

2PH7/95

61.174/BE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

73969

Heterociklussal szubsztituált új imidazolo-kinoxalinon-szár-
mazékok ~~előállításuk és felhasználásuk~~ *és azokat tartalmazó*
gyógyszerek készítésére
BASF Aktiengesellschaft, LUDWIGSHAFEN, DE

A bejelentés napja: 1995.09.29.

Elsőbbségei: 1994.09.30. (P 44 34 941.6) DE

1995.02.06. (19513825.0) DE

A találmány tárgyát az (I) általános képletű, új, hete-
rociklusos csoporttal szubsztituált imidazolo-kinoxalinonok,¹
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények ~~és az~~ ~~(előállításukra~~
~~szolgáló eljárások)~~ képezik.

~~A (találmány szerinti az) (I) általános képletű vegyülete-~~
~~ket ahol~~

R¹ hidrogénatom, alkil- vagy arilcsoport;

R² hidrogénatom, alkil- vagy (dialkil-amino)-alkil-csoport;

R³ klór- vagy brómatom, trifluor-metil-, ciano- vagy nitro-
csoport;

A öttagú, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoport;

R³ és R⁴ egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, hidroxí-e-
til-, formil-, karboxi-, alkoxi-karbonil- vagy adott eset-
ben szubsztituált fenilcsoport, illetve -CH₂NR⁶R⁷, -CH₂-
-NH-CO-R⁸ vagy -CH₂-NH-CO-NHR⁸ általános képletű csoport,
ahol R⁶ és R⁷ hidrogénatom vagy alkilcsoport; és

R⁸ alkil-, adott esetben szubsztituált fenil- vagy hete-
roarilcsoport;

B vegyértékvonal vagy alkiléncsoport.

úgy állítják elő, hogy

- a) egy (III) általános képletű vegyületet egy 1,4-dikarbonil-származékkal, előnyösen egy (IV) általános képletű acetállal reagáltatnak; vagy
- b) először egy (VII), azután egy (XIII) általános képletű vegyületet egy (XII), vagy fordított sorrendben egy (XV) általános képletű vegyülettel reagáltatnak, és a kapott terméket adott esetben redukálják, majd egy imidazolo-kinoxalinná ciklizálják; vagy
- c) egy (XVIII) általános képletű vegyületet 8-helyzetben nitrálnak, a nitrovegyületet redukálják, védik az aminocsoportot, a terméket 7-helyzetben nitrálják és a védőcsoport lehasítása után az a) pont szerint pirrolszármazékká alakítják; továbbá adott esetben a molekulán ismert eljárásokkal különböző átalakításokat végeznek, és/vagy a terméket savvá hidrolizálják, és/vagy a savból sót képeznek.)

7c) 8-helyzetben nitrált vegyületet nem szükséges a) pont szerinti eljárásokkal átalakítani.

7c) 8-helyzetben nitrált vegyületet nem szükséges a) pont szerinti eljárásokkal átalakítani.

2817/95

10505

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

61.174/BE

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Heterociklussal szubsztituált új imidazolo-kinoxalinon-szár-
mazékok, ~~(előállításuk és felhasználásuk)~~ és *származékok*
előállításukról és felhasználásukról

BASF Aktiengesellschaft, LUDWIGSHAFEN, DE

Feltalálók:

- dr.TREIBER Hans-Jörg, BRÜHL, DE
- dr.LUBISCH Wilfried, MANNHEIM, DE
- dr.BEHL Berthold, LIMBURGERHOF, DE
- dr.HOFMANN Hans Peter, LIMBURGERHOF, DE

A bejelentés napja: 1995.09.29.

- Elsőbbségei: 1994.09.30. (P 44 34 941.6) DE
1995.02.06. (19503825.0) DE

A találmány tárgyát új, heterociklusos csoporttal szubsztituált imidazolo-kinoxalinonok, az előállításukra szolgáló eljárások, valamint alkalmazásuk a betegségek elleni küzdelemben képezik.

Az úgynevezett excitáns vagy serkentő aminosavak — különösen a glutaminsav — a központi idegrendszerben szinte mindenütt megtalálhatók. Ezek az excitáns aminosavak a glutamát-receptorok — a glutamát-receptoroknak különböző altípusai ismeretesek — transzmittereiként funkcionálnak. A glutamát-receptorok különböző altípusai közül az egyiket például, a specifikus antagonistá N-metil-D-aszparaginsav nevéből képzett betűszóval NMDA-receptornak nevezzük. Az NMDA-receptorfehérjén különböző kötőhelyek találhatók az agonisták, illetve az antagonisták részére. Így például egy aminosav, a glicin szintén kötődik az NMDA-receptorhoz és modulátorként viselkedik, vagyis modulálja a receptort, azaz megváltoztatja a természetes agonista glutaminsav hatását. Azok az antagonisták tehát, amelyek képesek ezeket a glicin-kötőhelyeket elfoglalni, antagonistá hatást fejthetnek ki az NMDA-receptorokon, és gátolhatják ezeken a receptorokon a túlzott ingerkeltést.

A glutamát-receptorok két másik altípusát képviselik az AMPA-receptorok és a kainát-receptorok, amelyek a specifikus agonistáik, a 2-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav (AMPA) és a kainsav (2-izopropenil-2-karboxi-3-pirrolidin-ecetsav) után kapták a nevüket. A már tárgyalt NMDA-receptorokhoz hasonlóan, antagonistákkal ezeken a receptorokon is gátolhatjuk a túlzott ingerkeltést, azaz a receptor "túlgerjesz-

tettségét".

Egy sor neurodegeneratív betegség vagy pszichés rendellenesség esetében megnövekedett glutamátszintet lehet kimutatni, amely a központi idegrendszer (CNS) túlzott izgalmi állapothoz vagy toxikus jelenségekhez vezethet. A glutamát-receptorok altípusaival szemben antagonistá hatást mutató vegyületek ezért alkalmasak lehetnek ezeknek a betegségeknek a kezelésére. Következésképpen a glutamát-receptor antagonisták, és különösen az NMDA-receptor antagonisták, illetve ezeknek a receptoroknak a modulátorai, így például a glicin-antagonisták, valamint az AMPA-antagonisták a gyógyászatban neurodegeneratív betegségek (Huntington-chorea és Parkinson-betegség), valamint hipoxia, anoxia vagy isémia — például agyi történéseket (stroke) követően — neurotoxikus következményeire visszavezethető működési zavarok esetében alkalmazandó, továbbá epilepsziaellenes, depresszióellenes vagy szorongást oldó, úgynevezett anxiolitikus gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként hasznosíthatók [lásd *Arzneim. Forschung* 40, 511-514 (1990); *TIPS* 11, 334-338 (1990); és *Drugs of the Future* 14, 1059-1071 (1989)].

A (II) képletű vázat tartalmazó imidazolo-kinoxalinonok között sok ismert vegyületet találunk. A DE-OS 3 004 750 és DE-OS 3 004 751 számú szabadalmi iratokban allergiaellenes hatású imidazolo-kinoxalinon-származékokat írnak le. Ugyanakkor imidazolo-kinoxalinonok képezik az US 5 166 344 (lásd még az EP 400 583 számú szabadalmi iratot) szabadalmi leírás tárgyát is, és az oltalmi körbe tartozó vegyületeknek foszfodi-

észteráz gátló, valamint a szívműködést és a keringést befolyásoló hatást tulajdonítanak.

Ami a központi idegrendszeri (CNS) hatásokat illeti, az US 5 182 386 számú szabadalmi leírás GABA-receptor antagonistá vagy inverz antagonistá hatású imidazolo-kinoxalinokra vonatkozik, és a leírás szerint ezek a vegyületek a szorongás vagy alvászavarok leküzdésére, továbbá görcsgátlóként, valamint memóriajavító szerként alkalmazhatók.

Glutamát-antagonistaként számos közzétételi iratban (lásd például EP 374 534 és EP 260 467) találkozhatunk ilyen vegyületekkel, ezek azonban túlnyomórészt kinoxalin-2,3-dion-származékok.

A gyűrűrendszerhez tartozó benzolgyűrűn heterociklusos csoporttal szubsztituált vegyületek képezik a tárgyát például a WO 92/07847 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésnek. Kondenzált heterociklusos vegyületeket, ezek között imidazolo-kinoxalinonokat írnak le az US 5 153 196, US 5 196 421 és WO 93/20077 számú szabadalmi iratokban, az utóbbi a gyűrűrendszer benzolgyűrűjén 2-4 nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoporttal szubsztituált származékok előállításával is foglalkozik.

Mindazonáltal a glutamát-antagonistaként leírt vegyületekben az anellált imidazolgyűrű jellemző szubsztituensei csupán a trifluor-metil-, fenil- és alkilcsoportok közül kerülnek ki.

Legújabban azt találtuk, hogy az imidazolo-kinoxalinok benzolgyűrűjének a szubsztitúciója heterociklusos csoporttal,

továbbá az anellált imidazolgyűrűbe karboxicsoport vagy egy észteresített karboxicsoport bevitele, új, előnyösebb glutamát-antagonistákat eredményez, ezért ezek a vegyületek különösen alkalmasak az így befolyásolható neurológiai rendellenességek kezelésére.

