



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58534 (13) C2

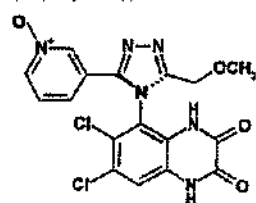
(51) 7 C07D401/14, A61K31/495

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ПОХІДНІ 2,3-(1H, 4H)-ХІНОКСАЛІНДІОНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ, ПРОМІЖНА СПОЛУКА (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУКИ (ВАРІАНТИ)**

1

2

(21) 99084653  
(22) 24 02 1998  
(24) 15 08 2003  
(86) PCT/EP98/01275, 24 02 1998  
(31) PCT/EP97/00995  
(32) 27 02 1997  
(33) WO  
(31) 9715783 8  
(32) 25 07 1997  
(33) GB  
(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.  
(72) Стоубі Алан, GB, Готье Елізабет Колетт, FR,  
Вейт Дейвід Чарльз, GB, Крук Роберт Джеймс, GB  
(73) ФАЙЗЕР ІНК, US  
(56) EP, 556393, 1993  
WO, 97/32873 1997  
(57)  
1 Похідні 2, 3-(1H, 4H)-хіноксалиндіону загальної  
формули (I)



(I)

або її фармацевтично прийнята сіль або сольват  
2 Сполука за п 1, яка **відрізняється** тим, що її  
чистота становить щонайменше 90 % (за масою)  
3 Сполука за п 2, яка **відрізняється** тим, що її  
чистота становить щонайменше 95 % (за масою)  
4 Сполука за п 3, яка **відрізняється** тим, що її  
чистота становить щонайменше 98 % (за масою)  
5 Сполука за будь-яким з пп 1-4, яка  
**відрізняється** тим, що її фармацевтично  
прийнятною сіллю є натрієва сіль  
6 Сполука формули (I) або її фармацевтично  
прийнята сіль або сольват за будь-яким з пп 1-5,  
призначені для використання як медикаменту  
7 Сполука за п 6, яка **відрізняється** тим, що  
медикамент призначений для лікування  
захворювання антагоністичною дією на рецептор  
NDMA  
8 Сполука за п 7, яка **відрізняється** тим, що

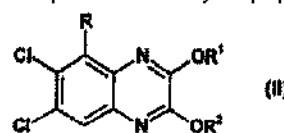
захворюванням є гострий нейродегенеративний  
або хронічний неврологічний розлад

9 Фармацевтична композиція, що містить сполуку  
формули (I) або її фармацевтично прийняту сіль  
або сольват за будь-яким з пп 1-5 разом з  
фармацевтично прийнятним розріджувачем або  
носієм

10 Спосіб лікування захворювання ссавця  
антагоністичною дією на рецептор NDMA, який  
передбачає введення ефективної кількості сполуки  
формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі  
або сольвату за пп 1-5 або композиції за п 6

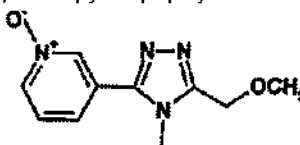
11 Спосіб за п 10, який **відрізняється** тим, що  
захворюванням є гострий нейродегенеративний  
або хронічний неврологічний розлад

12 Проміжна сполука формули



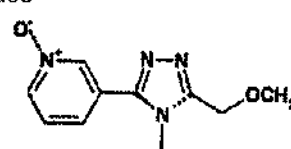
(II)

де R - група формули



(III)

або



(IV)

а R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> поодинокі або разом є групою або групами,  
які можуть бути підроптично розщеплені у  
кислотному або основному середовищі з  
утворенням відповідного хіноксалиндіону

13 Проміжна сполука за п 12, яка **відрізняється**  
тим, що R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> незалежно обрано з групи, яку  
складають C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл (бажано метил або етил) і  
бензил, як варіант, заміщений у кільці 1-3  
замісниками, кожен з яких незалежно обирають з

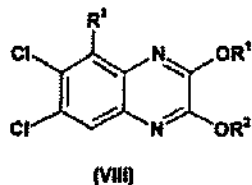
(13) C2

(11) 58534

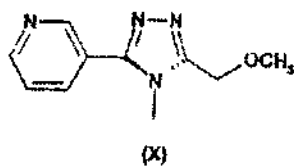
(19) UA

групи, утвореної C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксилем, галогеном, нітрогрупою і трифторметилом, або тим, що, узяті разом, вони утворюють C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілен, CH(феніл), CH(4-метоксифеніл) або CH(3,4-диметоксифеніл)

14 Проміжна сполука формули

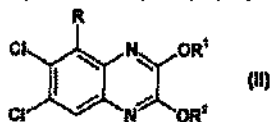


де R<sup>3</sup> - група формули

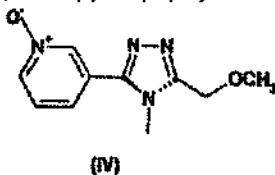


а R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> визначено у п 12 або 13

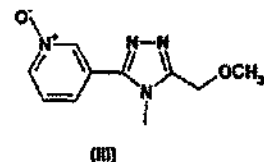
15 Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату за п 1, який передбачає кислотний або основний гідроліз сполуки формули



де R - група формули



або

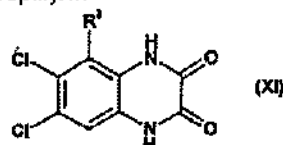


а R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> подинці або разом є групою або групами, які можуть бути гідролітично розщеплені у кислотному або основному середовищі з утворенням хіноксаліндіону формули (I), після чого

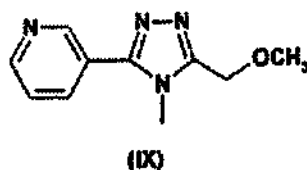
(i) якщо R - група формули (II), передбачено відділення атропізомеру формули (I) і/або, як варіант,

(ii) перетворення сполуки формули (I) у її фармацевтично прийнятну сіль або сольват

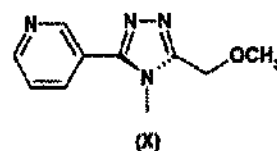
16 Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату за п 1, який передбачає N-окиснення сполуки формули



де R<sup>3</sup> - група формули



або



за умови завершення реакції у середовищі, вільному від оксиду кремнію, після чого

