8,76 (1H, шир.с.).

3) В данной стадии использовали трет-бутиловый эфир N-[4-ацетил-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина (3,63 г), 120 мл тетрагидрофурана и 360 мг 10% палладия-на-угле, и проводили реакцию восстановления. После этого получали 1,32 г (37%) 2-[6-ацетил-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты-1H<sub>2</sub>O с использованием 7,1 мл триэтиламина и 6,89 г этилхлорглюксилата.

Т.пл.: 225-226°C (с разлож.). ЯМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 2,40 (3H, c), 4,90 (2H, c), 7,73 (1H, c), 7,81 (1H, c), 7,84 (1H, c), 7,99 (1H, c), 9,16 (1H, c), 12,70 (1H, c), 12,9-14,3 (1H, шир.с.).

Пример 11

1) 2,27 г (28%) 2-(4-трет-бутоксикарбонилметиламино-2-фтор-5-нитрофенокси) ацетата получали с использованием 5,60 г (21,4 ммоль) этил-2-(2,4-дифтор-5-нитрофенокси) ацетата, 3,59 г гидрохлорида трет-бутилового эфира глицина, 40 мл тетрагидрофурана, 10 мл диметилформамида, и 3 мл триэтиламина. ЯМР-спектр (GDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,31 (3H, т, J=6,8 Гц), 1,52 (9H, c), 3,94 (2H, д, J=4,5 Гц), 4,28 (2H, кв, J=6,8 Гц), 4,64 (2H, c), 6,45 (1H, д, J=12,7 Гц), 7,83 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,42 (1H, c.-2). 1,88 г (78% этил-[4-трет-бутоксикарбонилметиламино-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси] ацетата получали с использованием 2,13 г (5,73 ммоль) 2-(4-трет-бутоксикарбонилметиламино-2-фтор-5-нитрофенокси) ацетата, 1,56 г имидазола, и 15 мл ДМФ.

ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,31 (3H, т, = 8,7 Гц), 1,52 (9H, c), 3,98 (2H, д, =5,4 Гц), 4,27 (2H, кв, =8,7 Гц), 4,66 (2H, c), 6,65 (1H, c), 7,20 (1H, c), 7,39 (1H, c), 7,39 (1H, c), 7,83 (1H, c), 8,01 (1H, c), 8,37 (1H, шир.с.).

3) В данной стадии использовали этил-2-[4-трет-бутоксикарбонилметил] амино-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси] ацетат (1,75 г 4,71 ммоль), 100 мл тетрагидрофурана и 0,3 г 10% палладия-на-угле, и проводили реакцию восстановления. 1,03 г (53%) 2-[6-карбоксиметокси-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты получали с использованием 3,3 г триэтиламина и 3,22 г этилхлорглюксилата.

Т.пл.: >300°C (с разлож.).

МС (m/z): 360 (M<sup>+</sup>).

ЯМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 4,81 (2H, c), 4,88 (2H, c), 7,09 (1H, c), 7,81 (1H, c), 7,89 (1H, c), 8,02 (1H, c), 9,45 (1H, c), 12,40 (1H, c), 12,5-14,2 (1H, шир.с.).

Пример 12

1) 6,41 г (87%) трет-бутилового эфира N-(4-этокси-карбонил-5-фтор-2-нитрофенил) глицина получали с использованием 3,63 г гидрохлорида трет-бутилового эфира глицина, 25 мл тетрагидрофурана, 3,03 г триэтиламина, 5 мл диметил-формамида и 5,0 г (21,6 ммоль) этил-2,4-дифтор-5-нитробензоата.

ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,39 (3H, т, G=8,3 Гц), 1,53 (9H, c), 3,98 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,37 (2H, кв, J =8,3 Гц), 6,36 (1H, д, J=12,7 Гц), 8,74 (1H, шир.с.), 8,88 (1H, д, J=8,7 Гц).

2) 7,01 г (97%) трет-бутилового эфира N-[4-этоксикар-бонил-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина получали с использованием 6,35 г (18,5 ммоль) трет-бутилового эфира N-(4-этоксикарбонил-5-фтор-2-нитрофенил) глицина, 5,05 г имидазола, и 20 мл ДМФ.

ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,18 (3H, т, T =7,3 Гц), 1,52 (9H, c), 4,01 (2H, д, J = 5,4 Гц), 4,19 (2H, кв, J=7,3 Гц), 6,58 (1H, c), 7,07 (1H, c) 7,19 (1H, c), 7,60 (1H, c), 8,75 (1H, шир.с.), 8,96 (1H, c).

3) Смесь, содержащую 6,84 г (17,5 миллимоль) трет-бутилового эфира N-[4-этоксикарбонил-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина, 150 мл тетрагидрофурана и 0,5 г 10% палладия-на-угле,

перемешивали при нормальном давлении и при комнатной температуре в атмосфере водорода. После завершения реакции катализатор удаляли путем фильтрации. К этому фильтрату добавляли 12,3 мл триэтиламина. К полученной смеси при перемешивании и при охлаждении льдом по капле добавляли смесь 11,96 г этилхлорглюксилата и 20 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение двух часов. Осажденные таким образом кристаллы удаляли путем фильтрации, и этот фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 100 мл этанола, и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение трех часов. После охлаждения осажденные кристаллы собирали путем фильтрации, последовательно промывали этанолом и диэтиловым эфиром, а затем осушали при пониженном давлении. К полученному соединению добавляли 30 мл трифторуксусной кислоты, и эту смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 10 н водный раствор гидроксида натрия и 1 н водный раствор гидроксида натрия для доведения pH до значения 9-10, а затем перемешивали в течение ночи. Для доведения pH до 2-3, к реакционной смеси добавляли концентрированную соляную кислоту и 1 н водный раствор соляной кислоты. Осажденные кристаллы собирали путем фильтрации. Полученное соединение перекристаллизовывали из 1 н водного раствора соляной кислоты, в результате чего получали 3,65 г (63%) 2-[6-карбокси-2,3-диоксо-7-(1Н-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты · 0,15 HCl · 1,5 H<sub>2</sub>O.

Т.пл.: >300°C. МС (m/z): 330 (M<sup>+</sup>).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 4,92 (2H, c), 7,18 (1H, c), 7,43 (1H, c), 7,56 (1H, c), 7,83 (1H, c), 8,08 (1H, c), 12,48 (1H, c).

#### Пример 13

1) К смеси, содержащей 6,86 г 2,4-дифтор-5-нитро-бензонитрила, 22,67 г триэтиламина, 40 мл ДМФ, и 40 мл тетрагидрофурана, при охлаждении льдом добавляли 5,20 г гидрохлорида этилового эфира глицина, и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли воду, и полученный продукт экстрагировали хлороформом. Экстракт последовательно промывали водой и соевым раствором, осушали безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на колонках с силикагелем (элюент: гексан/этилацетат = 80:20), в результате чего получали 4,85 г (49%) этилового эфира N-(4-циано-5-фтор-2-нитрофенил)глицина. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,22-1,48 (3H, м), 4,08 (2H, д, J = 5,3 Гц), 4,19-4,50 (2H, м), 6,46 (1H, д, J = 11,3 Гц), 8,57 (1H, д, J = 6,7 Гц), 8,80-9,05 (1H, шир.).

2) Смесь, содержащую 2,50 г этилового эфира N-(4-циано-5-фтор-2-нитрофенил) глицина, 0,67 г имидазола, 7,40 г пиридина и 40 мл ДМСО перемешивали в течение четырех часов при температуре 80°C. После добавления воды реакционный продукт экстрагировали хлороформом. Экстракт последовательно промывали водой и соевым раствором, а затем осушали безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ: метанол = 95:5), в результате чего получали 2,82 г (92%) этилового эфира N-[4-циано-5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина. ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,15-1,26 (3H, м), 4,10-4,21 (2H, м), 4,45 (2H, д, J = 5,5 Гц), 7,15-7,22 (2H, м), 7,68-7,73 (1H, м), 8,17 (1H, c), 8,75 (1H, c), 8,85-8,94 (1H, м).