A találmány tárgyát tehát az (I) általános képletű, új imidazolo-kinoxalinonok — a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, illetve adott esetben egy vagy két klóratommal, továbbá trifluor-metil-, nitro- vagy metilén-dioxi-csoporttal szubsztituált fenil-, piridil- vagy tienilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos (dialkil-amino)-alkil-csoport;

R³ jelentése klór- vagy brómatom, illetve trifluor-metil-, ciano- vagy nitrocsoport;

A jelentése öttagú, 1-4 nitrogénatomot, illetve 1 vagy 2 nitrogénatomot és egy oxigén- vagy kénatomot magában foglaló, adott esetben az R⁴ és R⁵ szimbólumoknak megfelelő csoporttal szubsztituált heterociklusos csoport; ahol

R⁴ és R⁵ jelentése, azonos vagy különböző jelentést megengedve, hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, hidroxietil- vagy adott esetben klóratommal, illetve trifluor-metil- vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, karboxicsoport, 1-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, -CH₂-NR⁶R⁷ általános képletű csoport, amelyben R⁶ és R⁷ egymástól függetlenül hidrogénatomot

vagy 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy $-\text{CH}_2-$
 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8$, illetve $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}^8$ általános képletű
csoport, amelyekben R^8 1-5 szénatomos alkilcsoportot,
adott esetben klóratommal, nitrocsoporttal vagy tri-
fluor-metil-csoporttal szubsztituált fenilcsoportot
vagy egy heteroarilcsoportot jelent; és

B jelentése kémiai kötést kifejező vegyértékvonal vagy 1-5
szénatomos alkilénecsoport —
ezek tautomerjei és izomerjei, valamint fiziológiásan elfogad-
ható sói képezik.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ame-
lyek képletében R^1 jelentése metil-, etil- vagy fenilcsoport.
 R^2 előnyös jelentése metil- vagy etilcsoport, illetve hidro-
génatom, és amennyiben R^2 hidrogénatomot jelent, a vegyületek-
ből — ezek ugyanis ebben az esetben karbonsavak — alkálifém-
vagy alkáliföldfém-hidroxidokkal, valamint szerves, nitrogén-
tartalmú, úgynevezett aminbázisokkal sőt képezhetünk. Ha pél-
dával nátrium-hidroxidot vagy 2-amino-2-(hidroxi-metil)-1,3-
-propándiolt (TRIS) használunk a sóképzéshez, kívánt esetben a
savakat vízben oldható vegyületekké alakíthatjuk át. Előnyös,
ha az R^3 szimbólumnak megfelelő szubsztituens valamilyen e-
lektronszívó csoport, például nitro- vagy trifluor-metil-cso-
port, amely a gyűrűn 7-helyzetben található.

Az A szimbólumnak megfelelő 5-tagú heterociklusos csoport
előnyösen pirrolból vagy egy pirrolszármazékból, egy hidrogén-
atom elvételével származtatható csoport. A pirrolszármazékok
közül kiváltképpen előnyösek a 3-formil-pirrol, a 3-(amino-

-metil)-pirrol acilezett alakjai, így a benzoil- vagy piridin-karbonil-származékok, továbbá a (3-aryl-ureido)-pirrolok, amelyek esetében különösen előnyös, ha az acilcsoportként jelen levő benzoilcsoport nitro- vagy trifluor-metil-csoportot hordoz helyettesítőként.

A két nitrogénatomos 5-tagú heterociklusok közül az imidazolgyűrűs vegyületek és származékaik, így a benzimidazol, továbbá a pirazol előnyösek, míg a 3 vagy 4 nitrogénatomot magában foglaló heterociklus például 1,2,3-triazol vagy 1,2,4-triazol — beleértve a származékokat is —, illetve tetrazol lehet.

B előnyös jelentése kémiai kötést kifejező vegyértékvo-nal.

A találmány szerinti, heterociklusos csoporttal szubsztituált imidazolo-kinoxalinonok a már korábban is ismert imidazolo-kinoxalinonokkal összevetve meglepően előnyös tulajdonságokat mutatnak, és különösen szembetűnő az új vegyületek kiemelkedő hatékonysága.

A találmány szerinti vegyületeket különböző eljárásokkal állíthatjuk elő, ezek ismertetésével foglalkozunk az itt következő részben.

Egy (III) általános képletű 8-amino-imidazolo-kinoxalinont, amelynek képletében R^1 , R^3 és B az előzőekben megadott jelentésűek, és R^2 jelentése alkilcsoport, egy 1,4-dikarbonil-vegyülettel vagy szukcinaldehid-származékkal, illetve egy ilyenből származtatható ciklusos vagy aciklusos acetállal, például egy (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatva, a

megfelelő pirrolszármazékot kapjuk.

A (IV) általános képletű vegyületek megvásárolhatóak vagy általánosan ismert eljárásokkal előállíthatók.

A pirrolgyűrű kialakítását a szokásos módon, a szakirodalomban leírt eljárásokat [lásd például C. Ferri: "Reaktionen de organischen Synthese", Thieme Verlag, 1978, 708. és azt követő oldalak] követve, előnyösen ecetsavban, 60 és 120°C közötti hőmérsékleten végezzük. Amennyiben a megfelelően szubsztituált diketont vagy (IV) általános képletű acetált reagáltatjuk, a találmány szerinti vegyületként egy (V) általános képletű pirrolszármazékot kapunk. Az így előállított pirrolszármazékban az R^4 , illetve R^5 szimbólumoknak megfelelő szubsztituenseket ismert módon, ilyen célra alkalmas eljárásokkal átalakíthatjuk. Így például egy formilcsoportot redukálva hidroxil-alkil-származékokat, úgynevezett redukatív aminálással pedig amino-alkil-vegyületeket állíthatunk elő.

A redukatív aminálást általában 5 és 80°C, előnyösen 10 és 30°C közötti hőmérsékleten, valamilyen redukálószer, például nátrium-[ciano-trihidrido-borát] jelenlétében, vagy katalitikus hidrogénezéssel, megfelelő hidrogénező katalizátort, például csontszenes palládiumkatalizátort, csontszenes platina-katalizátort vagy Raney-nikkelt alkalmazva, célszerűen valamilyen poláris oldószerben, így alkoholokban vagy N,N-dimetil-formamidban végezzük.

Az aldehideket a szokásos módon, ismert eljárásokkal [lásd például R.C. Larock: "Comprehensive Organic Transformations", 1989, VCH Publisher, 838. és azt követő oldalak] a ta-

lálomány szerinti karbonsavakká oxidálhatjuk. Előnyös az oxidációt alkalmas oldószerben, például acetonban, 25 °C-on, kálium-permanganáttal végezni.

A (III) általános képletű kiindulási vegyületeket, amelyek képletében R^3 nitrocsoport kivételével a korábban megadott szubsztituensek valamelyikét jelenti, az EP 400 583 számú szabadalmi iratban leírtak szerint, illetve az így kapott termék nitrálásával és a nitrovegyület redukciójával, az [A] reakcióvázlaton látható szintézisutat követve állíthatjuk elő.

Ismeretes, hogy a (VI) általános képletű, orto-helyzetben halogénatommal szubsztituált nitro-benzolok az 1-es helyzetű nitrogénatomjukon szubsztituálatlan (VII) általános képletű imidazolokkal alkalmas oldószerben, például dimetil-szulfoxidban, N,N-dimetil-formamidban vagy acetonitrilben 0°C és 140°C közötti hőmérsékleten, bázis, például kálium-karbonát jelenlétében reagáltatva, egy szubsztituált imidazol-származékot adnak. Az is köztudott továbbá, hogy a halogénatom szubsztitúciója 4-helyzetben szubsztituált vagy 4,5-helyzetben diszubsztituált imidazolokkal úgy megy végbe, hogy a nukleofil támadásban az imidazolgyűrű sztérikusan kevésbé gátolt nitrogénje vesz részt, ennek folytán ezekben az esetekben egységes termék, egy (VIII) általános képletű vegyület keletkezik.

A nitrovegyület redukciója egy (IX) általános képletű anilinné ismert módon, például palládium- vagy nikkelkatalizátor jelenlétében, katalitikus hidrogénezéssel, illetve egy másik eljárást követve, ón(II)-kloriddal történhet.

A (VI) általános képletű orto-halogén-nitro-benzolok ke-

reskedelmi áruként beszerezhető, vagy ismert eljárásokkal könnyen előállíthatjuk azokat.

A következő lépésben a kapott (IX) általános képletű vegyületet valamilyen inert, aprotikus oldószerben, például dekalinban, tetralinban, 1,2-diklór-benzolban, 1,3-dimetil-2-imidazolidinonban vagy 1,3,4-trimetil-2-imidazolidinonban, 150 és 200°C közötti hőmérsékleten, egy kétszeresen aktivált szénsavszármazékkal, például karbonil-kloriddal, difenil-karbonáttal vagy — előnyösen — N,N'-karbonil-diimidazollal reagáltatva, egy (X) általános képletű imidazolo-kinoxalinonná ciklizáljuk.

A (XI) általános képletű nitrovegyületeket egy (X) általános képletű vegyületből — a képletben R^3 jelentése nitrocsoport kivételével a fentebb megadottak valamelyike — úgy állíthatjuk elő, hogy azt -10 és +20°C közötti hőmérsékleten, salétromsavval, kénsav és salétromsav elegyével vagy kénsav jelenlétében kálium-nitráttal nitráljuk, végül a nitrovegyületet azonos módon redukálva, mint ahogyan azt fentebb már tárgyaltuk, az (V) általános képletű pirrolszármazékok szintéziséhez használható, (III) általános képletű kiindulási vegyületeket kapjuk.