(i) якщо у сполуці формули (XI) R - група формули (IX), передбачено відділення атропізомеру формули (I) і/або, як варіант,

(ii) перетворення сполуки формули (I) у її фармацевтично прийнятну сіль або сольват

17 Спосіб за п 16, який відрізняється тим, що для N-окиснення використовують OXONE™ у реакційно інертному розчиннику

18 Спосіб за п 17, який відрізняється тим, що реакційно інертним розчинником є вода

19 Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату за п 1, який передбачає обробку кислотою комплексу сполуки формули (I) з оксидом кремнію, як варіант, з подальшим перетворенням сполуки формули (I) у її фармацевтично прийнятну сіль або сольват

Винахід стосується похідних 2,3(1H,4H)-хіноксаліндіону, які є селективними антагоністами рецепторів N-метил-D-аспартату, зокрема, стосується похідних 5-тріазол-2,3(1H,4H)-хіноксаліндіону і приготування і використання композицій, що містять такі похідні

L-глутамінова кислота є збуджуючим амінокислотним нейротрансмітером, чия фізіологічна функція у мозку пов'язана з взаємодією чотирьох рецепторів, три з яких є

селективними агоністами NDMA (N-метил-D-аспартату), АМПК (2-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти) і кайнату Четвертий рецептор називають метаботропічним На додаток до зв'язування місця для глутамінової кислоти рецептор NDMA виявляє високу схильність до зв'язування місць для диссоціативних анестетиків (наприклад, кетаміну), поліамінів (наприклад, спермінів), гліцину і іонів певних металів (наприклад, Mg<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>) Оскільки абсолютною

вимогою до рецептора NDMA є активуюче зв'язування гліцину, антагоністи гліцину можуть діяти як функціональні антагоністи NDMA

У області церебрального інфаркту аноксія, наприклад, викликає вивільнення ненормально великої кількості глютамінової кислоти і підвищення її концентрації. Це призводить до перестимуляції рецепторів NDMA і, як наслідок, до дегенерації і загибелі нейронів. Отже, рецептор NDMA, здатний, як було показано *in vitro* та *in vivo*, блокувати нейротоксичну дію глютамінової кислоти, може бути використаний для лікування і/або профілактики патологічних станів, при яких вважається важливим активування рецептора NDMA. Прикладами таких станів можуть бути гострі нейродегенеративні розлади, що, наприклад, є наслідком удару, короточасні ішемічні напади, періопераційна ішемія, глобальна ішемія (внаслідок серцевого нападу) і травматичне пошкодження головного або спинного мозку. Крім того, антагоністи NDMA можуть бути використані для лікування деяких хронічних неврологічних розладів, наприклад, сенильного слабоумства, хвороби Паркінсона і хвороби Альцгеймера. Вони можуть бути корисними при лікуванні станів, пов'язаних з порушенням периферійних нервових функцій, наприклад, з ретиальною і макулярною дегенерацією.

Було показано, що антагоністи NDMA виявляють антиконвульсійну і антиоксидативну дію і тому можуть бути використані для лікування епілепсії і тривожних станів. Вони можуть також послаблювати симптоми алкогольної абстиненції у фізично залежних тварин (K A Grant et al, J Pharm Exp Ther, 260, 1017 (1992)) і тому можуть використовуватись для лікування алкогольної залежності і болю. Антагоністи NDMA можуть бути також корисними при лікуванні розладів слуху (наприклад, тиніту), мігрені і психіатричних розладів.

У EP-A-0572852 описано використання пірол-1-іл-заміщених похідних 2,3-(1H,4H)-хіноксаліндіону для лікування нейродегенеративних захворювань і нейротоксичних розладів центральної нервової системи.

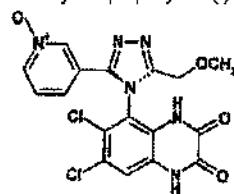
У EP-A-0556393 описано, проміж іншим, імідазоліл- або триазоліл-заміщені похідні 2,3-(1H,4H)-хіноксаліндіону, які є антагоністами рецептора глютамату, зокрема, рецептора NDMA-гліцину і рецептора АМПК. Однак, тут не описано 5-триазол-заміщених сполук.

У публікації WO 97/32873 описано похідні 5-гетероарил-2,3-(1H,4H)-хіноксаліндіону, які є антагоністами рецептора NDMA. У прикладі 114 цього документа описано приготування (-)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(1-оксидопіридин-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-2,3-(1H,4H)-хіноксаліндіону. Аналіз цього продукту, однак, показав, що він має зв'язок з стехіометричною кількістю оксиду кремнію (див. Еталонний Приклад 1). Було показано, що цей комплекс з оксидом кремнію має властивості, відмінні (точніше, аналітичне відмінні) від якостей продукту прикладу 114. Отже, у прикладі 114 описано приготування сполуки, відмінної від бажаної, хоча фахівець,

розуміючи, що одержано такий комплекс, може отримати з нього бажану сполуку.

Сполуки згідно з винаходом є потужними антагоністами рецептора NDMA (місця гліцину). Крім того, вони є високоселективними антагоністами рецептора NDMA порівняно з рецепторами АМПК, до яких вони мають дуже низьку спорідненість.

Винахід стосується нової суттєво чистої сполуки формули (I)



(I)

або її фармацевтичне прийнятної солі або сольову.

Термін "суттєво чистий" означає 90%-ну, бажано, 98%-ну (за масою) чистоту сполуки. Для фармацевтичного застосування чистота сполуки має становити щонайменше 99% (за масою).

Фармацевтичне прийнятні солі сполук формули (I) включають солі приєднання кислот і основні солі.

Придатні солі приєднання кислот включають нетоксичні солі таких кислот, як гідрохлоридна, гідробромидна, гідродіодидна, сульфати, гідрогенсульфати, нітрати, фосфати, гідрогенфосфати, ацетати, малеати, фумарати, лактати, тартрати, цитрати, глюконати, сукцинати, бензоати, метансульфонати, бензол сульфонати і p-толуолсульфонати.

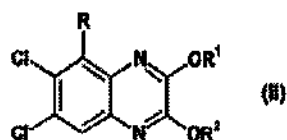
Придатні основні солі одержують з основ, які утворюють нетоксичні солі. Прикладами є солі кальцію, літію, магнію, калію, натрію, цинку, етаноламіну, діетаноламіну і триетанол аміну.