3) Смесь, содержащую 2,00 г этилового эфира N-[4-циано-5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина, 40 мл тетрагидрофурана, 8 мл метанола и 200 мг 10% палладия-на-угле, перемешивали в атмосфере водорода для восстановления нитро-группы. После фильтрации реакционной смеси фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Затем к остатку добавляли 50 мл хлороформа и 4,43 мл триэтиламина, в полученную смесь, при охлаждении льдом, по капле вводили 1,69 мл этилхлорглюксилата. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 часов реакционную смесь разводили хлороформом. Разведенную смесь промывали соевым раствором, осушали безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 60 мл этанола и 0,5 мл концентрированной соляной кислоты, и эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения образовавшиеся кристаллы собирали путем фильтрации и осушали при пониженном давлении, в результате чего получали 1,07 г (50%) этил-2-иб-циано-2,3-диоксо-7-(1Н-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата. ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,15-1,25 (3H, м), 4,10-4,20 (2H, м), 4,99 (2H, c), 7,84 (1H, c), 7,90 (1H, c), 8,04 (1H, c), 8,16 (1H, c), 9,47 (1H, c), 12,83 (1H, c).

4) К 6 мл 1 н водного раствора гидроксида натрия добавляли 672 мг этил 2-[6-циано-2,3-диоксо-7-(1Н-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата при комнатной температуре, и эту смесь перемешивали один час для гидролиза сложного эфира. Реакционную смесь доводили до pH 1 путем добавления 1 н соляной кислоты. Осажденные таким образом кристаллы собирали путем фильтрации, промывали водой, и осушали при пониженном давлении, в результате чего получали 417 мг (62%) 2-[6-циано-2,3-диоксо-7-(1Н-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты · 1,7 H<sub>2</sub>O.

Т.шт.: 283-285°C (с разлож.).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 4,95 (2H, c), 7,17 (1H, c), 7,62 (2H, c), 7,74 (1H, c), 8,06 (1H, c), 12,54 (1H, c), 13,2-13,4 (1H, шир.).  
Соединения Примеров 14-20 получали способом, описанным в Примере 13.

Пример 14

1) 2,70 г (61%) этилового эфира N-(5-фтор-4-метил-2-нитрофенил) глицина получали с использованием 3,00 г 2, 4-дифтор-5-нитротолуола, 8,77 г триэтиламина, 40 мл диметил-формамида, 40 мл тетрагидрофурана, и 2,42 г гидрохлорида этилового эфира глицина. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,29-1,36 (3H, м), 2,20 (3H, c), 4,03 (2H, д, J = 5,5 Гц), 4,24-4,34 (2H, м), 6,32 (1H, д, J=11,6 Гц), 8,10 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,39 (1H, шир.).

2) 470 мг (39%) этилового эфира N-[5-(1H-имидазол-1-ил)-4-метил-2-нитрофенил] глицина получали с использованием 1,00 г этилового эфира N-(5-фтор-4-метил-2-нитрофенил)-глицина, 266 мг имидазола и 10 мл пиридина.

ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,26-1,36 (3H, м), 2,15 (3H, c), 4,05 (2H, д, J=5,5 Гц), 4,23-4,33 (2H, м), 6,55 (1H, c), 7,09 (1H, c), 7,24 (1H, c), 7,63 (1H, c), 8,20 (1H, c), 8,32 (1H, шир.).

3) 221 мг (44%) этил-2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-метил-1,2,3, 4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата получали с использованием 467 мг этилового эфира N-[5-(1H-имидазол-1-ил)-4-метил-2-нитрофенил] глицина. ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,21 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,17 (3H, c), 4,10-4,19 (2H, м), 7,25 (1H, c), 7,70 (1H, c), 7,89 (1H, c), 7,98 (1H, c), 12,45 (1H, c).

4) 180 мг (79%) 22,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты 1 HCl, 0,4 H<sub>2</sub>O получали с использованием 218 мг этил-22,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-метил-1,2,3, 4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата.

Т.пл.: >300°C.

МС (m/z): 301 (M<sup>+</sup> + 1).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 2,11 (3H, c), 4,83 (2H, c), 7,25 (1H, c), 7,72 (1H, c), 7,90 (1H, c), 7,99 (1H, c), 9,34 (1H, c), 12,46 (1H, c), 13,1-13,3 (1H, шир.).

Пример 15

1) 0,59 г (20%) этилового эфира N-(4,5-дифтор-2-нитрофенил) глицина получали с использованием 2,00 г 2,4,5-трифторнитробензола, 3,43 г триэтиламина, 25 мл ДМФ, 25 мл ТГФ, и 1,58 г гидрохлорида этилового эфира глицина. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,20-1,45 (3H, м), 4,03 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,15-4,47 (2H, м), 6,48 (1H, дд, J=12,2 и 6,6 Гц), 8,10 (1H, дд, T=10,6 и 8,4 Гц), 8,3-8,6 (1H, шир.).

2) 0,41 г (59%) этилового эфира N-[4-фтор-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина получали с использованием 0,59 г этилового эфира N-(4,5-дифтор-2-нитрофенил) глицина, 155 мг имидазола, 1,80 г пиридина и 10 мл DMCO. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,20-1,46 (3H, м), 4,03-4,48 (4H, м), 6,66 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,20-7,40 (2H, м), 7,90 (1H, шир.), 8,10-8,60 (2H, м).

3) 154 мг (35%) этил-2-[2,3-диоксо-6-фтор-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата получали с использованием 406 мг этилового эфира N-[4-фтор-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина. ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,16-1,29 (3H, м), 4,12-4,22 (2H, м), 4,98 (2H, c), 7,33 (1H, д, J=10,8 Гц), 7,81-7,96 (2H, м), 8,06 (1H, c), 9,36 (1H, c), 12,58 (1H, c).

4) 90 мг (61%) 22,3-диоксо-6-фтор-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты 1 H<sub>2</sub>O получали с использованием 152 мг этил-2-[2,3-диоксо-6-фтор-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата.

Т.пл.: >300°C.

МС (m/z): 305 (M<sup>+</sup> + 1).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 4,93 (2H, c), 7,13 (1H, c), 7,21 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,55 (1H, c), 7,65 (1H, д, J=6,7 Гц), 8,01 (1H, c), 12,36 (1H, c), 13,0-13,2 (1H, шир.).

Пример 16

1) 0,66 г (7%) этилового эфира N-(4-хлор-5-фтор-2-нитрофенил) глицина получали с использованием 6,32 г 5-хлор-2,4-дифторнитробензола, 9,91 г триэтиламина, 60 мл ДМФ, и 60 мл тетрагидрофурана, и 4,56 г гидрохлорида этилового эфира глицина. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,16-1,47 (3H, м), 4,04 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,16-4,45 (2H, м), 6,47 (1H, д, J=11,1 Гц), 8,25-8,67 (2H, м).

2) 0,44 г (57%) этилового эфира N-[4-хлор-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина получали с использованием 0,66 г этилового эфира N-(4-хлор-5-фтор-2-нитрофенил) глицина, 162 мг имидазола и 4 мл пиридина. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,16-1,44 (3H, м), 4,07 (2H, д, T=5,2 Гц), 4,16-4,48 (2H, м), 6,65 (1H, c), 7,15-7,37 (2H, м), 7,76 (1H,

с), 8,35-8,63 (2H, м).

3) 235 мг (50%) этилового эфира N-[4-хлор-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата получали с использованием 442 мг этилового эфира N-[4-хлор-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина. ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,17-1,24 (3H, м), 4,12-4,20 (2H, м), 4,93 (2H, с), 7,48 (1H, с), 7,81 (1H, с), 7,91-7,98 (2H, м), 9,23 (1H, с), 12,54 (1H, с).

4) 163 мг (79%) 2-[6-хлор-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3, 4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты · 0,7 H<sub>2</sub>O получали с использованием 225 мг этил-2-[6-хлор-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата.

Т.пл.: 295-298°C.

МС (m/z): 321 (M<sup>+</sup> + 1).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 4,90 (2H, с), 7,15 (1H, с), 7,37-7,47 (2H, м), 7,67 (1H, с), 7,92 (1H, с), 12,40 (1H, с).