A találmány szerinti vegyületek előállítását egy másik szintézisúton a [B] reakcióvázlat — a képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A és B az előzőekben megadott jelentésűek — szemlélteti. Eszerint egy (XII) általános képletű nitro-benzol-származékot, amelynek molekulájában két kicserélhető halogénatom található, az előzőekben már ismertetett módon először

egy (VII) általános képletű imidazollal reagáltatunk, aminek eredményeképpen egy (VIIIb) általános képletű vegyület keletkezik, majd a második lépésben ezt reagáltatjuk egy (XIII) általános képletű heterociklusos vegyülettel, amikor is a megfelelő (XIV) általános képletű vegyületet kapjuk. A szintézis további lépései — a nitrocsoport redukciója, majd ezt követően a ciklizálás — megegyeznek az előzőekben tárgyalt szintézisút lépéseivel, így azok kivitelezése is azonos módon történhet.

A (XIII) általános képletű heterociklusos vegyület előnyösen egy olyan nitrogéntartalmú gyűrűs vegyület lehet, amelyben szubsztituálható iminocsoport található, ilyenek például az imidazol-, a pirazol-, az 1,2,3-triazol-, az 1,2,4-triazol- és a tetrazolszármazékok. Mindazonáltal azok a heterociklusos vegyületek is szóba jöhetnek, amelyeknél a gyűrűtag atomok valamelyike más heteroatom, például oxigén- vagy kénatom.

Adott esetben az eljárásnak egy olyan változatát is megvalósíthatjuk, melynek során a megfelelő (XV) általános képletű nitro-benzolt — a képletből kiderül, hogy a molekulában két kicserélhető halogénatom, valamint a gyűrűzáráshoz szükséges helyzetben egy védett aminocsoport található — először a kívánt (XIII) általános képletű heterociklusos vegyülettel, majd az így kapott (XVI) általános képletű terméket a megfelelő (VII) általános képletű imidazolszármazékkal reagáltatjuk. Az amin-védőcsoport eltávolításával egy (XVII) általános képletű vegyületet kapunk, amelyből a már korábban

tárgyalt ciklizálással a várt (I) általános képletű vegyület-hez juthatunk.

Azokat a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^3 nitrocsoportot jelent, egy még további eljárást követve, egy (XVIII) általános képletű vegyületből kiindulva is előállíthatjuk. Ezúttal először 8-helyzetben nitráljuk a kiindulási vegyületet, majd az így kapott (XIX) általános képletű nitrovegyületet egy (XX) általános képletű aminoszármazékká redukáljuk. Az aminocsoportot védjük, és a terméket újból nitrálva, egy 7-nitro-származékot állítunk elő, amelyből könnyen — a védőcsoport lehasításával — megkaphatjuk a megfelelő, például egy (IV) általános képletű furánszármazékkal való reagáltatásra alkalmas, (XXI) általános képletű 8-amino-7-nitro-imidazolo-kinoxalinon-származékot.

Az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A és B az előzőekben megadott jelentésűek, olyan (I) általános képletű savakká hidrolizálhatjuk, amelyek képletében az R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , A és B szimbólumok jelentése a korábban megadottak valamelyikével azonos, R^2 pedig hidrogénatomot jelent. A hidrolízist célszerűen alkalikus körülmények között, például alkálifém-hidroxidok vagy alkálifém-karbonátok jelenlétében, alkalmas oldószerben, így vízben, valamilyen rövid szénláncú alkoholban, tetrahidrofuránban vagy ezek elegyében végezzük. Az így kapott szerves savat adott esetben egy fiziológiásan elfogadható aminnal képzett sóvá vagy fémsóvá alakíthatjuk. A sók közül kiemelkedő jelentőségűek az alkálifémsók, így a nátrium- vagy káliumsók, az alkáliföldfémek sói,

például a kalciumsók, valamint az egyéb fémsók közül például az alumíniumsók; a szerves bázisokkal képzett sók alatt pedig elsősorban a morfolinnal, piperidinnel, a mono-, bisz- és trisz(2-hidroxi-etil)-aminnal vagy a 2-amino-2-(hidroxi-metil)-1,3-propándiollal képzett sókat értjük.

A találmány szerinti vegyületek a glutaminsav — amely egy közismert excitáns aminosav — antagonistái, és különösen kifejezett az affinitásuk az NMDA-receptorok, az AMPA-receptorok, valamint a kainát-receptorok glicin-kötőhelyei iránt, amelyekben antagonistá hatást fejtenek ki.

A találmány szerinti vegyületeket embergyógyászati hatóanyagként neurodegeneratív betegségek és a központi idegrendszer neurotoxikus zavarainak kezelésére alkalmas, továbbá görcsoldó, epilepsziaellenes, a szorongást oldó és depresszióellenes hatású gyógyszerkészítmények előállításához használhatjuk.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek farmakológiai hatékonyságát patkányagyból izolált membránpreparátumon vizsgáltuk. A vizsgálat úgy történik, hogy a membránpreparátumot a találmány szerinti vegyületek jelenlétében radioaktív izotóppal jelzett anyagokkal, úgynevezett ligandumokkal, így [³H]-2-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsavval (³H-AMPA), [³H]-glicinnel vagy [³H]-kainsavval inkubáljuk, amikor is ezek a ligandumok a specifikus receptorokhoz, az AMPA-receptorokhoz, NMDA-receptorokhoz, illetve kainát-receptorokhoz kötődnek. Az inkubálást követően a membránpreparátum radioaktivitását szcintillációs számlálóban megmérve meg-



határozhatjuk a specifikusan kötött ligandum mennyiségét, és ezeknek a radioligandumoknak a vizsgált hatóanyag által koncentrációfüggően leszorított mennyiségéből kiszámíthatjuk az adott hatóanyag affinitását a megfelelő receptorhoz. A disszociációs állandót (K_i , az i index itt az inhibíciós állandó elnevezésre utal), amelyben a találmány szerinti vegyület leszorítóképességének, azaz az affinitásának a mértékét adja meg, a mérési adatokból iteratív, nemlineáris regresszióanalízissel kapjuk, IBM számítógépen, egy "Statistical Analysis System (SAS) elnevezésű, a P.J. Munson és D. Rodbard [Analytical Biochem. 107, 220 (1980); Ligand: Versatile Computerized Approach for Characterization of Ligand Binding System] "Ligand"-jához hasonló program segítségével végezve a számításokat.

A találmány szerinti vegyületekkel a következő in vitro vizsgálatokat végeztük:

- a) Receptorkötés [^3H]-2-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsavval (^3H -AMPA)

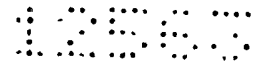
A membránpreparátumot úgy készítjük, hogy frissen kivett patkányagyagyat mintegy tizenötszörös térfogatú "A" pufferoldattal [az "A" pufferoldat összetétele: 30 mM 2-amino-2-(hidroxi-metil)-1,3-propándiol-hidroklorid (TRIS-HCl) és 0,5 mM etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA); pH = 7,4] egy Ultra-TURRAX^R készülékben homogenizálunk, a szuszpenziót 20 percig 48 000 g-vel centrifugáljuk, majd a felülúszót elválasztjuk, és a kiülepedett fehérjefrakciót egymás után háromszor "A" pufferoldatban szuszpendálva, valamint minden alkalommal 20 percig

48 000 g-vel centrifugálva, mossuk. A kimosott membránrészeket ezután tizenötszörös térfogatú "A" pufferoldatban újból fel-szuszpendáljuk, 30 percig 37 °C-on inkubáljuk a szuszpenziót, majd ismételt centrifugálással és szuszpendálással még kétszer átmoszuk a fehérjefrakciót, végül lefagyasztva, -70 °C-on fel-használásig tároljuk.

A receptorkötési teszt kivitelezéséhez a 37 °C-ra felen-gedett fehérjefrakciót kétszer egymás után 48 000 g-vel 20 percig centrifugáljuk és "B" pufferoldatban (a "B" pufferoldat összetétele: 50 mM TRIS-HCl, 0,1 M kálium-tiocianát és 2,5 mM kalcium-klorid; pH = 7,1) szuszpendálva mossuk, azután 0,25 mg membránpreparátum, 0,1 μ Ci 3 H-AMPA (60 Ci/mmol), valamint a vizsgálandó (I) általános képletű vegyület 1 ml "B" pufferol-dattal készült oldatát 60 percig jégen inkubáljuk. Az inkubá-ciós elegyet egy CF/B-szűrőn (Firma Whathman), amelyet előző-leg legalább 2 óra hosszáig 0,5 %-os, vizes poli(etilén-imin)-oldattal kezeltünk, szűrjük, majd ezt követően a szűrőt 5 ml hideg "B" pufferoldattal mossuk, hogy a kötött és szabad li-gandumot (3 H-AMPA) elválasszuk egymástól. A membránpreparátum-hoz kötött 3 H-AMPA mennyiségét úgy kapjuk meg, hogy egy szcin-tillációs számlálóban megmérjük a radioaktivitását, azután a leszorítási görbe regresszióanalízisével meghatározzuk az in-hibíciós állandó (K_i) értékét.

b) Receptorkötés [3 H]-glicinnel

A glicin-receptorkötési teszthez használható membránpre-parátumot úgy készítjük, hogy patkányokból frissen kimetszett



hippocampusokat tízszeres térfogatú előkészítő-pufferoldattal (az előkészítő-pufferoldat összetétele: 50 mM TRIS-HCl és 10 mM EDTA) egy Potter-féle készülékben homogenizálunk, majd a homogenizátumot 20 percig 48 000 g-vel centrifugáljuk. A felülúszót elöntjük, és a kiülepedett membránrészeket újból feluszpendálva és minden alkalommal 20 percig 48 000 g-vel centrifugálva, kétszer egymás után mossuk.