Огляд придатних солей можна знайти у Berge et al, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977).

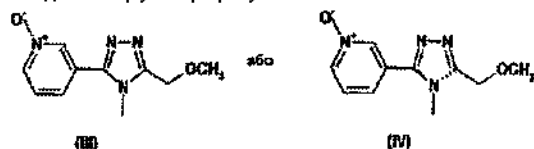
Сполуки формули (I) є одиночними стереоізомерами, відомими як атропізомери, тобто такі ізомери, які можуть бути розділені лише тому, що обертання навколо одиночних зв'язків неможливе або дуже сповільнене (див. "Advanced Organic Chemistry", Third Edition, J March, J Wiley and Sons (1985)). Вони можуть бути приготовлені у звичайний спосіб з відповідних оптично чистих проміжних сполук або розділенням рацемічних сумішей, що містять протилежний стереоізомер. Цього можна досягти за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) відповідного рацемату з використанням придатної хіральної підтримки або фракційною кристалізацією діастереомеричних солей, утворених реакцією відповідного рацемату з придатною оптично активною кислотою або основою.

Далі наведено способи приготування сполук формули (I).

1. Сполуки формули (I) можна приготувати кислотним або основним гідролізом сполуки формули



де R - група формули



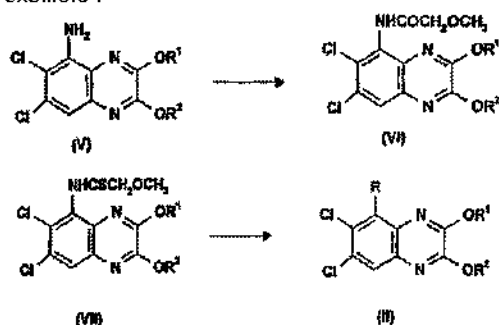
а R¹, R² подинці або разом є групою або групами, які можуть бути гідролітичне розщеплені у кислотному або основному середовищі з утворенням хіноксалидіону формули (I). Такі групи є досить звичайними і добре відомі фахівцям. Якщо R - група формули (III), після реакції у звичайний спосіб відділяють атропізомер формули (I).

Бажано обирати R¹, R² незалежно з групи, яку складають C₁-C₄алкіл (бажано метил або етил) і бензил, як варіант, заміщений у кільці 1-3 замісниками, кожен з яких незалежно обирають з групи, утвореної C₁-C₄алкілом, C₁-C₄алкоксилем, галогеном, нітрогрупою і трифторметилом, або бажано, щоб узяти разом, вони являли собою C₁-C₆алкілен, CH(феніл), CH(4-метоксифеніл) або CH(3,4-диметоксифеніл).

Бажано, щоб реакцією був кислотний гідроліз сполуки формули (II).

Згідно з типовою процедурою сполуку формули (II) обробляють водним розчином придатної для цього кислоти, наприклад такої неорганічної кислоти, як гідрохлоридна, як варіант, у присутності придатного органічного співрозчинника, наприклад, 1,4-діоксану. Реакцію звичайно проводять з підгрівом суміші до температури зворотного холодильника для розчинника (IV).

Проміжні сполуки формули (II) можна приготувати у звичайні способи, наприклад а) за схемою I.



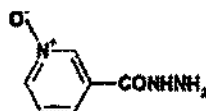
де R, R¹, R² визначено, як для сполуки формули (II).

За типовою процедурою 5-амінохіноксалин формули (V) уводять у реакцію з сполукою формули CH₃OCH₂COX¹, де X¹ - придатна здатна до відщеплення група, наприклад, хлор або бром, у відповідному розчиннику, наприклад, толуолі або ДХМ, як варіант, у присутності придатного акцептора кислоти, наприклад, піридину, що дає амід формули (VI).

Амід формули (VI) можна перетворити у

тіоамід формули (VII) обробкою 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфідом (реагентом Лоусона) у відповідному розчиннику, наприклад, толуолі або ТГФ.

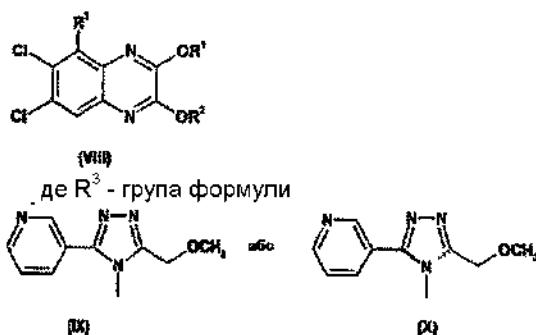
Тіоамід формули (VII) можна перетворити у сполуку формули (II), обробляючи його сполукою формули



у присутності оксиду ртуті (II) і, як варіант, десиканту, наприклад молекулярних сіт 4А, у відповідному розчиннику, наприклад n-бутанолі.

Сполуку формули (II), у якій R - група формули (IV), можна приготувати розкладанням сполуки формули (II), у якій R - група формули (III), у звичайні способи, наприклад, хіральною ВЕРХ, або

б) використовуючи спосіб, подібний репрезентованому Схемою I, для приготування відповідної піридинової сполуки формули

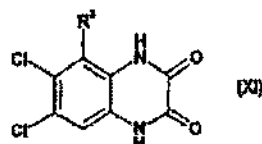


де R¹, R² визначено, як для сполуки формули (II), з подальшим N-окисненням.

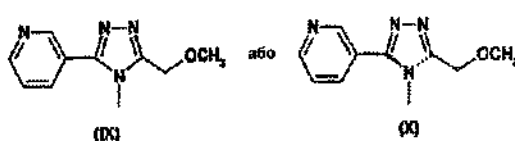
N-окиснення можна також здійснити, використовуючи 3-хлорпероксибензойну кислоту у відповідному розчиннику, наприклад, водному метанолі або ацетоні. Інші процедури N-окиснення включають використання пероксиду водню у оцтовій кислоті, диметилдіоксирану у ацетоні, моноперфталевої кислоти у оцтовій кислоті/метанолі, пероксимоносульфату калію у придатному розчиннику, наприклад, воді, ацетоні або ДХМ, і перборату натрію у оцтовій кислоті.