#### Пример 17

1) 10,5 г (60%) этилового эфира N-(4-бром-5-фтор-2-нитрофенил)глицина получали с использованием 7,61 г (54,5 ммоль) гидрохлорида этилового эфира глицина, 15 мл тетрагидрофурана, 7,64 мл триэтиламина, 10 мл ДМФ и 11,8 г (49,6 миллимоль) 5-бром-2,4-дифторнитробензола. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,33 (3H, т, J=7,4 Гц), 4,04 (2H, д, J= 4,9 Гц), 4,30 (2H, кв, J= 7,4 Гц), 6,46 (1H, д, T= 10,9 Гц), 8,44 (1H, д, J= 7,3 Гц), 8,49 (1H, шир. с.).

2) 3,50 г (90%) этилового эфира N-[4-бром-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина получали с использованием 3,36 г (10,5 миллимоль) этилового эфира N-(4-бром-5-фтор-2-нитрофенил) глицина, 2,86 г имидазола и 20 мл диметил-формамида. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,32 (3H, т, J=7,4 Гц), 4,05 (2H, дд, J=5,2, 14,9 Гц), 4,29 (2H, кв, J=7,4 Гц), 6,64 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,19 (1H, с), 7,23 (1H, с), 7,72 (1H, с), 7,72 (1H, с), 8,45 (1H, шир.с.), 8,57 (1H, с).

3) Смесь, содержащую 3,24 г (8,78 ммоль) этилового эфира N-[4-бром-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина, 70 мл тетрагидрофурана, 50 мл метанола, и приблизительно 0,5 г никелевого катализатора Ренея, перемешивали при комнатной температуре и нормальном давлении в атмосфере водорода. После завершения реакции катализатор удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 100 мл хлороформа и 3,1 мл триэтиламина. К полученной смеси при охлаждении льдом и при перемешивании по капле добавляли смесь 3,02 г этилхлоргли-оксилата и 20 мл хлороформа. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разводили 150 миллилитрами хлороформа, последовательно промывали водой, 5% водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, а затем осушали безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. После добавления 100 мл этанола и 1,5 мл концентрированной соляной кислоты смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов.

После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К этой смеси добавляли 15 мл 1 н водного раствора гидроксида натрия, а затем перемешивали в течение двух часов. Реакционную смесь доводили до pH = 2-3 путем добавления 1 н водного раствора соляной кислоты, и осажденное таким образом соединение собирали путем фильтрации. Полученное соединение перекристаллизовывали из 1 н водного раствора соляной кислоты, в результате чего получали 2,02 г (55%) 2-[6-бром-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-1, 2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты · 1 HCl · 0,8 H<sub>2</sub>O.

Т.пл.: 283°C (с разлож.).

МС (m/z): 365, 367 (M\*).

ЯМР-спектр DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 4,84 (2H, с), 7,75 (1H, с), 7,93 (1H, с), 8,02 (1H, с), 8,03 (1H, с), 9,48 (1H, с), 12,75 (1H, с). 12,6-14,0 (1H, шир.).

#### Пример 18

1) 0,52 г (13%) этилового эфира N-(5-фтор-4-метокси-2-нитрофенил) глицина получали с использованием 2,78 г 2,4-дифтор-5-нитрофенилметилового эфира, 4,45 г триэтиламина, 30 мл ДМФ, 30 мл ТГФ, и 2,05 г этилового эфира глицина. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,19-1,45 (3H, м), 3,80-4,46 (7H, м), 6,45 (1H, д, J= 13,1 Гц), 7,81 (1H, д, J= 8,8 Гц), 8,3-8,6 (1H, шир.).

2) 200 мг (41%) этилового эфира N-[5-(1H-имидазол-1-ил)-4-метокси-2-нитрофенил] глицина получали с использованием 420 мг этилового эфира N-(5-фтор-4-метокси-2-нитро-фенил) глицина, 420 мг имидазола, и 2,5 мл диметилформамида ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,27-1,37 (3H, м), 3,88 (3H, с), 4,09 (2H, д, J= 5,5 Гц), 4,25-4,34 (2H, м), 6,64 (1H, с), 7,20 (1H, с), 7,27 (1H, с), 7,85-7,94 (2H, м), 8,32-8,40 (1H, м).

3) 46 мг (22%) этил-2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата получали с использованием 196 мг этилового эфира N-[5-(1H-имидазол-1-ил)-4-метокси-2-нитрофенил] глицина. ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,17-1,25 (3H, м), 3,85 (3H, с), 4,11-4,20 (2H, м), 4,94 (2H, с), 7,09 (1H, с), 7,75 (1H, с), 7,79 (1H, с),

7,92 (1H, c), 9,24 (1H, c), 12,37 (1H, c).

4) 33 мг (7,5%) 2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты 0,1 HCl 1,5 H<sub>2</sub>O получали с использованием 44 мг этил-2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-метокси-1,2,3,4-тетра-гидрохиноксалин-1-ил] ацетата.

Т.пл.: >300°C.

МС (m/z): 317 (M<sup>+</sup> + 1).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 3,81 (3H, c), 4,91 (2H, c), 7,02 (1H, c), 7,12 (1H, c), 7,43-7,51 (2H, м), 7,99 (1H, c), 12,23 (1H, c), 13,0-13,3 (1H, шир.).

#### Пример 19

1) 454 мг (8%) этилового эфира N-(4-бензилокси-5-фтор-2-нитрофенил) глицина получали с использованием 4,41 г бензил-2,4-дифтор-5-нитрофенилового эфира, 5,05 г триэтиламина, 30 мл ДМФ, 30 мл ТГФ, и 2,32 г гидрохлорида этилового эфира глицина. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,32 (3H, т, J=7,3 Гц), 4,03 (2H, д, J=5,5 Гц), 4,25-4,33 (2H, м), 5,09 (2H, c), 6,44 (1H, д, J=12,2 Гц), 7,30-7,48 (5H, м), 7,99 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,40 (1H, шир.).

2) 331 мг (65%) этилового эфира N-[4-бензилокси-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина получали с использованием 448 мг этилового эфира N-(4-бензилокси-5-фтор-2-нитрофенил) глицина, 350 мг имидазола и 2 мл ДМФ. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,32 (3H, т, J=7,3 Гц), 4,08 (2H, д, J=5,5 Гц), 4,25-4,34 (2H, м), 5,09 (2H, c), 6,63 (1H, c), 7,20 (1H, c), 7,25-7,40 (6H, м), 7,92 (1H, c), 8,00 (1H, c), 8,31-8,37 (1H, м).

3) 70 мг (66%) этил-2-[6-бензилокси-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата получали с использованием 100 мг этилового эфира N-[4-бензилокси-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина. ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,08-1,33 (3H, м), 4,16 (2H, кв, J=7,3 Гц), 4,95 (2H, c), 5,19 (2H, c), 7,15-7,52 (6H, м), 7,75-7,92 (2H, м), 7,94-8,08 (1H, м), 9,36-9,48 (1H, м), 12,47 (1H, c).

4) 86 мг (62%) 2-[6-бензилокси-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3, 4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты 0,5 HCl 1,4 H<sub>2</sub>O получали с использованием 134 мг этил-2-[6-бензилокси-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата.

Т.пл.: 275°C (с разлож.).

МС (m/z): 393 (M<sup>+</sup> + 1).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub> —, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 4,88 (2H, c), 5,17 (2H, c), 7,13 (1H, c), 7,30-7,48 (6H, м), 7,64 (1H, c), 7,74 (1H, c), 8,66 (1H, c), 12,32 (1H, c).

#### Пример 20

1) 2,44 г (99%) этилового эфира N-(5-фтор-4-метилсульфонил-2-нитрофенил) глицина получали с использованием 1,82 г 2,4-дифтор-5-нитрофенил метилсульфона, 0,78 г триэтиламина, 4 мл ДМФ, 8 мл ТГФ и 1,07 г гидрохлорида этилового эфира глицина. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,15-1,55 (3H, м), 3,19 (3H, c), 3,93-4,50 (4H, м), 6,49 (1H, д, J=12,0 Гц), 8,76-9,07 (2H, м).