A lefagyasztott membránpreparátumot 37 °C-ra felengedjük, majd kétszer egymás után 48 000 g-vel 20 percig centrifugálva és mérő-pufferoldatban (a mérő-pufferoldat összetétele: 50 mM TRIS-HCl és 10 mM magnézium-klorid, pH = 7,4) szuszpendálva, mossuk. Az inkubációs reakcióelegy 0,25 mg membránfehérjét, 25 nM [³H]-glicint (16 Ci/mmol) és ismert mennyiségű vizsgálati anyagot tartalmaz, összesen 0,5 ml mérő-pufferoldatban. A nem-specifikus kötődést 1 mM glicin hozzáadásával határozzuk meg. A reakcióelegyet 60 percig 4 °C-on inkubáljuk, utána a kötött és szabad ligandumot szűrőssel, GF/B-szűrőt használva, majd a szűrőt 5 ml jéghideg mérő-pufferoldattal mosva, választjuk el egymástól. A szűrőn fennmaradó radioaktivitást folyadékszintillációs számlálóban mérjük, és a leszorítási görbe alapján, iteratív, nemlineáris illesztési program segítségével, vagy Cheng és Prusoff egyenletének megfelelően kiszámítjuk a diszociációs állandót.

c) Receptorkötés [³H]-kainsavval

A kainát-receptorkötési teszthez használható membránpreparátum készítéséhez patkányok frissen kivett nagyagyát tizen-

ötszörös térfogatú előkészítő-pufferoldattal (az előkészítő-pufferoldat összetétele: 30 mM TRIS-HCl és 0,5 mM EDTA, pH = 7,4) egy Ultra-Turrax^R készülékben homogenizáljuk. A homogenizátumot 48 000 g-vel 20 percig centrifugáljuk, a felülúszót elöntjük, majd a kiülepedett membránrészeket háromszor egymás után előkészítő-pufferoldatban szuszpendálva és minden alkalommal 48 000 g-vel 20 percig centrifugálva, mossuk. A harmadik kimosást követően a szuszpenziót 37 °C-on inkubáljuk, azután még kétszer centrifugáljuk és újraszuszpendáljuk a fehérjefrakciót, végül a membránpreparátumot felhasználásig -70 °C-on, lefagyasztva tároljuk.

A lefagyasztott membránpreparátumot 37 °C-ra felengedve, mérő-pufferoldatban (50 mM TRIS-HCl, pH = 7,4) felsuszpendáljuk és 48 000 g-vel 20 percig centrifugáljuk, majd a kiülepedett membránrészeket mérő-pufferoldatban ismét felsuszpendáljuk. Az inkubációs reakcióelegy 0,25 mg membránfehérjét, 0,058 μ Ci (58 Ci/mmol) radioaktív ligandumot és ismert mennyiségű vizsgálati anyagot tartalmaz, összesen 1 ml mérő-pufferoldatban. A nonspecifikus kötődést 1 mM glutaminsav jelenlétében határozzuk

meg. A reakcióelegyet 60 percig jégen inkubáljuk, utána a kötött és nem kötött ligandumot szűréssel, GF/B-szűrőt használva, majd a szűrőt 5 ml jéghideg mérő-pufferoldattal mosva, elválasztjuk egymástól. A GF/B-szűrőt felhasználás előtt legalább 2 óra hosszáig 0,5 %-os poli(etilén-imin)-oldattal kezeljük. A leszorítási görbék kiértékelése, illetve a disszociációs állandók kiszámítása nemlineáris illesztési

program segítségével, vagy Cheng és Prusoff egyenlete alapján történik.

A fenti vizsgálatok eredményei az új vegyületek nagyon jó minőségét mutatják.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények a szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal együttesen tartalmazzák valamely (I) általános képletű vegyület terápiásan hatékony mennyiségét. A helyi alkalmazásra szánt gyógyszerformák, például hintópor vagy kenőcs esetében a hatóanyag koncentrációja a szokásos lehet, így a hatóanyag-tartalom ezeknél a készítményeknél rendszerint 0,0001 és 1,00, előnyösen 0,001 és 0,1 tömeg% között van.

A belsőleg alkalmazandó készítményeket célszerű egységnyi dózisokat tartalmazó gyógyszerformában adni a páciensnek. Az egységnyi dózisonak megfelelő mennyiség a testtömegre számítva általában kilogrammonként 0,1 és 100 mg között van. A gyógyszerkészítmény alkalmazása során az adagolás jelenthet napi egyszeri, illetve napi többszöri beadást, a betegség természetétől és súlyosságától függően.

Az alkalmazási módnak megfelelően a találmány szerinti gyógyszerkészítmények a hatóanyagon kívül különböző, a szakterület művelői előtt általánosan ismert vivő-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmaznak. A helyi alkalmazásra szánt gyógyszerkészítmények például a gyógyszer technológia szokásos segédanyagai, így etanol, izopropil-alkohol, oxetilezett ricinusolaj, oxetilezett és hidrált ricinusolaj, poliakrilsav, polietilén-glikol, polietilén-glikol-sztearát, etoxilezett zsíral-

koholok, paraffinolaj, vazelin és lanolin felhasználásával készülhetnek. A belsőleg alkalmazható gyógyszerkészítmények előállításához használatos vivő-, hígító és/vagy egyéb segédanyagok közül például a tejcukrot, a polietilén-glikolt, az etanol, a keményítőfélek, a talkumot és a poli(vinil-pirrolidon)-t említhetjük.

A gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak továbbá antioxidánsokat, így tokoferolt, butilezett hidroxianizolt vagy butilezett hidroxitoluolt, valamint ízjavító adalékokat, stabilizálószereket, emulgálószereket és fertőtlenítőszereket.

A gyógyszerkészítményekben a hatóanyag mellett megtalálható anyagoknak csakúgy, mint a gyógyszerkészítmények gyártása során felhasznált anyagoknak toxikológiai szempontból minden gyanún felül állónak kell lenniük, azonfelül az is szükséges, hogy ezek a hatóanyaggal összeférhetőek legyenek. A gyógyszerkészítmények előállítása a szokásos módon, például a hatóanyag és az egyéb segédanyagok, így hígító- és vivőanyagok összekeverésével történhet.

A találmány szerinti vegyületekből különböző rendeltetésű, vagyis orálisan, parenterálisan, szubkután, intraperitoneálisan vagy helyileg alkalmazható gyógyszerkészítmények, illetve az alkalmazás módjának megfelelő gyógyszerformák, például tabletta, emulzió, infúziós vagy injekciós oldat, pép, kenőcs, zselé, krém, lemosószer, hintőpor vagy spray készülhetnek.

A találmány szerinti vegyületek előállítását példákon mutatjuk be.

1. példa:

4,5-Dihidro-1-metil-4-oxo-8-(1-pirrolil)-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter

a) 5-Metil-1-[2-nitro-4-(trifluor-metil)-fenil]-4-imidazolkarbonsav-etil-észter

10,45 g (0,05 mol) 1-fluor-2-nitro-4-(trifluor-metil)-benzol, 7,7 g (0,05 mol) etil-(4-metil-5-imidazolkarboxilát), 13,8 g kálium-karbonát és 100 ml acetonitril elegyét visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 4 óra hosszáig. A lehűtött reakcióelegyet ezután 1000 ml vízzel elkeverjük, 250 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, majd a szerves oldószeres fázist magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A párlási maradékot dietil-éterrel eldörzsölve megkristályosítjuk, aminek eredményeképpen 11,4 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk. A termék olvadáspontja: 142-144 °C, a kitermelés 66%.

b) 1-[2-Amino-4-(trifluor-metil)-fenil]-5-metil-4-imidazolkarbonsav-etil-észter

11,6 g (0,034 mol), a fenti a) pontban leírtak szerint előállított vegyületet 100 ml etanolban, 2 g 10 %-os csontszén-palládiumkatalizátor jelenlétében, légköri nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogénezünk. A hidrogéngáz-felvétel megszűnte után a katalizátortól megszabadított oldatot vákuumban bepároljuk, és a párlási maradékot kevés dietil-éterrel megkristályosítjuk. Az így kapott 189-190°C olvadáspontú termék töme-

ge 9,8 g, a kitermelés 93%.

- c) 4,5-Dihidro-1-metil-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]-kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter
-

Bemérünk 7,3 g (0,0233 mol), a fenti b) pontban leírtak szerint előállított vegyületet, 4,2 g (0,0259 mol) N,N'-karbonil-diimidazolt és 100 ml 1,2-diklór-benzolt, majd az elegyet 2,5 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűtés után a szilárd terméket szűrőre gyűjtjük és leszívátjuk, majd aceton és dietil-éter elegyével mossuk. Ilyen módon 5,1 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk, amelynek az olvadáspontja: 270-271°C, a kitermelés 64,5 %-a a számítottnak.