Крім того, сполуку формули (II), у якій R - група формули (IV), можна приготувати розкладанням сполуки формули (II), у якій R - група формули (III), за процедурою а), описаною вище.

2. Сполуку формули (I) можна також приготувати N-окисненням сполуки формули



де R³ - група формули



N-окиснення можна здійснити, використовуючи придатний окиснючий агент, наприклад, 3-хлорпероксибензойну кислоту у відповідному розчиннику, наприклад, метанолі або ацетоні. Інші процедури N-окиснення включають використання пероксиду водню у оцтовій кислоті, диметилдіоксирану у ацетоні, моноперфталевої кислоти у оцтовій кислоті/метанолі, пероксимоносульфату каплю у придатному розчиннику, наприклад, воді, ацетоні або ДХМ, і перборату натрію у оцтовій кислоті.

Якщо R<sup>3</sup> - група формули (IX), після реакції у звичайний спосіб відділяють атро-ізомер формули (I).

Сполуки формули (XI) можна приготувати кислотним або основним гідролізом сполук формули (VIII) за процедурами способу 1.

Сполуку формули (I) можна приготувати з відповідного комплексу з оксидом кремнію, обробляючи розчин комплексу у придатному розчиннику, наприклад, метанолі, придатною кислотою, наприклад, гідрохлоридною або оцтовою. Обробка кислотою розкладає комплекс і вивільняє сполуку формули (I).

Під час приготування сполуки формули (I) сполука не повинна контактувати з оксидом кремнію (наприклад, у процесі хроматографії), оскільки такий контакт призведе до утворення зв'язку сполуки з стехіометричною кількістю оксиду кремнію, тобто до утворення іншої сполуки, а саме, комплексу бажаної сполуки з оксидом кремнію. Тому бажано очищувати сполуку формули (I) зворотньо-фазовою гелевою хроматографією.

В усіх наведених вище реакціях і при приготуванні вихідних матеріалів для описаних способів, використано звичайні реагенти за звичайних умов, а процедури виділення бажаних сполук добре відомі фахівцям і описані у літературі, а також ілюстровані Прикладами і Приготуваннями.

Фармацевтичне прийнятні солі приєднання кислот або основні солі легко приготувати, змішуючи розчини сполук формули (I) з бажаною кислотою або основою, відповідно. Сіль може випасти у осад з розчину і бути відділена фільтруванням або випарюванням розчинника.

Зв'язуючу здатність сполуки формули (I) відносно місця гліцину рецептора NDMA можна виміряти, визначаючи її здатність селективно видаляти радіоліганд місця гліцину у мембранах мозку щура, як це описано у *Brit. J. Pharm.*, 104, 74 (1991). Згідно з варіантом цього способу, протеїн ретельно промити мембрани інкубують з [<sup>3</sup>H]-L-689560 (*Mol. Pharmacol.*, 41, 923 (1982)) протягом 90хв з використанням трис-ацетатного буфера (pH 7,4). За видаленням радіоліганду при різних концентраціях тест-сполуки визначають значення KI<sub>50</sub> (концентрацію, що викликає 50%-не придушення).

Функціональний антагонізм відносно гліцину *in vitro* визначають за здатністю сполук придушувати деполіаризації у кортикальних зрізах у щурів, викликані NMDA, як це описано у *J. Med. Chem.*, 33, 789 (1990) та *Brit. J. Pharm.*, 84, 381 (1985). Згідно з варіантом цього способу, вимірюють

реакцію на стандартні концентрації NDMA при різних концентраціях тест-сполуки і за одержаними результатами визначають KI<sub>50</sub> (концентрацію, що викликає 50%-не придушення).

Зв'язуючу здатність сполук згідно з винаходом відносно рецептора АМПК можна виміряти, визначаючи її здатність селективно видаляти радіоліганд [<sup>3</sup>H]-АМПА з мембран мозку щура. Гомогенат мембрани інкубують з радіолігандом (10nM) у присутності або відсутності тест-сполук при різних концентраціях при 4°C протягом 45хв. Вільні і пов'язані радіопозначки розділяють швидким фільтруванням, а радіоактивність вимірюють, підраховуючи сцинтиляції у рідині.

Сполуки формули (I) можна вводити пацієнту як єдиний компонент, але краще вводити їх у суміші з фармацевтичне прийнятним розріджувачем або носієм, які обирають залежно від способу введення і згідно з стандартною фармацевтичною практикою. Наприклад, їх можна вводити орально (включаючи під'язичне введення) у вигляді таблеток з такими наповнювачами, як крохмаль або лактоза, або у вигляді капсул у суміші з наповнювачами або без них, або у вигляді еліксирів, розчинів або суспензій з доданням смакових або забарвлюючих агентів. Сполуки можна вводити парентерально, наприклад, внутрішньовенними, внутрішньо м'язовими або підшкірними ін'єкціями. У цьому випадку їх використовують у формі стерильного водного розчину, який може містити інші компоненти, наприклад, сіль або глюкозу у кількості, необхідній, щоб зробити розчин ізотонічним з кров'ю.

Сполуки мають здатність до абсорбування через шлунково-кишковий тракт і тому їх можна вводити у композиціях з повільним вивільненням.

Взагалі при оральному введенні терапевтично ефективна денна доза сполук формули (I) має становити від 0,1 до 100мг/кг маси тіла пацієнта, що одержує лікування, бажано від 1 до 20мг/кг, а при внутрішньовенному або підшкірному введенні денна доза має становити від 0,01 до 20мг/кг маси тіла пацієнта, що одержує лікування, бажано від 0,1 до 20мг/кг. Сполуки формули (I) можна вводити також внутрішньовенною інфузією денним дозами приблизно від 0,01 до 10мг/кг.

Таблетки або капсули можна приймати по одній, по дві або більше за раз.

Лікар визначає оптимальну дозу для кожного індивідуального пацієнта, беручи до уваги вік, масу і реакцію пацієнта. Наведені дози є середніми, але можливі випадки, коли доза є меншою або більшою наведених меж і такі випадки також включено у винахід.