2) 0,35 г (67%) этилового эфира N-[5-(1H-имидазол-1-ил)-4-метилсульфонил-2-нитрофенил] глицина получали с использованием 1,00 г этилового эфира N-(5-фтор-4-метилсульфонил-2-нитрофенил) глицина, 0,85 г имидазола и 5 мл диметил-формамида. ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,08-1,32 (3H, м), 2,86 (3H, c), 4,16 (2H, кв, J=7,3 Гц), 4,41 (2H, д, J=6,0 Гц), 7,09-7,23 (2H, м), 7,43-7,51 (1H, м), 7,83-7,90 (1H, м), 8,72 (1H, c), 8,80-9,03 (1H, м).

3) 265 мг (72%) этил-2[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-метилсульфонил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил]-ацетата получали с использованием 345 мг этилового эфира N-[5-(1H-имидазол-1-ил)-4-метилсульфонил-2-нитрофенил] глицина.

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,16-1,25 (3H, м), 3,18 (3H, c), 4,12-4,20 (2H, м), 4,95 (2H, c), 7,83 (1H, c), 7,94-8,06 (3H, м), 9,37 (1H, c), 12,75 (1H, c).

4) 106 мг (68%) 2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)—6-метилсульфонил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты 0,6 HCl 1,2 H<sub>2</sub>O получали с использованием 150 мг этил-2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-метилсульфонил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата.

Т.пл.: >300°C.

МС (m/z): 365 (M<sup>+</sup> + 1). ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 3,06 (3H, c), 4,88 (2H, c), 7,59 (1H, c), 7,82 (1H, c), 7,88-7,98 (2H, м), 8,84 (1H, c), 12,68 (1H, c), 13,1-13,5 (1H, шир.).

#### Пример 21

Смесь, содержащую 1,63 г этил-2-[2,3-диоксо-7-фтор-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата, 4 мл 50% водного раствора диметиламина, и 10 мл диметилформамида, нагревали и

перемешивали в масляной бане (100 С), в атмосфере аргона в течение 5 часов. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 15 мл 1 н водного раствора гидроксида натрия, а затем перемешивали в течение 3 часов при температуре 30°С. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до половины первоначального объема, а затем добавляли 3 н соляную кислоту для доведения рН этой реакционной смеси до значения 5-6. Осажденные таким образом кристаллы собирали путем фильтрации, промывали 1 н соляной кислотой и осушали при пониженном давлении. Полученные неочищенные кристаллы перекристаллизовывали из 1 н соляной кислоты, в результате чего получали 742 мг (45%) 2-[7-диметиламино-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты, 0,5 Н<sub>2</sub>О.

Т.пл.: >300°С.

МС (m/z): 309 (M<sup>+</sup> + 1).

ЯМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 2,82 (6H, c), 4,97 (2H, c), 6,83 (1H, c), 7,45 (1H, c), 12,17 (1H, шир. с.).

#### Пример 22

Смесь, содержащую 2,94 г этил-2-[7-фтор-2,3-диоксо-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалик-1-ил] ацетата, 1,36 г имидазола и 20 мл диметилформамида, перемешивали при нагревании при температуре 120°С в течение 3 часов. После охлаждения реакционную смесь выливали в ледяную воду. Осажденные таким образом кристаллы собирали путем фильтрации, промывали водой и осушали при пониженном давлении, в результате чего получали 3,45 г (99%) этил-2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил]-ацетата. 0,65 Н<sub>2</sub>О.

Т. пл. 159-160°С (с разлож.).

МС (m/z): 359 (M<sup>+</sup>).

ЯМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,21 (3H, т, J = 7,1 Гц), 4,16 (2H, kb, J = 7,1 Гц), 5,03 (2H, c), 7,09 (1H, c), 7,39 (1H, c), 7,75 (1H, c), 7,87 (1H, c), 8,00 (1H, c), 12,60 (1H, шир. с.).

#### Пример 23

1) Смесь, содержащую 5,85 г (20 миллимоль) этил-2-[5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] ацетата, 250 мл тетрагидрофурана и 1,5 г 10% палладия-на-угле, перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода. После восстановления нитро-группы катализатор удаляли путем фильтрации. К этому фильтрату добавляли 11,3 мл триэтиламина. К полученной смеси при охлаждении льдом и при перемешивании по капле добавляли смесь 11 г этилхлорглиоксилата и 30 мл тетрагидрофурана. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Нерастворившееся вещество удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 150 мл этанола, и эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение пяти часов в атмосфере аргона. После охлаждения образовавшийся осадок собирали путем фильтрации, промывали этанолом, и осушали при пониженном давлении, в результате чего получали 3,94 г (60%) этил-2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата.

МС (m/z): 314 (M<sup>+</sup>).

ЯМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,22 (3H, т, J = 7,0 Гц), 4,18 (2H, кв, J = 7,0 Гц), 5,06 (2H, c), 7,41 (1H, д, J = 8,6 Гц), 7,60 (1H, дд, J = 2,5, 8,6 Гц), 7,65 (1H, c), 7,77 (1H, д, J = 25 Гц), 8,13 (1H, c), 9,24 (1H, c), 12,47 (1H, c).

2) При температуре, равной 0°С или ниже 0°С, 3,63 г этил-2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата при перемешивании растворяли в 15 мл дымящей азотной кислоты. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение одного часа, и выливали в ледяную воду, после чего доводили до рН 2,0 путем добавления водного раствора гидроксида натрия. Полученное нерастворившееся вещество удаляли путем фильтрования. К этому фильтрату добавляли водный раствор гидроксида натрия для доведения рН полученной жидкости до значения, равного около 6,5. Полученное нерастворившееся вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и осушали при пониженном давлении, в результате чего получали 1,07 г (26%; чистота: около 95% (ВРЖХ-анализ)) этил-2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата.

3) Смесь, содержащую 2,12 г этил-2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] ацетата и 13 мл 1 н водного раствора гидроксида натрия, перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона. После завершения реакции реакционную смесь доводили до рН 3,0 путем добавления 0,5 мл концентрированной соляной кислоты и соответствующего количества 1 н соляной кислоты. Осажденные таким образом кристаллы собирали путем фильтрации, промывали 1 н соляной кислотой и осушали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение в виде кристаллов перекристаллизовывали из 1 н соляной кислоты, в результате чего получали 1,90 г (84%) 2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты 1HCL·1H<sub>2</sub>O.

Т.пл.: 248-250°С (с разлож.).

МС (m/z): 331 (M<sup>+</sup>).

ЯМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 4,90 (2H, c), 7,89 (1H, c), 8,03 (1H, c), 8,09 (1H, c), 8,33 (1H, c), 9,48 (1H, c), 12,96 (1H, c).

#### Пример 24

К 66 мл 1 н водного раствора гидроксида натрия при охлаждении льдом постепенно добавляли 8,5 г соединения Примера 23 для его растворения. К полученному раствору при охлаждении льдом постепенно добавляли 44 мл 1 н водного раствора соляной кислоты.

Осажденные кристаллы собирали путем фильтрации и сушили, в результате чего получали 6,8 г 2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты в виде кристаллов.

Элементный анализ для  $C_{13}H_9N_5O_6 \cdot 0,2 H_2O$  (%):

Вычислено: C 46,63; H 2,83; M 20,92;

Найдено: C 46,51; H 2,91; N 21,00.

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 4,95 (2H, c), 7,10 (1H, c), 7,40 (1H, c), 7,73 (1H, c), 7,88 (1H, c), 8,00 (1H, c), 12,58 (1H, c), 13,4 (1H, шир.с.).

#### Пример 25

1) К смеси, содержащей 5,06 г (32,9 миллимоль) 2,4-дифторнитробензола, 5,24 г гидрохлорида 5-аминовалериановой кислоты и 20 мл тетрагидрофурана добавляли 9,24 мл три-этиламина, и эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. После охлаждения реакционную смесь разводили этилацетатом, и нерастворившееся вещество удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывали из этилацетата/этилового эфира, в результате чего получали 4,73 г (56%) 5-(3-фтор-6-нитрофенил)аминовалериановой кислоты.