- d) 4,5-Dihidro-1-metil-8-nitro-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]-kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter
-

5,0 g (0,015 mol), a fenti c) pontban leírtak szerint előállított vegyületet 50 ml tömény kénsav és 50 ml salétromsav (sűrűség = 1,50) elegyében 72 órán át szobahőmérsékleten, majd még 1 óra hosszat 60 °C-on nitrálunk. Lehűlés után az elegyet jégre öntjük, a kivált csapadékot szűrőre visszük és leszívátjuk, majd vízzel mossuk. Az így kapott termék tömege 3,9 g, az olvadáspontja: 284-286°C, a kitermelés 60%.

- e) 8-Amino-4,5-dihidro-1-metil-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]-kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter
-

12 g (0,031 mol) fenti, a d) pontban leírtak szerint előállított nitrovegyületet 200 ml forrásban levő ecetsavban fel-

oldunk, majd mintegy 15 perc alatt, kis részletekben beadagolunk 15 g vasport. 30 perc múlva a kivált csapadékot leszívátjuk, azután ecetsavval, vízzel és metanollal mossuk. Az így kapott 300 °C-on olvadó termék tömege 10 g, a kitermelés 91%.

f) 4,5-Dihidro-1-metil-4-oxo-8-(1-pirrolil)-7-trifluor-
-metil)-imidazolo[1,2-a]-kinoxalin-2-karbonsav-etil-
-észter

Bemérünk 1,5 g (0,0042 mol) fenti, az e) pontban leírtak szerint előállított vegyületet és 30 ml tömény, vízmentes ecetsavat, majd 1,12 g (0,085 mol) 2,5-dimetoxi-tetrahydrofuran hozzáadása után az elegyet előmelegített olajfürdővel forrásig melegítjük. Miután a kiindulási vegyület oldatba ment, még 5 percig forraljuk a reakcióelegyet, majd gyorsan lehűtjük, a kivált csapadékot szűrőre visszük és leszívátjuk, végül ecetsavval és dietil-éterrel mossuk. Az így kapott termék tömege 0,75 g, az olvadáspontja: 290-295°C, a kitermelés 44%.

2-8. példák:

Azonos módon eljárva, mint ahogyan azt az 1. példában megadtuk, de az (a), (b), (c), (d), (e) és (f) képletű, 3-helyzetben szubsztituált 2,5-dimetoxi-furan-származékokat reagáltatva állítjuk elő a következő vegyületeket:

2. 8-(3-Formil-pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1-metil-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]-kinoxalin-2-karbonsav-etil-
-észter

Összegképlet: $C_{20}H_{15}F_3N_4O_4$; a termék olvadáspontja: 292-296°C.

3. 8-{3-[(3-Fenil-ureido)-metil]-pirrol-1-il}-4,5-dihidro-1-metil-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]-kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter
-

Összegképlet: $C_{27}H_{23}F_3N_6O_4$; a termék 300°C felett olvad.

4. 4,5-Dihidro-1-metil-8-[3-{3-(4-nitro-fenil)-ureido}-metil]-pirrol-1-il]-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]-kinoxalin-2-karbonsav-metil-észter
-

Összegképlet: $C_{27}H_{23}F_3N_7O_6$; a termék olvadáspontja: 225-230°C.

5. 8-{3-[(Acetil-amino)-metil]-pirrol-1-il}-1-metil-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]-kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter
-

Összegképlet: $C_{22}H_{20}F_3N_5O_4$; a termék olvadáspontja: 198-200°C.

6. 8-(3-Formil-pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1-metil-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]-kinoxalin-3-propionsav-etil-észter
-

Összegképlet: $C_{22}H_{19}F_3N_4O_4$; a termék olvadáspontja: 235-239°C.

7. 4,5-Dihidro-8-{3-[(izonikotinoil-amino)-metil]-pirrol-1-il}-1-metil-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]-kinoxalin-2-karbonsav-metil-észter
-

Összegképlet: $C_{26}H_{21}F_3N_6O_4$; a termék olvadáspontja: 268-270°C.

8. 8-{3-[(Benzoil-amino)-metil]-pirrol-1-il}-4,5-dihidro-1-
-etil-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]-kinoxala-
lin-2-karbonsav-etil-észter
-

Összegképlet: $C_{27}H_{22}F_3N_5O_4$; a termék olvadáspontja: 230-231°C.

9. példa:

4,5-Dihidro-8-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1-metil-4-oxo-7-
-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-
-etil-észter

Bemérünk 1,0 g (0,0028 mol), az 1. példa e) pontjában le-
írtak szerint előállított vegyületet, 2 g acetonil-acetont és
25 ml ecetsavat, majd az elegyet forrásig melegítjük. Mintegy
5 percnyi forralás után a szilárd rész teljesen oldatba megy,
ekkor még 10 percig folytatjuk a melegítést, majd a reakcióe-
legyet lehűtjük, és a kivált csapadékot leszívátjuk, végül di-
etil-éterrel mossuk és szárítjuk. Az így kapott 0,9 g termék
300°C felett olvad, a kitermelés 75%.

10. példa:

4,5-Dihidro-1-metil-4-oxo-8-(1-pirrolil)-7-(trifluor-me-
til)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav

0,5 g, az 1. példa f) pontjában leírtak szerint előállí-
tott észtert 1 g lítium-hidroxid 50 ml vízzel készült oldatá-

ban, rövid idő alatt 80 °C-ra emelve a hőmérsékletet, feloldunk. Pár óra múlva a reakcióelegyet ecetsavval 5-ös pH-ra savanyítjuk, majd a kivált csapadékot szűrőre visszük és leszívátjuk, azután vákuumban megszáritjuk. Az így kapott, 300°C felett olvadó sav tömege 0,4 g, a kitermelés 86 %-a a számítottnak.

11-19. példák:

A 10. példában megadottak szerint eljárva, a 2-9. példákban leírt észterekből állítjuk elő a következő vegyületeket:

11. 8-(3-Formil-pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1-metil-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav

Összegképlet: $C_{18}H_{11}F_3N_4O_4$; a termék 300°C felett olvad.

12. 8-{3-[(3-Fenil-ureido)-metil]-pirrol-1-il}-4,5-dihidro-1-metil-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav

Összegképlet: $C_{25}H_{19}F_3N_6O_4$; a termék 300°C felett olvad.

13. 1-Etil-8-{3-[(3-fenil-ureido)-metil]-pirrol-1-il}-4,5-dihidro-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav

Összegképlet: $C_{26}H_{21}F_3N_6O_4$; a termék 300°C felett olvad.

14. 1-Etil-4,5-dihidro-8-[3-{[3-(4-nitro-fenil)-ureido]-metil}-pirrol-1-il]-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav

Összegképlet: $C_{26}H_{20}F_3N_7O_6$; a termék olvadáspontja: 290-295°C.

15. 4,5-Dihidro-1-metil-8-[3-{[3-(4-nitro-fenil)-ureido]-metil}-pirrol-1-il]-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav
-

Összegképlet: $C_{25}H_{18}F_3N_7O_6$; a termék 300°C felett olvad.

16. 1-Etil-4,5-dihidro-8-{3-[(izonikotionil-amino)-metil]-pirrol-1-il}-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]-kinoxalin-2-karbonsav
-

Összegképlet: $C_{25}H_{19}F_3N_6O_4$; a termék 300°C felett olvad.

17. 4,5-Dihidro-8-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1-metil-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav
-

Összegképlet: $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3$; a termék 300°C felett olvad.

18. 8-(3-Formil-pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1-metil-3-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-3-propionsav
-

Összegképlet: $C_{20}H_{15}F_3N_4O_4$; a termék 300°C felett olvad.

19. 8-{3-[(Benzoil-amino)-metil]-pirrol-1-il}-1-etil-4,5-dihidro-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav
-

Összegképlet: $C_{25}H_{18}F_3N_5O_4$; a termék olvadáspontja: 298-300°C.

20. példa:

4,5-Dihidro-8-(1-imidazolil)-1-metil-4-oxo-7-(trifluor-
-metil)-imidazolo-[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-etil-ész-
ter

a) 1-[5-Klór-2-nitro-4-(trifluor-metil)-fenil]-5-metil-
-4-imidazolkarbonsav-etil-észter

A vegyületet az 1. példa a) pontjában megadott eljárást
követve, 2,4-diklór-1-nitro-5-(trifluor-metil)-benzoból és e-
til-(4-metil-5-imidazolkarboxilát)-ból állítjuk elő. A kapott
termék olvadáspontja: 118-119°C.

b) 1-[5-(1-Imidazolil)-2-nitro-4-(trifluor-metil)-fe-
nil]-5-metil-4-imidazolkarbonsav-etil-észter

5 g (0,013 mol), a fenti a) pontban leírtak szerint elő-
állított vegyület, 1,8 g (0,026 mol) imidazol és 100 ml aceto-
nitril elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk 120 órán át.
A reakcióidő leteltével az oldószert elpárologtatjuk, a párlá-
si maradékhoz etil-acetátot és vizet adunk, majd összerázás u-
tán a nem elegyedő fázisokat elválasztjuk, és az oldószeres
fázist vízzel mossuk, szárítjuk, végül bepároljuk. A visszama-
radó nyersterméket diizopropil-éter és tetrahydrofurán 99:1 a-
rányú elegyével eldörzsölve kristályosítjuk, aminek eredménye-
képpen 160-162 °C-on olvadó kristályok formájában kapjuk a
címben megnevezett vegyületet.