Сполуки формули (I) можна вводити інгаляцією або за допомогою супозиторія або пеларія, а також нанесенням у формі лосьйону, розчину, крему, мазі або порошку. Можливе також трансдермальне введення накладками на шкіру. Наприклад, вони можуть входити до складу крему, що складається з водної емульсії поліетиленгліколів або рідкого парафіну, їх можна у кількості від 1 до 10% (за масою) додавати до мазі, що складається з білого воску або м'якого парафіну як основи разом з стабілізаторами і

консервантами (якщо вони потрібні)

Важливо зауважити, що лікування включає профілактику, а також послаблення симптомів захворювання

Таким чином, винахід включає

i) фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтичне прийнятну сіль або сольват разом з фармацевтичним прийнятним розріджувачем або носієм,

ii) сполуку формули (I) або її фармацевтичне прийнятну сіль або сольват медикаментозного призначення,

iii) використання сполуки формули (I) або її фармацевтичне прийнятної солі або сольвату або відповідної композиції для виготовлення медикаменту, призначеного для лікування захворювання антагоністичною дією на рецептор NDMA,

iv) використання згідно з iii) для лікування гострого нейродегенеративного або хронічного неврологічного розладу,

v) спосіб лікування захворювання у свавця антагоністичною дією на рецептор NDMA, який передбачає введення ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтичне прийнятної солі або сольвату або відповідної композиції,

vi) спосіб згідно з v), призначений для лікування гострого нейродегенеративного або хронічного неврологічного розладу,

vii) сполуку формули (II), у якій R - група формули (III) або (IV) s

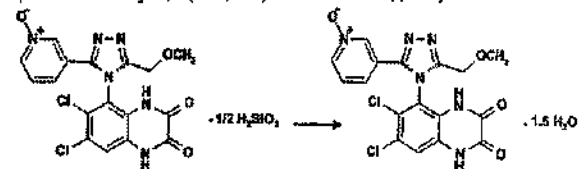
viii) сполуку формули (VIII), у якій R<sup>3</sup> - група формули (X)

Далі наведено приклади, ідо ілюструють приготування сполук формули (I) і композицій з ними

Визначення точок плавлення - за допомогою апарата Buchi у скляних капілярних трубках без коригування Запис даних мас-спектрокопі низького розрізнення - на приладі Fisons Tio 1000 Mass Spectrometer (терморозпилювання ацетату амонію у водному метанол як носії або хімічна іонізація при атмосферному тиску (XIAT) з використанням метанолу/оцтової кислоти (97,5 2,5) і газоподібного азоту як носія) Дані ЯМР, записані на Varian Unity 300 або Varian Inova 400 (300МГц та 400МГц відповідно), відповідають структурам, що аналізувались

Зсуви протонного ЯМР наведено у 1/млн відносно тетраметилсилану Оцінка чистоти сполук - за допомогою аналітичної тонкошарової хроматографії (АТШХ) і протонного ЯМР з обчисленням кількості розчинника у зразках-розчинах Термін "залишок" у даних мікроаналізу означає залишковий матеріал після згоряння, тобто негорючий

Приклад 1 Гідрат (-)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(1-оксидопіридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл]-2,3(1Н,4Н)-хіноксаліндіону



1мл концентрованої гідрохлоридної кислоти з перемішуванням додають до 2,3г (4,64 ммоль) кремнієвого комплексу (-)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(1-оксидопіридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл]-2,3(1Н,4Н)-хіноксаліндіону (див Еталонний Приклад 1) у 40мл етанолу і суміш перемішують протягом 2год Твердий осад відділяють фільтруванням і одержують 1,4г (65%) бажаної сполуки у вигляді твердої білої речовини Точка плавл 264-265°C

Виявлено С, 44,34, Н, 3,21, N, 18,14, залишок 0,00

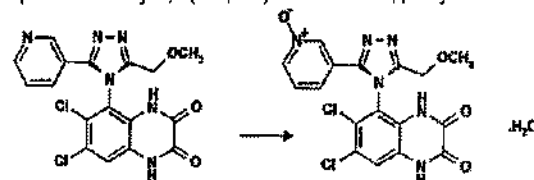
C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>\*1,5H<sub>2</sub>O вимагає С, 44,17, Н, 3,21, N, 18,18, залишок 0,00

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) δ=3,12(3H, s), 4,36(2H, m), 7,18(1H, d, J=9,5Гц), 7,36(1H dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=9,5Гц), 7,42(1H, s), 8,24(1H, d, J=9,5Гц), 8,30(1H, s), 12,22(1H, s), 12,24(1H, s)

m/z (терморозпилювання) 435 (M<sup>+</sup>)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>-235° (с=0,1, вода)

Приклад 2 Гідрат (-)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(1-оксидопіридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл]-2,3(1Н,4Н)-хіноксаліндіону



Розчин 16,1г (47 ммоль) 3-

хлорпероксибензойної кислоти (50-55% за масою у воді з домішкою 3-хлорбензойної кислоти) у 200мл метанолу додають до розчину 13,8г (31 ммоль) (-)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(3-піридил)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл]-2,3(1Н,4Н)-хіноксаліндіону (див Приготування 1) у 400мл метанолу і перемішують при кімнатній температурі протягом 3,5 днів Реакційну суміш абсорбують на зворотно-фазовому гелі (MCI Gel CHP20P, 75-100мкм) і очищують хроматографією на зворотно-фазовому гелі (MCI Gel CHP20P, 75-100мкм) з градієнтним елюванням, використовуючи воду/метанол (з зміною від 3 1 до 2 1 за об'ємом) Після об'єднання і концентрування відповідних фракцій світло-жовту речовину кристалізують з метанолу і одержують 7,6г (54%) бажаної сполуки у вигляді твердої безбарвної речовини Точка плавл 265-267°C

Виявлено С, 45,0 1, Н, 3,08, N, 18,65

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>\*H<sub>2</sub>O вимагає С, 45,05, Н, 3,11, N, 18,54

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) спектр ідентичний одержаному у Прикладі 1

m/z (терморозпилювання) 435 (M<sup>+</sup>)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>-224° (с=0,1, вода)

Приклад 3 (-)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(1-оксидопіридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл]-2,3(1Н,4Н)-хіноксаліндіон

412,2г (0,98 моль) (-)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(3-піридил)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл]-2,3(1Н,4Н)-хіноксаліндіону (див Приготування 1) і 1,44кг (2,3 моль) OXONE суспензують у 4,13л води і перемішують при кімнатній температурі протягом 60год Додають 2,2л насиченого розчину тiosульфату натрію, суспензію перемішують протягом 1год і фільтрують під зниженим тиском

Відфільтовану речовину суспендують при кімнатній температурі протягом 4 год у 111л ізопропілового спирту/ДХМ (1:1 за об'ємом) і фільтруванням видаляють тверду речовину. Фільтрат піддають випарюванню під зниженим тиском і одержують 366г бажаної сполуки у вигляді твердої безбарвної речовини.