МС (m/z): 256 (M<sup>+</sup>).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,78-1,83 (4H, м), 2,44-2,48 (2H, м), 3,29 (2H, кв, J=7,0 Гц), 3,34-3,39 (1H, м), 6,45-6,49 (1H, м), 8,16-8,23 (1H, м).

2) Смесь, содержащую 2,19 г (8,55 ммоль) 5-(3-фтор-6-нитрофенил)аминовалериановой кислоты, 100 мл 2-пропанола, и 5 мл 4 н соляной кислоты в диоксане, нагревали с обратным холодильником в течение двух часов. После охлаждения, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат = 9:1-6:1), в результате чего получали 2,55 г (стехиометрич., кол-во) изопропил-5-(3-фтор-6-нитрофенил)аминовалериата.

МС (m/z): 298 (M<sup>+</sup>). ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,24 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,76-2,82 (4H, м), 2,36 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,28 (2H, д, J=5,4 Гц), 5,03 (1H, кв, J=6,4 Гц), 6,33-6,39 (1H, м), 6,47 (1H, дд, J=2,5, 11,7 Гц), 8,17-8,23 (1H, м).

3) Смесь, содержащую 2,53 г (8,48 ммоль) изопропил-5-(3-фтор-6-нитрофенил)аминовалерата, 100 мл тетрагидрофурана, и 380 мг 10% палладия-на-угле, перемешивали при комнатной температуре и при нормальном давлении в атмосфере водорода в течение 5 часов. После завершения реакции катализатор удаляли путем фильтрации. К фильтрату добавляли 5,94 мл триэтиламина, и эту смесь перемешивали при охлаждении льдом в атмосфере аргона. К полученному раствору, при перемешивании, по капле добавляли смесь, состоящую из 5,49 г этилхлорглюксилата и 15 мл тетрагидрофурана. После перемешивания в течение одного часа, нерастворившееся вещество удаляли путем фильтрации, и этот фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 150 мл этанола, и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до 1/3 первоначального объема. К полученному остатку добавляли 100 мл этилового эфира. Осажденное таким образом нерастворившееся вещество собирали путем фильтрации и сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 2,17 г (19%) изопропил-5-[2,3-диоксо-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил]-валерата.

МС (m/z): 322 (M<sup>+</sup>). ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,16 (6H, д, J=6,1 Гц), 1,60-1,62 (4H, м), 2,32 (2H, т, J=6,7 Гц), 4,01-4,08 (2H, м), 4,87 (1H, кв, J=6,1 Гц), 7,01-7,05 (1H, м), 7,18 (1H, дд, J=5,5, 8,6 Гц), 7,32 (1H, дд, J=2,7, 11 Гц), 12,0 (1H, с).

4) В 10 мл концентрированной серной кислоты, охлажденной в бане из льда/метанола, при перемешивании растворяли 1,96 г (6,07 миллимоль) изопропил-5-[2,3-диоксо-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] валерата. К полученной смеси при температуре, равной -5 С или ниже, по капле добавляли 300 мкл дымящей азотной кислоты, а затем смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Осажденное таким образом нерастворившееся вещество собирали путем фильтрации, промывали водой, и сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 2,06 г (93%) изопропил-5-[2,3-диоксо-7-фтор-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] валерата. МС (m/z): 367 (M<sup>+</sup>). ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,16 (6H, д, J=6,3 Гц), 1,61-1,63 (4H, м), 2,30-2,32 (2H, м), 4,02-4,14 (2H, м), 4,88 (1H, кв, J=6,3 Гц), 7,66 (1H, д, J=13,7 Гц), 7,90 (1H, д, J=7,3 Гц), 12,2 (1H, с).

5) Смесь, содержащую 1,88 г (5,11 ммоль) изопропил-5-[2,3-диоксо-7-фтор-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] валерата, 765 мг имидазола, и 15 мл ДМФ, перемешивали при

нагревании в масляной бане (70°C) в течение десяти часов в потоке аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении до половины от первоначального объема. Полученный остаток выливали в ледяную воду. Осажденное нерастворившееся вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и осушали при пониженном давлении. Приблизительно к 2,01 г полученного соединения в потоке газа аргона добавляли 8 мл тетрагидрофурана и 20 мл 1 н водного раствора гидроксида натрия, и эту смесь перемешивали в течение 5 часов. Полученную реакционную смесь доводили до pH = 5-6 путем добавления водного раствора соляной кислоты. После осаждения нерастворившегося вещества реакционную смесь нагревали до получения гомогенного раствора, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывали из 10 мл воды, в результате чего получали 1,15 г 5-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] валериановой кислоты. 1HCL. 0,2 H<sub>2</sub>O (54%). Т. пл.: 236-237°C.

Элементный анализ для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> HCl 0,2H<sub>2</sub>O (%):

Вычислено: C 46,49; H 4,00; N 16,94; Cl 8,56

Найдено: C 46,34; H 3,95; N 16,88; Cl 8,69

#### Пример 26

9,64 г (86%) этил-6-(5-фтор-2-нитрофениламино) гексаноата получали способом, описанным в Примере 1-1, за исключением того, что использовали 7,38 г гидрохлорида этил-6-аминогексаноата, 100 мл тетрагидрофурана, 26,3 мл триэтиламина, 35 мл диметилформамида и 6,00 г 2,4-дифторнитробензола.

МС (m/z): 298 (M<sup>+</sup>).

ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,10-1,97 (9H, м), 2,34 (2H, т, J=6,5 Гц), 3,10-3,42 (2H, м), 4,14 (2H, кв, J =7,1 Гц), 6,22-6,62 (2H, м), 8,00-8,35 (2H, м).

2) 1,75 г (32%) этил-6-(2,3-диоксо-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил) гексаноата получали способом, описанным в Примере 1-2, за исключением того, что использовали 5,00 г этил-6-(5-фтор-2-нитрофениламино) гексаноата. МС (m/z): 323 (M<sup>+</sup> + 1).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 0,95-1,83 (9H, м), 2,10-2,45 (2H, м), 3,86-4,28 (4H, м), 6,90-7,46 (3H, м), 11,95-12,15 (1H, шир.)

3) 1,04 г (91%) этил-6-(2,3-диоксо-7-фтор-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил) гексаноата получали способом, описанным в Примере 1-(3), за исключением того, что использовали 1,00 г этил-6-(2,3-диоксо-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил) гексаноата.

МС(m/z): 368 (M<sup>+</sup> + 1).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 0,90-1,82 (9H, м), 2,02-2,50 (2H, м), 3,76-4,33 (4H, м), 7,66 (1H, д, J= 13,7 Гц), 7,90 (1H, д, J= 7,4 Гц), 12,13-12,40 (1H, шир.).

4) 318 мг (74%) 6-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3, 4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] гексановой кислоты. 0,9H<sub>2</sub>O получали способом, описанным в Примере 1-(4), за исключением того, что использовали 392 мг этил-6-(2,3-диоксо-7-фтор-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил) гексаноата, 160 мг имидазола и 2,5 мл ДМФ.

Т. пл.: 120-123°C.

Элементный анализ для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> 0,9 H<sub>2</sub>O (%):

Вычислено: C 50,60 H 4,70; N 17,35.

Найдено: C 50,63; H 4,38; N 17,32.

МС (m/z): 388 (M<sup>+</sup> + 1).

ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,20-1,32 (2H, м); 1,48-1,59 (2H, м), 1,77-1,89 (2H, м), 2,19 (2H, т, J= 7,3 Гц), 4,34 (2H, т, J= 7,3 Гц), 7,09 (1H, с), 7,43 (1H, с), 7,90 (1H, с), 8,11 (1H, с), 8,51 (1H, с), 8,66 (1H, с), 11,97 (1H, с).

#### Пример 27

К смеси, содержащей 0,19 мл 30%-ного водного раствора перекиси водорода и 1,2 мл 1 н водного раствора гидроксида натрия добавляли 150 мг 2-[6-циано-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты, и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь доводили до pH 1 путем добавления 1 н соляной кислоты. Осажденные таким образом кристаллы собирали путем фильтрации, промывали водой и осушали при пониженном давлении, в результате чего получали 138 мг (81%) 2-[6-карбамоил-2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусной кислоты. 1,4 H<sub>2</sub>O.