3) [2-Amino-5-(1-imidazolil)-4-(trifluor-metil)-fenil]-5-metil-4-imidazolkarbonsav-etil-észter

Bemérünk 3,5 g fenti, a b) pontban leírtak szerint előállított vegyületet és 50 ml ecetsavat, az elegyet forrásig melegítjük, azután kis részletekben beadagolunk 5,6 g vasport. 20 perccel később a reakcióelegyet vákuummal szívátva szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, majd a párlási maradékhoz vizet adunk és kétszer egymás után etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószeres extraktumot nátrium-karbonát-oldattal savmentes-re mossuk, majd az oldószert elpárologtatjuk, és a visszamaradó nyersterméket dietil-éterrel digeráljuk. Az így kapott 265-266 °C-on olvadó termék tömege 1,8 g, a kitermelés 55%.

4) 5-Dihidro-8-(1-imidazolil)-1-metil-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter

0,7 g (0,002 mol) fenti, a c) pontban leírtak szerint kapott anilinszármazék, 0,5 g 1,1'-karbonil-diimidazol és 50 ml 1,2-diklór-benzol elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk 2 óra hosszáig, majd lehűlés után a csapadékot kiszűrjük, leszívátjuk, végül metanol és izopropil-alkohol forró elegyével mossuk. Ilyen módon 0,2 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk, amelynek az olvadáspontja: 265-270°C, a kitermelés 25 %-a az elméletileg számítotttnak.

21. példa:

4,5-Dihidro-1-metil-8-(2-metil-imidazol-1-il)-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-
-etil-észter

A vegyületet a megfelelő kiindulási vegyületekből a 20. példában megadott eljárást követve állítjuk elő. A kapott termék 300°C felett olvad.

22. példa:

4,5-Dihidro-1-metil-4-oxo-8-(1,2,4-triazol-1-il)-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-
-etil-észter

A vegyületet a megfelelő kiindulási vegyületekből a 20. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék olvadáspontja: 291-293°C.

23-26. példák:

A 19-21. példák szerinti vegyületeket lítium-hidroxid vizes oldatával, a 10. példában bemutatott eljárást követve, elhidrolizáljuk. Ilyen módon állítjuk elő a következő vegyületeket.

23. 4,5-Dihidro-8-(1-imidazolil)-1-metil-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav

Összegképlet: $C_{17}H_{13}F_3N_6O_3$; a termék olvadáspontja: 291-293°C.

24. 4,5-Dihidro-1-metil-8-(2-metil-imidazol-1-il)-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav

Összegképlet: $C_{17}H_{12}F_3N_5O_3$; a termék 300°C felett olvad.

25. 4,5-Dihidro-1-metil-4-oxo-8-(1,2,4-triazol-1-il)-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav

Összegképlet: $C_{17}H_{12}F_3N_5O_3$; a termék 300°C felett olvad.

26. 1-Etil-4,5-dihidro-8-(1-imidazolil)-4-oxo-7-(trifluor-metil)-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav

Összegképlet: $C_{17}H_{12}F_3N_5O_3$; a termék 300°C felett olvad.

27. példa:

8-(3-Formil-pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1-metil-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter

a) 5-Dihidro-1-metil-4-oxo-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter

A vegyületet úgy állítjuk elő, hogy először 1-fluor-2-nitro-benzolt és etil-(4-metil-5-imidazolkarboxilát)-ot reagáltatunk, majd a terméket hidrogénezzük, azután N,N'-karbonil-diimidazollal gyűrűbe zárjuk.

b) 5-Dihidro-1-metil-8-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter

300 ml 100 %-os salétromsavba 0-5 °C-on, állandó keverés közben beadagolunk 25 g (0,09 mol) fenti, az a) pontban leírtak szerint előállított vegyületet. Az adagolás végeztével még 15 percig keverjük a reakcióelegyet, majd jégre öntjük, a kivált csapadékot szűrőre visszük és leszívátjuk, végül a terméket acetonnal kezeljük. Így a címben megnevezett vegyületet, amelynek a tömege 26 g, 300°C felett olvadó kristályok formájában kapjuk, a kitermelés 82%.

c) 8-(Acetil-amino)-4,5-dihidro-1-metil-4-oxo-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter

A fenti b) pontban leírtak szerint előállított nitrovegyületet forró ecetsavban vasporral redukáljuk. Az így kapott termék 300°C felett olvad, a kitermelés 66%.

d) (Acetil-amino)-4,5-dihidro-1-metil-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter

1 g fenti, a c) pontban leírtak szerint előállított vegyületet 20 °C-on, kis részletekben 25 ml 100 %-os salétromsavhoz adunk, majd a reakcióelegyet még 5 percig keverjük. Az így kapott 300°C felett olvadó nitrovegyület tömege 0,8 g, a kitermelés 70%.

e) Amino-4,5-dihidro-1-metil-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter

A fenti d) pontban leírtak szerint kapott vegyületet sósavval szelektív hidrolízisnek vetjük alá oly módon, hogy elő-

szőr 70 °C-ra melegítjük a reakcióelegyet, majd lassan hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. Így 1,4 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk, amelynek az olvadáspontja 300°C felett van, a kitermelés 35%.

8) (3-Formil-pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1-metil-7-nitro-
-4-oxo-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-etil-
-észter

1,00 g, (0,003 mol) fenti, az e) pontban leírtak szerint előállított vegyületet az 1. példa f) pontjában megadott eljárást követve, forró ecetsavban 1,0 g 3-formil-2,5-dimetoxi-tetrahidrofuránnal reagáltatunk. Az így kapott termék 220-225 °C-on olvad, a tömege 0,3 g, a kitermelés 24%.

28. példa:

4,5-Dihidro-1-metil-8-(2-metil-imidazol-1-il)-7-nitro-4-
-oxo-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter

9) (Acetil-amino)-4-fluor-2-(2-metil-imidazol-1-il)-1-
-nitro-benzol

Bemérünk 3 g (0,0138 mol) 5-(acetil-amino)-2,4-difluor-1-nitro-benzolt, 1,1 g (0,0135 mol) 2-metil-imidazolt, 5 g kálium-karbonátot és 50 ml acetonitrilt, majd az elegyet 72 órán át 50 °C-on keverjük. A reakcióidő leteltével az elegyet vákuummal szívatva szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, végül a párlási maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kro-

matográfias eljárással tisztítjuk, metilén-dikloridot és 5% metanolt tartalmazó oldószerkeleggyel végezve az eluálást. Az így kapott termék tömege 1,0 g, az izopropil-alkoholból átkristályosított anyag olvadáspontja: 209-210°C, a kitermelés 26%.

b) [2-Amino-5-(2-metil-imidazol-1-il)-4-nitro-fenil]-
-5-metil-4-imidazolkarbonsav-etil-észter

6,0 g (0,022 mol), a fenti a) pontban leírtak szerint előállított vegyület, 3,4 g (0,022 mol) etil-(4-metil-5-imidazolkarboxilát), 6 g kálium-karbonát és 100 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 120 °C-on keverjük 2 óra hosszáig. A reakcióidő letelte után az elegyet vákuummal szívátva szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A párlási maradékhoz vizet adunk, metilén-dikloriddal extraháljuk, azután a szerves oldószeres fázist szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, végül a visszamaradó nyersterméket izopropil-alkoholból átkristályosítjuk, aminek eredményeképpen 3,5 acil-amino-vegyületet kapunk, a kitermelés 39%.

A fenti köztiterméket felvesszük 100 ml sósavban, majd 4 órányi 60 °C-on folytatott kevertetés után a sósavat vákuumban, amennyire lehet, ledesztilláljuk. A visszamaradó részt 0 °C-on ammónium-hidroxiddal semlegesítjük, utána metilén-dikloriddal extraháljuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfias eljárással tisztítjuk. Az így kapott termék tömege 1 g.

4) 5-Dihidro-1-metil-8-(2-metil-imidazol-1-il)-7-nitro-3-oxo-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter

Bemérünk 1,0 g fenti, a b) pontban leírtak szerint előállított vegyületet, 0,6 g N,N'-karbonil-diimidazolt és 50 ml 1,2-diklór-benzolt, majd az elegyet 2 óra hosszáig 160-170 °C-on keverjük. A reakcióidő letelte után lehűtjük az elegyet 50 °C-ra, a csapadékról dekantáljuk az oldatot, majd a maradékot forró acetonnal kezeljük és leszívátjuk. A szűrletet bepárolva 0,1 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk. A termék olvadáspontja: 265-270°C.