Приклад 4 Гідрат натрієвої солі (-)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(1-оксипіридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-2,3(1Н,4Н)-хіноксалиндіону

9,72г (9,72 ммоль) одномолярного розчину гідроксиду натрію з перемішуванням додають до суспензії 4,406г (9,72 ммоль) гідрату (-)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(3-піридил)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-2,3(1Н,4Н)-хіноксалиндіону (див Приклад 2) у 60мл води і перемішують 5хв. Утворений розчин фільтрують, фільтрат висушують заморожуванням і одержують 4,5г (98%) бажаної сполуки у вигляді твердої білої піджовтої речовини. Точка плавл 303°C (розклад).

Виявлено С, 45,40, Н, 3,05, N, 16,99

$C_{17}H_{11}Cl_2N_6NaO_4 \cdot 2H_2O$  вимагає С, 41,40, Н, 3,07, N, 17,04

$^1H$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$ =3,08(3H, s), 4,24(2H, m), 7,22(2H, m), 7,38(1H, dd,  $J_1=J_2=9,5$ Гц), 8,02(1H, s), 8,20(1H, m), 11,66(1H, s)

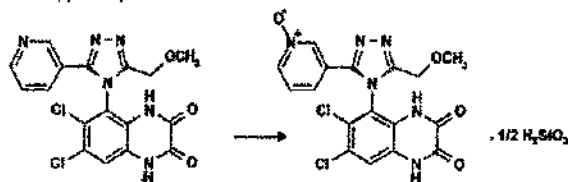
$[\alpha]_D^{25} -277^\circ$  (с=0,1, вода)

Приклад 5 Композиція для внутрішньовенного введення з гідратом натрієвої солі (-)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(1-оксипіридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-2,3(1Н,4Н)-хіноксалиндіону

Хлорид натрію з перемішуванням розчиняють у 75% загального об'єму води у належній судині, після чого, перемішуючи, розчиняють натрієву сіль (-)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(3-оксипіридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-2,3(1Н,4Н)-хіноксалиндіону з водою. До розчину додають воду до повного об'єму і фільтрують через очищаючий 0,2мкм фільтр. У асептичних умовах через очищуючі фільтри фільтрат розливають у стерильні 10мл скляні ампули, які після цього герметизують.

Частина (i) Еталонного Прикладу 1 є повторенням приготування сполуки Прикладу 114 Публікації WO 97/32873. У частині (ii) одержаний продукт рекристалізують з водного ацетону.

Еталонний приклад 1 Комплекс (-)-6,7-дихлор-5-[3-метокси-метил-5-(1-оксипіридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-2,3(1Н,4Н)-хіноксалиндіону з оксидом кремнію



Розчин 0,85г (4,93 ммоль) 3-хлорпероксибензойної кислоти у 20мл ацетону однією порцією додають до суспензії 1,0г (2,24 ммоль) (-)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(3-піридил)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-2,3(1Н,4Н)-хіноксалиндіону (див Приготування 1) у 40мл ацетону, що викликає розчинення усієї твердої речовини. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 40хв, після чого

починає формуватись біла тверда речовина. Далі реакційну суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом 3 днів, після чого фільтруванням відбирають білу тверду речовину (вона містить менше 90% (за масою) N-оксиду)<sup>1</sup> і флеш-хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/метанол/льодяна оцтова кислота (90:10:1) і після об'єднання і концентрування відповідних фракцій одержують 0,16г бажаної сполуки у вигляді твердої білої речовини. Точка плавл >310°C

$^1H$ -ЯМР (300МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$ =1,90(s, 0,3екв оцтової кислоти), 3,10(3H, s), 4,32(2H, m), 7,22(1H, m), 7,40(2H, m), 8,10(1H, m), 8,22(1H, m)

m/z (терморозпилювання) 435

$[\alpha]_D^{25} -235^\circ$  (с=0,1, етанол)

Слід відзначити, що у даних щодо  $[\alpha]_D^{25}$  У Прикладі 114 Публікації WO 97/32873 припущено помилку. Значення с=1,0 є помилковим, має бути с=0,1.

(ii) Рекристалізація цієї твердої речовини з водного ацетону дає бажану сполуку у вигляді твердої білої речовини. Точка плавл >310°C

Виявлено С, 41,2, Н, 3,1, N, 17,0, залишок 8,25

$C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_4 \cdot 0,5H_2SiO_4 \cdot 1,2H_2O$  вимагає С, 41,18, Н, 3,13, N, 16,95, залишок 7,87

$^1H$ -ЯМР (300МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$ =3,05(3H, s), 4,37(2H, m), 7,16(1H, d,  $J=9,5$ Гц), 7,32(1H, s), 7,32(1H, m), 7,98(1H, s), 8,18(1H, d,  $J=9,5$ Гц)

$[\alpha]_D^{25} -199^\circ$  (с=0,1, метанол)

Спосіб Еталонного Прикладу 1 (i) був повторений точно, і твердий білий осад був відібраний фільтруванням (0,507г)

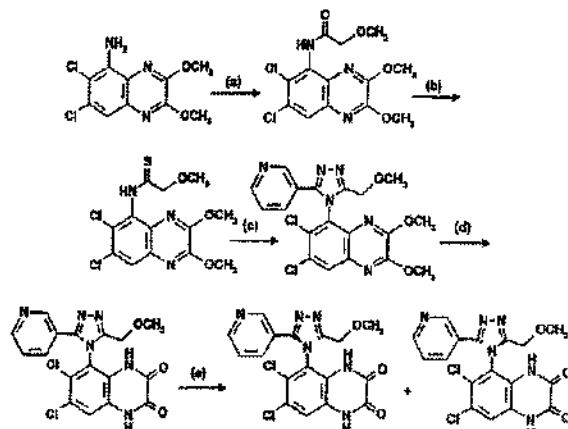
Було виявлено, що він містить 57,7% (за масою) (-)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(3-оксипіридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-2,3(1Н,4Н)-хіноксалиндіону згідно з даними аналізу ВЕРХ на колонці 15x0,46см (Magellan C18) з градієнтним елюванням розчином А (ацетон/трил) і розчином В (8,3мМ фосфатний буфер з рН, доведеним до 3,7 фосфорною кислотою).