Т.пл.: >300°C.

Элементный анализ для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 1,4 H<sub>2</sub>O (%):

Вычислено: C 47,44; H 3,92; N 19,76

Найдено: C 47,36; H 3,82; N 19,88.

МС (m/z): 330 (M<sup>+</sup> + 1). ЯМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 4,94 (2H, с), 7,04 (1H, с), 7,26-7,34 (2H, м), 7,45 (1H, с), 7,51 (1H, с), 7,72-7,80 (2H, м), 12,39 (1H, с).

#### Пример 28

1) В 16 мл концентрированной серной кислоты растворяли 3,29 г (11,8 ммоль) этил-4-(2,4-дифторфенокси) бензоата при температуре, не превышающей 5 С. К полученной смеси при перемешивании добавляли 520 микролитров дымящей азотной кислоты при температуре -5 С или ниже, а затем эту смесь перемешивали в течение 30 минут при той же температуре. Полученную реакционную смесь выливали в ледяную воду, а нерастворившееся осажденное вещество собирали путем фильтрации. Полученное соединение растворяли в хлороформе. Затем раствор последовательно промывали водой и соевым раствором, осушали безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексангэтилацетат = 8:1), в результате чего получали 2,42 г (63%) этил-4-(2,4-дифтор-5-нитрофенокси)-бензоата. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,40 (3H, т, J=7,3 Гц), 4,38 (2H, кв, J=7,3 Гц), 7,02 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,21 (1H, т (дд), J=9,8 Гц), 7,91 (1H, т (дд), J=7,6 Гц), 8,08 (2H, д, J=9,2 Гц). МС (m/z): 323 (M<sup>+</sup>).

2) Смесь, содержащую 2,38 г (7,36 ммоль) этил-4-(2,4-дифтор-5-нитрофенокси) бензоата, 1,03 г гидрохлорида этилового эфира глицина, 30 мл тетрагидрофурана, 10 мл диметилформамида, и 2,06 мл триэтиламина, нагревали с обратным холодильником в течение 10 часов. После охлаждения реакционную смесь разводили этилацетатом. Нерастворившееся вещество удаляли путем фильтрации, а затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилацетате. Полученный раствор последовательно промывали водой и соевым раствором, а затем осушали безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/дихлорметан/этилацетат = 8:2:1), в результате чего получали 1,81 г этилового эфира N-4-[(4-этоксикарбонилфенокси)-5-фтор-2-нитрофенил] глицина. (61%).

МС (m/z): 406 (M<sup>+</sup>). ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,34 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,38 (3H, т, J=7,0 Гц), 4,09 (2H, д, J=2,9 Гц), 4,32 (2H, кв, J=7,3 Гц), 4,36 (2H, кв, J=7,0 Гц), 6,52 (2H, д, J=12,2 Гц), 6,95 (2H, д, J=9,1 Гц), 8,03 (2H, д, J=9,1 Гц), 8,11 (1H, д, J=11,6 Гц), 8,51 (1H, шир.с.).

3) Смесь, содержащую 1,78 г (4,39 ммоль) этилового эфира N-[4-(4-этоксикарбонилфенокси)-5-фтор-2-нитрофенил]-глицина, 896 мг имидазола и 20 мл ДМФ, перемешивали при нагревании в масляной бане (70°C) в течение 12 часов. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилацетате. Затем раствор последовательно промывали водой и соевым раствором, осушали безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на колонках с силикагелем (проявляющий растворитель: хлороформ + 0-1% метанол) и получали 1,49 г (75%) этилового эфира N-[4-(4-этоксикарбонилфенокси)-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина.

МС (m/z): 454 (M<sup>+</sup>).

ЯМР-спектр (DMF-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,34 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,37 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,14 (2H, д, J=4,9 Гц), 4,31 (2H, кв, J=7,3 Гц), 4,33 (2H, кв, J=7,2 Гц), 6,74 (1H, с), 6,88 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,10 (1H, с), 7,22 (1H, с), 7,83 (1H, с), 7,95 (2H, д, J=9,2 Гц), 8,11 (1H, с), 8,46-9,48 (1H, м).

4) Смесь, содержащую 1,46 г (3,19 ммоль) этилового эфира N-[4-(4-этоксикарбонилфенокси)-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитрофенил] глицина, 100 мл тетрагидрофурана, и 410 мг 10% палладия-на-угле, перемешивали при комнатной температуре и при нормальном давлении в атмосфере водорода в течение 6 часов. После завершения реакции катализатор удаляли путем фильтрации. К фильтрату добавляли 2,02 мл триэтиламина, и эту смесь охлаждали льдом в потоке газа аргона. К реакционной смеси при перемешивании по капле добавляли смесь 1,37 мл этилхлорглюксилата и 15 мл тетрагидрофурана. Полученную реакционную смесь перемешивали еще два часа. После удаления нерастворившегося вещества путем фильтрации, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 100 мл этанола, и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: хлороформ + 5-10% метанол), в результате чего получали 1,19 г (78%) этил-2-[2,3-диоксо-6-(4-этоксикарбонилфенокси)-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинокалин-1-ил] ацетата.

МС (m/z): 478 (M<sup>+</sup>).

ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 1,22 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,30 (3H, т, J=7,0 Гц), 4,18 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,28 (2H, кв, J=7,0 Гц), 5,04 (2H, с), 6,98 (1H, с), 7,04-7,08 (3H, м), 7,41 (1H, с), 7,71 (1H, с), 7,88 (1H, с), 7,90-7,93 (3H, м), 12,24 (1H, с).

#### Пример 29

1) В 20 мл диметилформамида растворяли 500 мг 7-фтор-1-гидрокси-6-нитро-2,3 (1H,4H)-хиноксалиндиона. К полученному раствору добавляли 83 мг гидроксида натрия, и смесь перемешивали в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли 218 мл этилбромацетата, а затем проводили реакцию в течение двух дней. Полученную реакционную смесь выливали в насыщенный водный

раствор хлорида аммония, а затем три раза экстрагировали хлороформом. Органический слой концентрировали, после чего концентрат перекристаллизовывали из 2-пропанола, в результате чего получали 481 мг этил-2-[(2,3-диоксо-7-фтор-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил) окси] ацетата.

МС (m/z): 328 ( $M^+ + 1$ ).

ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт-ТМС):

$\delta$ : 1,23 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,19 (2H, кв, J=7,2 Гц), 4,96 (2H, с), 7,73 (1H, д, J=12,4 Гц), 7,91 (1H, д, J=6,8 Гц).

2) Этил-2-[(2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил) окси] ацетат получали способом, описанным в Примере 4-(4), за исключением того, что использовали этил-2-[(2,3-диоксо-7-фтор-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил) окси] ацетат.

МС (m/z): 376 ( $M^+ + 1$ ).

ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт-ТМС):

$\delta$ : 1,16 (3H, т, J=5,2 Гц), 4,16 (2H, кв, J=5,2 Гц), 4,97 (2H, с), 7,05 (1H, с), 7,11 (1H, с), 7,45 (1H, с), 7,78 (1H, с), 7,95 (1H, с).

3) 2-[(2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил) окси] уксусной кислоты. 2  $H_2O$  получали способом, описанным в Примере 4-(5), за исключением того, что использовали этил-2-[(2,3-диоксо-7-фтор-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил) окси] ацетат.

Т.пл.: >300°C.

ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт-ТМС):

$\delta$ : 4,41 <2H, с), 7,08 (1H, с), 7,40 (1H, с), 7,88 (1H, с), 7,92 (1H, с), 8,30 (1H, с).

Пример 30

1) Этиловый эфир N-(6-хлор-3-нитропиридин-2-ил) глицина получали способом, описанным в Примере 1-(1), за исключением того, что использовали 2,6-дихлор-3-нитропиридин и гидрохлорид этилового эфира глицина.

МС (m/z): 260 ( $M^+ + 1$ ).

ЯМР-спектр ( $CDCl_3$ , внутренний стандарт-ТМС):

$\delta$ : 1,32 (3H, д, J=7,2 Гц), 4,28 (2H, кв, J=7,2 Гц), 4,36 (2H, д, J=5,2 Гц), 6,70 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,38 (1H, д, J=8,0 Гц).