29. példa:

4,5-Dihidro-8-(1-imidazolil)-1-metil-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter

a) Fluor-4-(1-imidazolil)-5-nitro-anilin

4,7 g (0,069 mol) imidazol és 2,1 g (0,07 mol) 80 %-os, olajban diszpergált nátrium-hidrid 0 °C-ra hűtött oldatához lassú ütemben 12 g (0,068 mol) 2,4-difluor-5-nitro-anilint adunk, majd a reakcióelegyet néhány órán át ezen a hőmérsékleten keveredni hagyjuk. A reagáltatás végeztével az elegyet vízzel meghigítjük, többször egymás után metilén-dikloriddal extraháljuk, a szerves fázist megszáritjuk, végül bepároljuk. A párlási maradékot izopropil-alkoholból átkristályosítva 7,1

g, a címben megnevezett vegyületet kapunk, amelynek az olvadáspontja: 211-212°C, a kitermelés 45%.

b) [2-Amino-5-(1-imidazolil)-4-niro-fenil]-5-metil-4-
-imidazolkarbonsav-etil-észter

Bemérünk 4,2 g (0,027 mol) etil-(4-metil-5-imidazolkarboxilát)-ot és 30 ml N,N-dimetil-formamidot, azután az elegyhez előbb 0,82 g (0,027 mol) 80 %-os, olajban diszpergált nátrium-hidridet, majd 1 órával később 6,1 g (0,027 mol) fenti, az a) pontban leírtak szerint előállított vegyületet adunk. A reakcióelegyet éjszakán át keveredni hagyjuk, másnap felmelegítjük 50 °C-ra és ezen a hőmérsékleten tartjuk még egy óra hosszáig, majd vízzel elkeverjük, 3 ml ecetsavat adunk hozzá és metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, végül a párlási maradékot dietil-éter és izopropil-alkohol 95:5 arányú elegyével megkristályosítjuk. Az így kapott 213-215°C olvadáspontú termék tömege 4,2 g, a kitermelés 42 %-a a számítottnak.

4) 5-Dihidro-8-(1-imidazolil)-1-metil-7-nitro-4-oxo-
-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav-etil-észter

1,0 g, a b) pontban leírtak szerint előállított vegyületet a 28. példa c) pontjában megadottaknak megfelelően reagáltatunk. Az így kapott 0,3 g, 328-330 °C-on olvadó termék a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 24 %-a a számítottnak.

30-32. példák:

A 27-29. példákban leírtak szerint előállított vegyületeket a 10. példában megadott eljárást követve, lítium-hidroxid vizes oldatával hidrolizáljuk, aminek eredményeképpen kapjuk a következő vegyületeket:

30. 4,5-Dihidro-8-(1-imidazolil)-1-metil-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav

Összegképlet: $C_{15}H_{10}N_6O_5$; a termék $300^{\circ}C$ felett olvad.

31. 4,5-Dihidro-1-metil-8-(2-metil-imidazol-1-il)-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav

Összegképlet: $C_{16}H_{12}N_6O_5$; a termék $300^{\circ}C$ felett olvad.

32. 8-(3-Formil-pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1-metil-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]kinoxalin-2-karbonsav

Összegképlet: $C_{17}H_{11}N_5O_6$; a termék $300^{\circ}C$ felett olvad.

S Z A B A D A L M I I G É N Y P O N T O K

1. Az (I) általános képletű imidazolo-kinoxalinonok, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, illetve adott esetben egy vagy két klóratommal, továbbá trifluor-metil-, nitro- vagy metilén-dioxi-csoporttal szubsztituált fenil-, piridil- vagy tienilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos (dialkil-amino)-alkil-csoport;

R^3 jelentése klór- vagy brómatom, illetve trifluor-metil-, ciano- vagy nitrocsoport;

A jelentése öttagú, 1-4 nitrogénatomot, illetve 1 vagy 2 nitrogénatomot és egy oxigén- vagy kénatomot magában foglaló, adott esetben az R^4 és R^5 szimbólumoknak megfelelő csoporttal szubsztituált heterociklusos csoport; ahol

R^4 és R^5 jelentése, azonos vagy különböző jelentést megengedve, hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, hidroxietil- vagy adott esetben klóratommal, illetve trifluor-metil- vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, formil- vagy karboxics csoport, 1-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, $-\text{CH}_2-\text{NR}^6\text{R}^7$ általános képletű csoport, amelyben R^6 és R^7 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8$, illetve $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}^8$ általános képletű csoport, amelyekben R^8 1-5 szénatomos alkil-

csoportot, adott esetben klóratommal, nitrocsoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált fenil-csoportot vagy egy heteroarilcsoportot jelent; és B jelentése kémiai kötést kifejező vegyértékvonal vagy 1-5 szénatomos alkiléncsoport; ezek tautomerjei és izomerjei, valamint fiziológiásan elfogadható sói.

2. Eljárás betegségek leküzdésére, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű imidazolo-kinoxalinonok valamelyikét alkalmazzuk.

3. Eljárás neurodegeneratív betegségek, valamint a központi idegrendszer neurotoxikus, különösen agyvérzésre vagy az agy és a gerincvelő traumás elváltozásaira visszavezethető zavarai, továbbá epilepszia, szorongásos állapotok és depresszió kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű imidazolo-kinoxalinonok valamelyikét alkalmazzuk.

4. Orálisan, parenterálisan vagy intraperitoneálisan alkalmazható gyógyszerkészítmény, amely a szokásos gyógyszerészeti vivő-, higító- és/vagy egyéb segédanyagok mellett legalább egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű imidazolo-kinoxalinont tartalmaz, a testtömegre számítva egységnyi dózisonként 0,1 és 100 mg/kg közötti mennyiségben.

5. Intravénásan alkalmazható gyógyszerkészítmény, amely a szokásos gyógyszerészeti vivő-, higító, és/vagy egyéb segédanyagok mellett legalább egy, az 1. igénypont szerinti (I)

általános képletű imidazolo-kinoxalinont tartalmaz 0,001 és 10 tömeg% közötti mennyiségben.

Handwritten signature

A meghatalmazott:

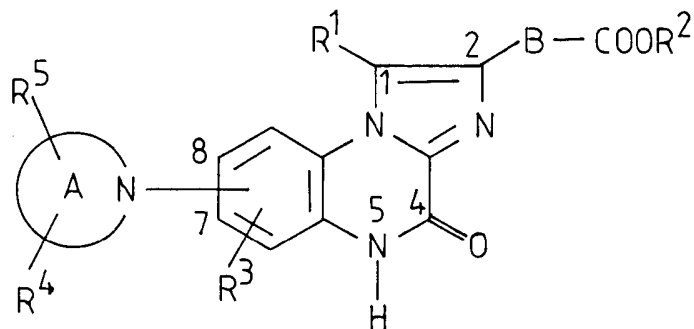
Beliczay László
szakszabványíró
az S B G É K Nemzetközi
Szabványügyi Bizottság tagja
H-1067 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34 24 323, fax: 34 24 323

Handwritten signature of Beliczay László

2847/95

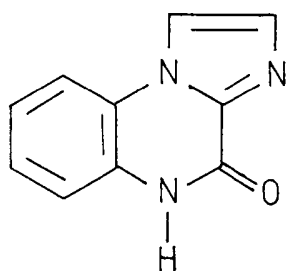
61174/BE

6/1

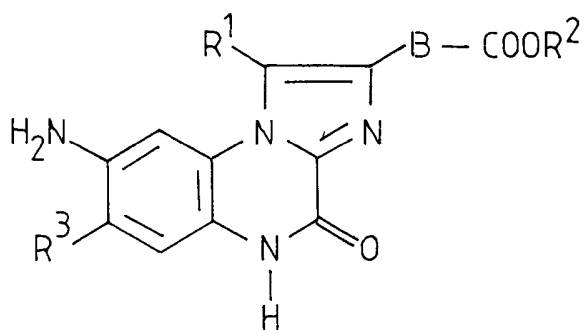


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

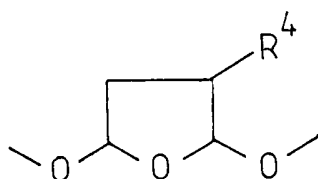
(I) 73969



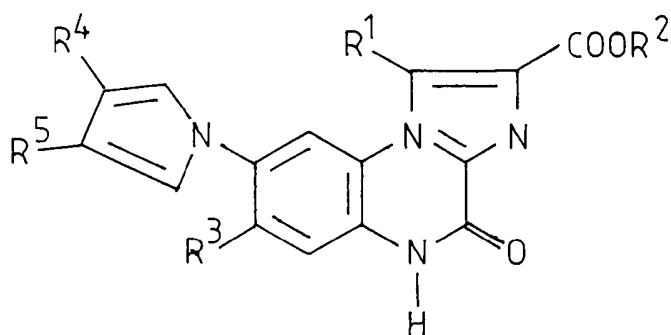
(II)



(III)



(IV)

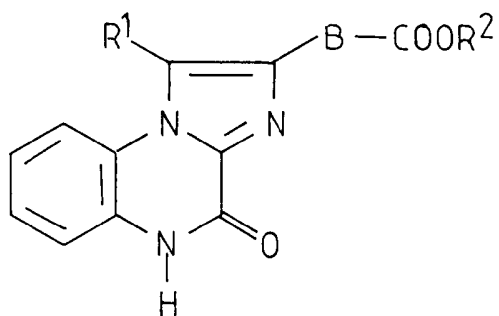


(V)

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-150 / Fax: 34-24-323

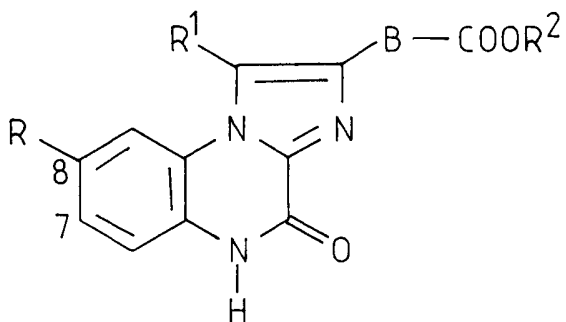
2847/95

611747BE
672



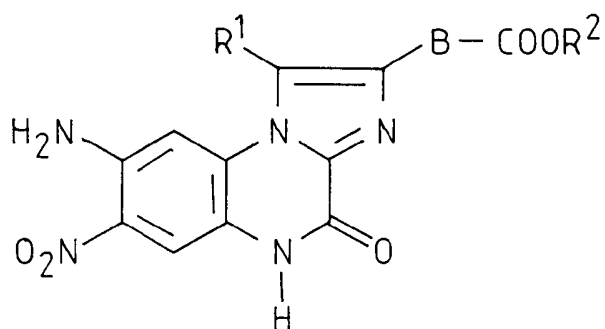
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