Час (хв)	% (за об'ємом) А	% (за об'ємом) В	Тривалість (хв)
	2	98	(початок)
35	98	2	30
45			(кінець)

з потоком 1мл/хв при кімнатній температурі. Компоненти елюваної суміші були виявлені при довжині хвилі 220нм, а зразки сполук Прикладу 4 та Приготування 1 і 3-хлорпероксибензойної кислоти були використані як еталонні стандарти.

Далі наведено Приготування, що дають спосіб приготування деяких проміжних сполук, що були використані у попередніх Прикладах.

Приготування 1 (+), (-) та (+)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(3-піридил)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-2,3(1Н,4Н)-хіноксалиндіон



(а) 27,3мл (32,4 г, 0,30 моль) метоксиацетилхлориду додають з перемішуванням до суміші 73,8г (0,27 моль) 5-аміно-6,7-дихлор-2,3-диметоксикіноксаліну і 26,4мл (25,8г, 0,33 моль) піридину у 1,2л ДХМ при кімнатній температурі у азоті. Після 18-годинного перемішування при кімнатній температурі суміш промивають 2М водним розчином гідрохлоридної кислоти, потім розсолон, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрують під зниженим тиском. Залишок розтирають з метанолом і фільтрують, одержуючи 82,0г (88%) 6,7-дихлор-2,3-диметокси-5-метоксиацетамідохіноксаліну у вигляді білуватої твердої речовини. Точка плавл  $171-173^\circ\text{C}$ .

Виявлено С, 44,97, Н, 3,75, N, 12,03

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$  вимагає С, 45,11, Н, 3,79, N, 12,14

(б) 19,5г (48,2 ммоль) 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід (реагент Лоусона) додають до розчину 27г (78 ммоль) 6,7-дихлор-2,3-диметокси-5-метоксиацетамідохіноксаліну у 480мл ТГФ і після 18-годинного перемішування піддають випарюванню під зниженим тиском. Залишок флеш-хроматографують на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю гексан/ДХМ (з зміною від 1:1 до 1:4) і одержують 29,1г (>100%) 6,7-дихлор-2,3-диметокси-5-метокситіацетамідохіноксаліну у вигляді білої твердої речовини з невеликими забрудненнями. Точка плавл  $198-200^\circ\text{C}$ .

Виявлено С, 43,08, Н, 3,65, N, 11,59

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  вимагає С, 43,11, Н, 3,62, N, 11,60

(в) Суміш 25,3г (69,9 ммоль) 6,7-дихлор-2,3-диметокси-5-метокситіацетамідо-хіноксаліну, 19,3г (140,8 ммоль) піразиду нікотинової кислоти, 15,1г (69,7 ммоль) оксиду ртуті (II) і 600мл 1,4-діоксану гріють під зворотним холодильником протягом 18год. Після охолодження суміш фільтрують через фільтр ARBOCEL і залишок промивають ДХМ. Фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи світло-оранжеву тверду речовину, яку розділяють між етилацетатом і 2М водним розчином гідрохлоридної кислоти. Шари розділяють і органічний шар екстрагують ДХМ (2x500мл, 4x100мл). Об'єднані ДХМ екстракти сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрують під зниженим тиском. Залишок кристалізують з етилацетату/метанолу і

одержують 11,6г (37%) (±)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(3-піридил)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл]хіноксаліну у вигляді біло-жовтої твердої речовини. Точка плавл  $189-191^\circ\text{C}$ .

Виявлено С, 50,1, Н, 3,57, N, 18,53

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  вимагає С, 50,01, Н, 3,76, N, 18,42

(д) (i) 0,88г (4,9 ммоль) (-)-М-метилефедрину і потім 66мл метанолу з перемішуванням додають до суспензії 1,9г (4,3 ммоль) (±)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(3-піридил)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл]хіноксаліну у 400мл етилацетату при кімнатній температурі. Суміш розігрівають до кипіння, потім фільтрують, фільтрат концентрують до 3/4 об'єму і охолоджують до кімнатної температури. Тверду речовину кристалізують з етилацетату/метанолу і одержують одиничний діастереоізомер хіноксаліндіонового вихідного матеріалу у вигляді (-)-N-метилефедринової солі (1,28г, 43%). Точка плавл  $162-164^\circ\text{C}$ .

Виявлено С, 55,74, Н, 5,38, N, 14,38

$\text{C}_{128}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_4 \cdot \text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  вимагає С, 55,98, Н, 5,43, N, 14,28

(ii) Суспензію 1,2г (1,7 ммоль) (-)-N-метилефедринової солі з частини (д)(i) у 13мл води при кімнатній температурі підкислюють концентрованою гідрохлоридною кислотою до pH 5. Утворену тверду речовину збирають фільтруванням, промивають водою, кристалізують з води/етанолу і одержують 0,48г (62%) (-)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(3-піридил)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл]-2,3-(1Н,4Н)-хіноксаліндіону у вигляді білої твердої речовини. Точка плавл  $220-222^\circ\text{C}$ .

Виявлено С, 45,49, Н, 3,21, N, 18,72

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$  вимагає С, 45,76, Н, 3,39, N, 18,83

$[\alpha]_D^{25} -214^\circ$  (с=0,1, етанол)

(iii) Об'єднані фільтрати з частини (д)(i) концентрують до сухості, залишок розчиняють у 20мл води, підкислюють концентрованою гідрохлоридною кислотою до pH 3 і перемішують протягом 1год. Утворену тверду речовину збирають фільтруванням, промивають водою і висушують. При кімнатній температурі до суспензії 0,8г (1,87 ммоль) цієї твердої речовини у 170мл етилацетату з перемішуванням додають 0,37г (2,06 ммоль) (+)-N-метилефедрину і потім 28мл метанолу і суміш розігрівають до кипіння, після чого фільтрують, концентрують до 3/4 об'єму і охолоджують до кімнатної температури. Тверду речовину збирають фільтруванням, промивають етилацетатом, кристалізують з етилацетату/метанолу і одержують одиничний діастереоізомер хіноксаліндіонового вихідного матеріалу у вигляді (+)-N-метилефедринової солі (0,93г, 32%). Точка плавл  $165-167^\circ\text{C}$ .