2) Этиловый эфир N-(6-(1H-имидазол-1-ил)-3-нитропиридин-2-ил) глицина получали способом, описанным в Примере 28-(3), за исключением того, что использовали этиловый эфир N-(6-хлор-3-нитропиридин-2-ил) глицина.

МС (m/z): 292 ( $M^+ + 1$ ).

ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт-ТМС):

$\delta$ : 1,18 (3H, д, J=7,2 Гц), 4,14 (2H, кв, J=7,2 Гц), 4,32 (2H, д, J=5,2 Гц), 7,17 (1H, с), 7,23 (1H, д, J=9,2, 81 Гц), 7,94 (1H, с), 8,58 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=9,2 Гц).

3) Этил-2-(2,3-диоксо-6-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3- $\beta$ ] пиазин-4-ил) ацетат получали способом, описанным в Примере 1-(2), за исключением того, что использовали этиловый эфир N-(6-(1H-имидазол-1-ил)-3-нитропиридин-2-ил) глицина.

МС (m/z): 316 ( $M^+ + 1$ ).

ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт-ТМС):

$\delta$ : 1,19 (3H, д, J=6,0 Гц), 4,16 (2H, кв, J=6,0 Гц), 5,06 (2H, с), 7,14 (1H, с), 7,64 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,70 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,92 (1H, с), 8,53 (1H, с).

4) В 30 мл ацетонитрила растворяли 730 мг этил-2-(2,3-диоксо-6-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3- $\beta$ ] пиазин-4-ил) ацетата. При охлаждении в ледяной бане к смеси добавляли 615 мг тетрафторбората нитрония. После перемешивания в ледяной бане в течение 2 часов, реакционную смесь концентрировали. К этому концентрату добавляли 1 н водный раствор гидроксида калия, а затем смесь перемешивали в течение 2 часов. Полученную реакционную смесь нейтрализовали 1 н соляной кислотой, а затем очищали с помощью хроматографии на колонке с C18, в результате чего получали 364 мг аммоний 2-(2,3-диоксо-6-(1H-имидазол-1-ил)-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидропиридо [2,3- $\beta$ ] пиазин-4-ил)-ацетата. 1  $H_2O$

Т.пл.: 241-245°C.

ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт-ТМС):

$\delta$ : 4,58 (2H, с), 7,05 (1H, с), 7,45 (1H, с), 7,99 (1H, с), 8,12 (1H, с).

Пример 31

2-(2,3-Диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил) пропионовой кислоты 1 HCl 1  $H_2O$  получали способом, описанным в Примере 1, за исключением того, что использовали 2,4-дифторнитробензол и гидрохлорид этилового эфира аланина.

Т.пл.: 129-133°C.

ЯМР-спектр (ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт-ТМС):

$\delta$ : 2,50 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,24 (1H, кв, J=5,6 Гц), 6,89 (1H, с), 7,79 (1H, с), 7,88 (1H, с), 7,99 (1H, с), 8,36 (1H, с).

Пример 32

Этил-2-(2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил)-3-(4-нитрофенил) пропионат получали способом, описанным в Примере 1, за исключением того, что

использовали 2,4-дифторнитробензол и гидрохлорид этилового эфира фенилаланина.

МС (m/z): 495 ( $M^+ + 1$ ).

ЯМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС):

δ: 0,90-1,30 (3H, шир.), 3,15-3,12 (2H, шир.), 4,10-4,40 (1H, шир.), 4,58 (1H, шир.), 6,52 (1H, д, J=10,8 Гц), 7,36 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,48 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,71 (1H, с), 7,83 (1H, с), 7,96 (1H, с), 8,13 (2H, д, J=6,8 Гц).

Пример 33

Конечный побочный продукт Примера 23-2 перекристаллизовывали из 1 н водного раствора соляной кислоты, в результате чего получали 2-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусную кислоту·0,5 HCl·0,5 H<sub>2</sub>O.

Температура плавления: 268°C (с разлож.) (1 н HCl)

Элементный анализ для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>·0,5 HCl·0,5 H<sub>2</sub>O (%):

Вычислено: C 43,56; H 2,95; N 19,54; Cl 4,94

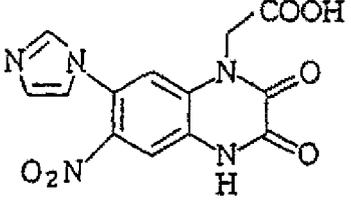
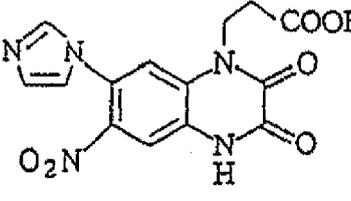
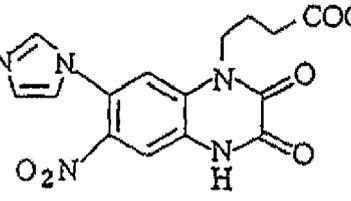
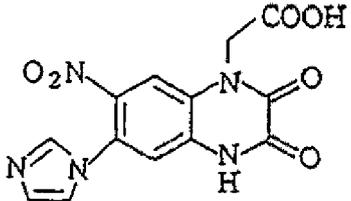
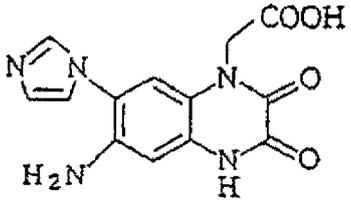
Найдено: C 43,81; H 2,88; N 19,57; Cl 5,17.

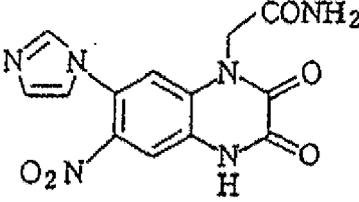
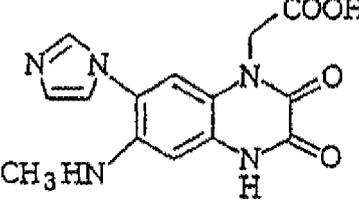
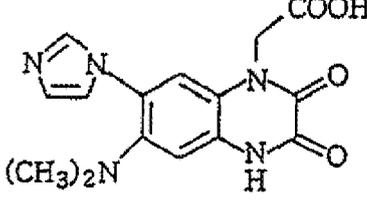
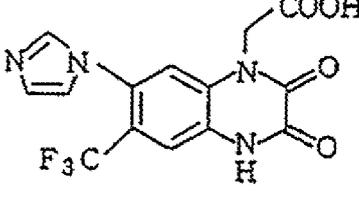
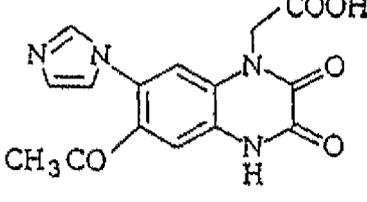
МС (m/z): 332 ( $M^+ + 1$ )

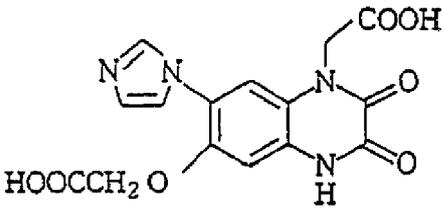
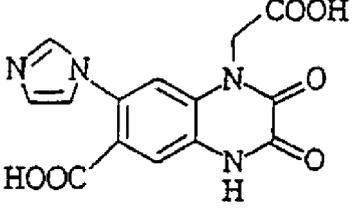
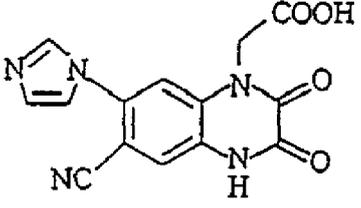
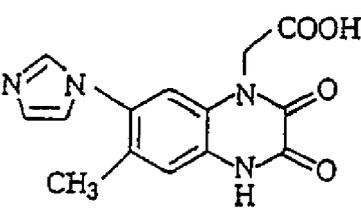
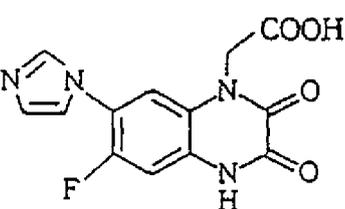
ЯМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС):