Виявлено С, 55,88, Н, 5,40, N, 14,31

$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_4 \cdot 0,8\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  вимагає С, 56,01, Н, 5,33, N, 14,66

$[\alpha]_D^{25} +127^\circ$  (с=0,1, етанол)

(iv) Суспензію 0,90г (1,35 ммоль) (+)-N-метилефедринової солі з частини (д)(iii) у 10мл води при кімнатній температурі підкислюють концентрованою гідрохлоридною кислотою до pH 5 і перемішують протягом 1год. Тверду речовину збирають фільтруванням і промивають водою,



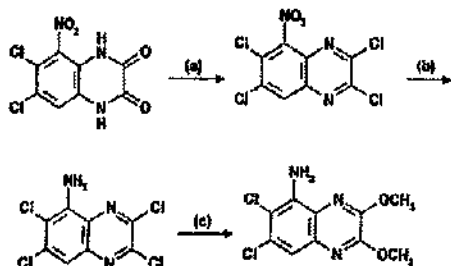
одержуючи 0,41г (69%) (+)-6,7-дихлор-5-[3-метоксиметил-5-(3-піридил)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл]-2,3-(1Н,4Н)-хіноксаліндіону у вигляді білої твердої речовини Точка плавл 222-224°C

Виявлено С, 46,44, Н, 3,18, N, 19,01

$C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_3 \cdot 1,25H_2O$  вимагає С, 46,22, Н, 3,31, N, 19,02

$[\alpha]_D^{25} +212^\circ$  (с=0,1, етанол)

Приготування 2 5-аміно-8,7-дихлор-2,3-диметоксихіноксалін



(а) Суміш 84г (0,34 моль) 6,7-дихлор-5-нітро-2,3-(1Н,4Н)-хіноксаліндіону (Приклад 1 з WO-A-94/00124), 840мл тіонілхлориду і 0,5мл ДМФ гріють під зворотним холодильником протягом 3год, охолоджують і концентрують під зниженим тиском. Додають 300мл етилацетату і видаляють його випарюванням під зниженим тиском. Цю процедуру повторюють з петролейним етером (точка кипіння 100-120°C) і твердий залишок рекристалізують з петролейного етеру (точка кипіння 100-120°C), одержуючи 78г (73%) 2,3,6,7-тетрахлор-5-нітрохіноксаліну у вигляді свпложовтої твердої речовини

1Н-ЯМР (300МГц,  $d_6$ -CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =8,6(1H, s)

(б) 346,3г (1,54 моль) дигдрату хлориду стануму (II) додають до розчину 96,2г (0,31 моль) 2,3,6,7-тетрахлор-5-нітрохіноксаліну у 1,8л етилацетату і суміш гріють під зворотним холодильником протягом 4год, після чого охолоджують і обережно вливають у надлишкову кількість водного розчину бікарбонату натрію. Далі суміш фільтрують через CELITE і ретельно промивають етилацетатом. Твердий залишок мацерують у етилацетаті і тверду речовину відфільтровують. Об'єднані етилацетатні фази сушать (MgSO<sub>4</sub>) і концентрують під зниженим тиском, одержуючи 73,4г (84%) 5-аміно-2,3,6,7-тетрахлорхіноксаліну у вигляді жовтої твердої речовини

1Н-ЯМР (300МГц,  $d_6$ -CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =5,45(2H, br s), 7,47(1H, s)

m/z (терморозпилювання) 385 (MH<sup>+</sup>)

У іншому варіанті операцію відновлення виконують, використовуючи залісні ошурки у водній оцтовій кислоті

(в) 274мл (1,28 моль) 25%-го (за масою)

розчину метоксиду натрію у метанолі додають до суспензії 72,4г (0,256 моль) 5-аміно-2,3,6,7-тетрахлорхіноксаліну у 1л сухого метанолу. Суміш гріють під зворотним холодильником протягом 30хвил, після чого охолоджують, концентрують під зниженим тиском і залишок розділяють між водою і етилацетатом (усього 8л). Органічні екстракти сушать (MgSO<sub>4</sub>) і концентрують під зниженим тиском, сирий продукт розтирають з метанолом, розчиняють у ДХМ (2л) і фільтрують. Фільтрат концентрують під зниженим тиском і одержують 55,0г (79%) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини

1Н-ЯМР (300МГц,  $d_6$ -CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =4,13(3H, s), 4,14(3H, s), 5,07(2H, br s), 7,26(1H, s)

Розчинність

Результати випробування сполук Прикладів 1, 2 та Еталонного прикладу 1 на розчинність у воді та метанолі при кімнатній температурі наведено у таблиці

Таблиця

Приклад	Розчинність у воді при pH 7,3 (мг/мл)	Розчинність у метанолі при (мг/мл)
1,2	>20	<1
Еталонний 1	<1	прибл 15

Ліпофільність

Дані випробування сполук Прикладів 1, 2 та Еталонного прикладу 1 на ліпофільність розділенням між октанолом і водою наведено у таблиці

Таблиця

Приклад	log D
1,2	-1,7
Еталонний 1	-0,6

Фармакологічні дані

Здатність сполук Прикладів 1, 2 та Еталонного прикладу 1 до зв'язування для м'яця гліцину рецептора NDMA і функціональний антагонізм до гліцину in vitro, визначені, як описано на стор 9, і наведено у таблицях

Здатність до зв'язування

Приклад 2	KI <sub>50</sub> =2,4нМ
Еталонний приклад 1	KI <sub>50</sub> =3,8нМ

Функціональний антагонізм до гліцину in vitro

Приклад 2	KI <sub>50</sub> =140нМ
Еталонний приклад 1	KI <sub>50</sub> =190нМ