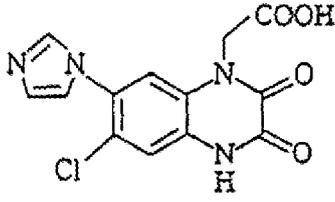
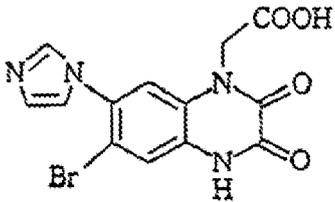
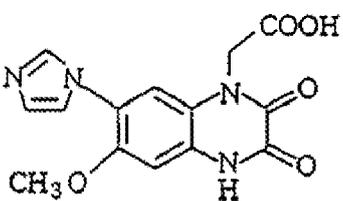
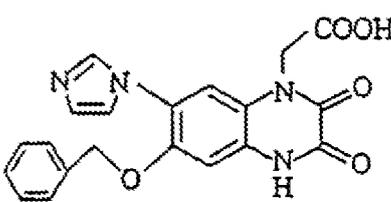
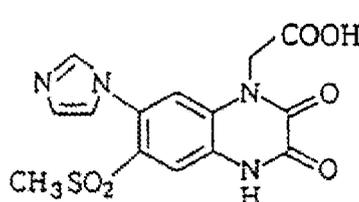
δ: 5,06 (1H, с), 7,58 (1H, с), 8,06 (1H, с), 8,20 (1H, с), 8,35(1H, с), 9,19 (1H, с).

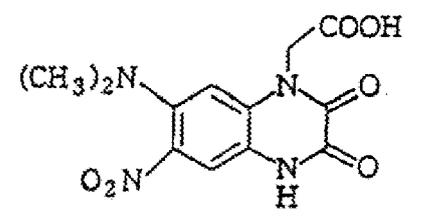
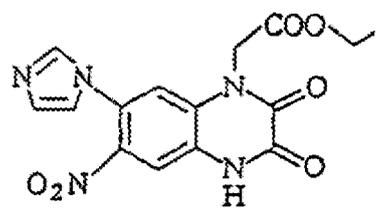
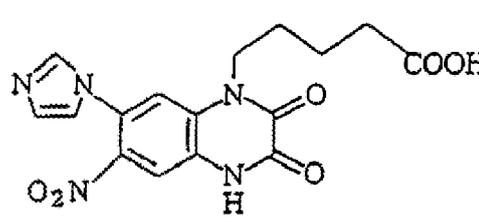
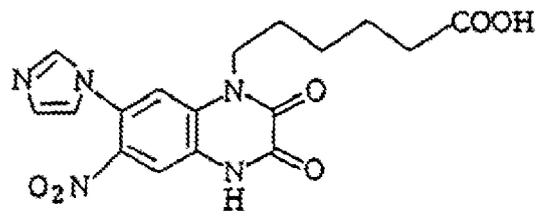
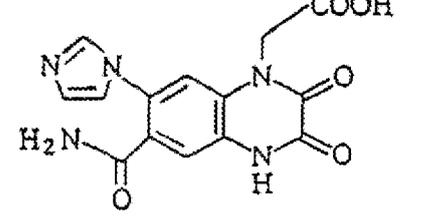
Химические структурные формулы каждого из соединений, полученных в Примерах, представлены в нижеследующих таблицах.

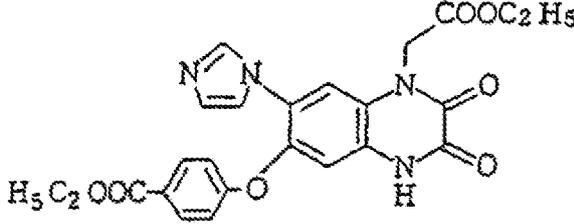
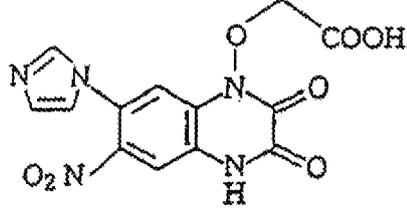
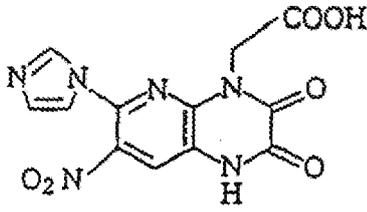
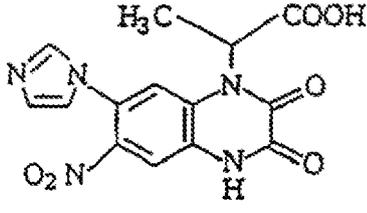
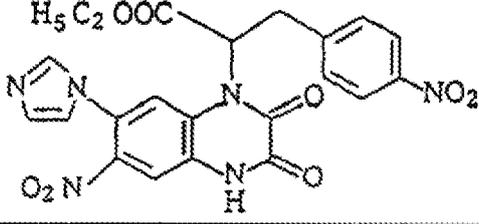
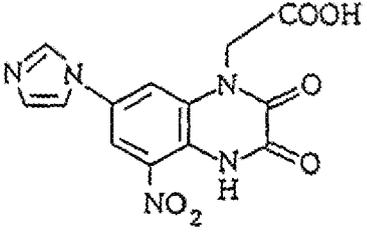
Пример	Химическая структурная формула
1 И 23 И 24	
2	
3	
4	
5	

Пример	Химическая структурная формула
6	
7	
8	
9	
10	

Пример	Химическая структурная формула
11	
12	
13	
14	
15	

Пример	Химическая структурная формула
16	 <chem>Cc1c(Cl)c2c(c1)nc3ccn3c2NC(=O)O</chem>
17	 <chem>Cc1c(Br)c2c(c1)nc3ccn3c2NC(=O)O</chem>
18	 <chem>Cc1c(OC)c2c(c1)nc3ccn3c2NC(=O)O</chem>
19	 <chem>Cc1c(Cc2ccccc2)cc2c(c1)nc3ccn3c2NC(=O)O</chem>
20	 <chem>Cc1c(S(=O)(=O)C)c2c(c1)nc3ccn3c2NC(=O)O</chem>

Пример	Химическая структурная формула
21	
22	
25	
26	
27	

Пример	Химическая структурная формула
28	
29	
30	
31	
32	
33	

Каждое из нижеприведенных соединений может быть получено способом, в основном, аналогичным способам получения, проиллюстрированным в настоящем описании или в Примерах, либо эти соединения могут быть получены способами, имеющими небольшие модификации, очевидные для каждого специалиста

- 1) 2-[2,3-диоксо-7-(4-карбоксифенокси)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусная кислота;
- 2) 2-[2,3-диоксо-7-(4-карбоксистбензилокси)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] уксусная кислота;
- 3) 5-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил]-2,2-диметилпентановая кислота;
- 4) Этил-5-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] валерат;
- 5) 5-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил] пентанамид;
- 6) 5-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил]-2,4-диметилпентановая кислота;
- 7) 5-[2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил]-4-фенилпентановая кислота.
- 8) 4-[(2,3-диоксо-7-(1H-имидазол-1-ил)-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил)окси] масляная кислота.

#### Примеры композиций

Ниже приводится пример получения композиции настоящего изобретения в качестве фармацевтического препарата.

Лиофилизированный препарат в одном сосуде:

Таблица 8

Соединение Примера 1	50 мг (0,5 %)
Лимонная кислота	210 мг (2,1 %)
D-маннитол	100 мг (1,0 %)
	10 мл

В 800 мл воды последовательно добавляли для растворения 5 г соединения Примера 1, 21 г лимонной кислоты и 10 г D-маннитола. Затем добавляли воду до получения полного количества 1000 мл.

После стерильной фильтрации, 10-миллилитровую порцию раствора выливали в сосуд из темного стекла и лиофилизовали, в результате чего получали концентрированный препарат для инъекций, который необходимо растворить непосредственно перед использованием.