(XVIII)

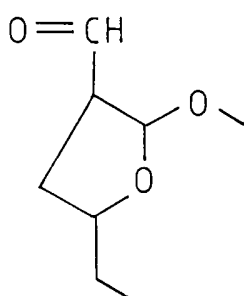


(XIX) R = NO₂

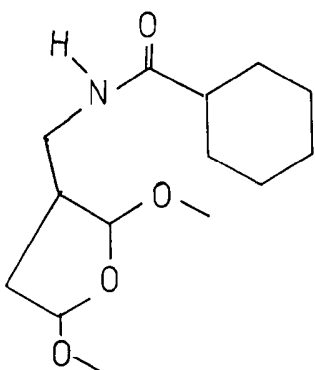
(XX) R = NH₂



(XXI)



(a)

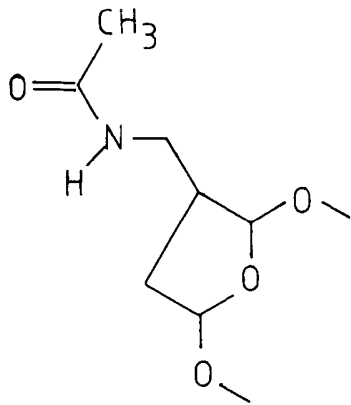


(b)

Beliczky László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. és K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950 / fax: 34-24-323

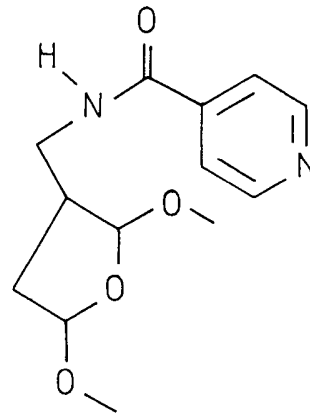
28K7/95

61.1747 BE
613

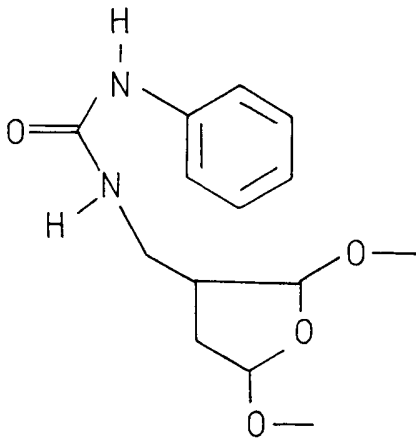


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

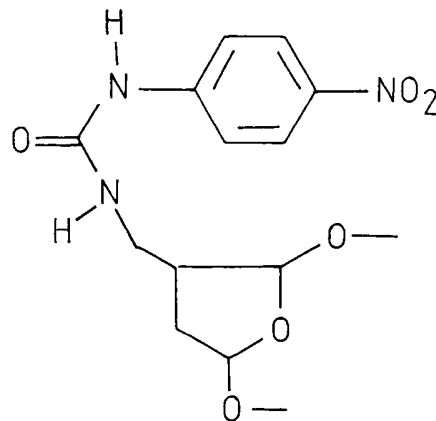
(c)



(d)



(e)



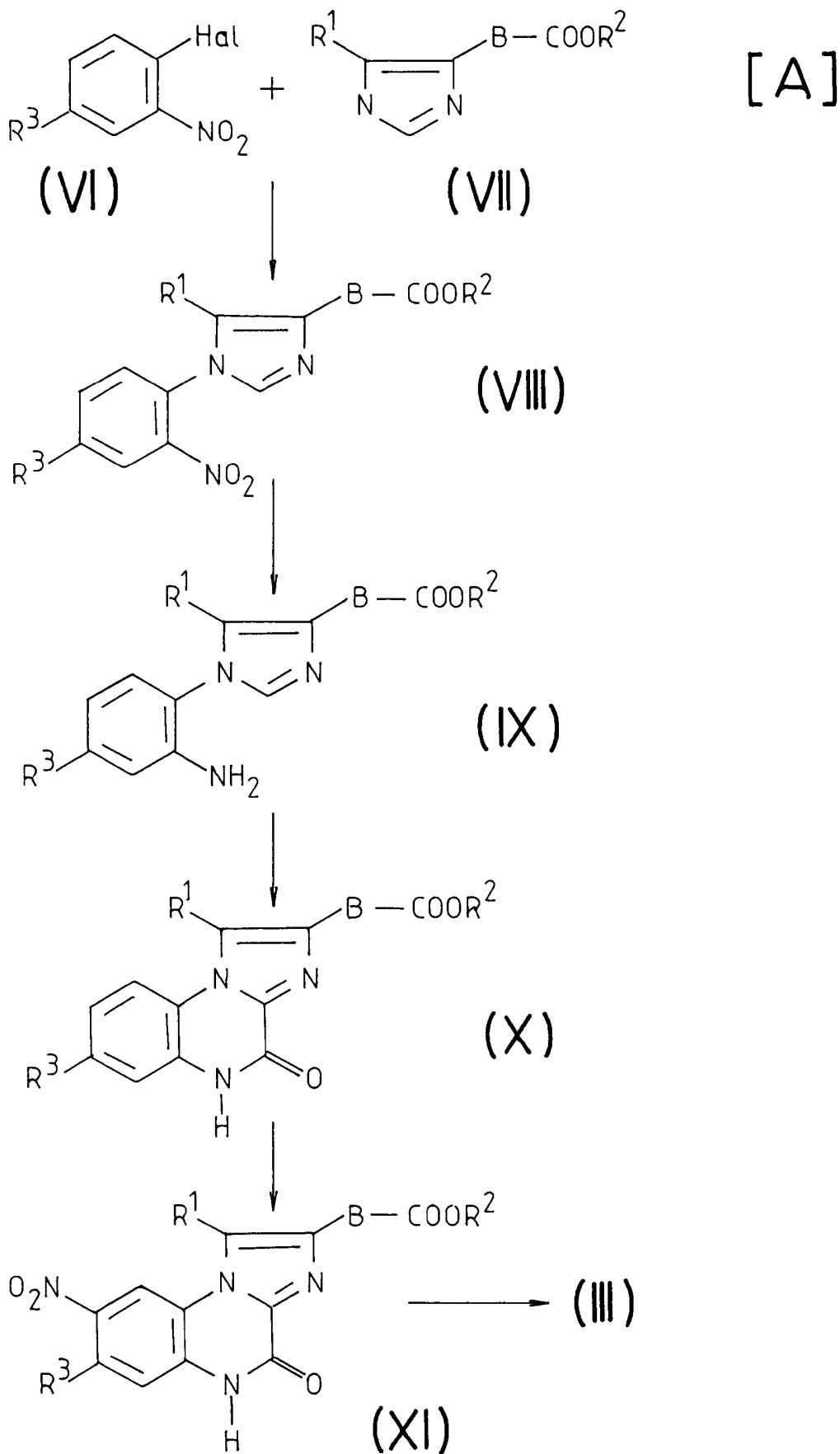
(f)

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-960 Fax: 34-24-323

2817/95

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

61.17478E
874

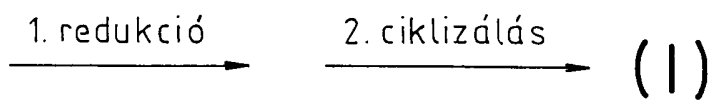
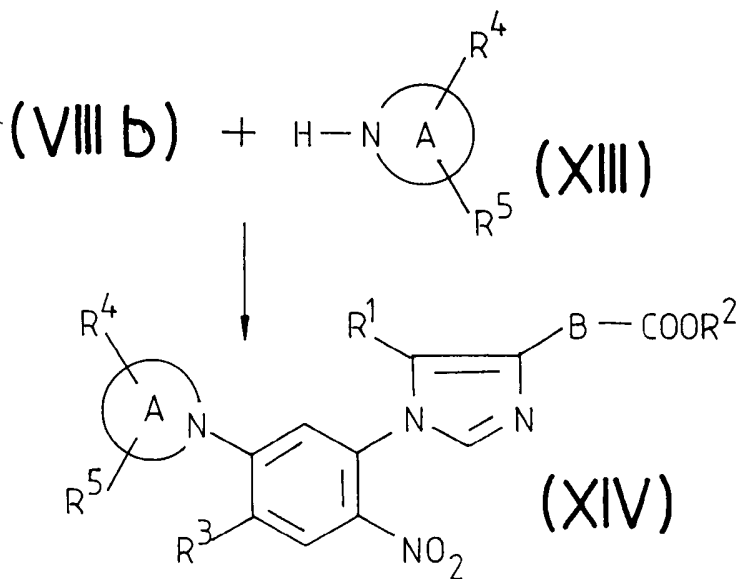
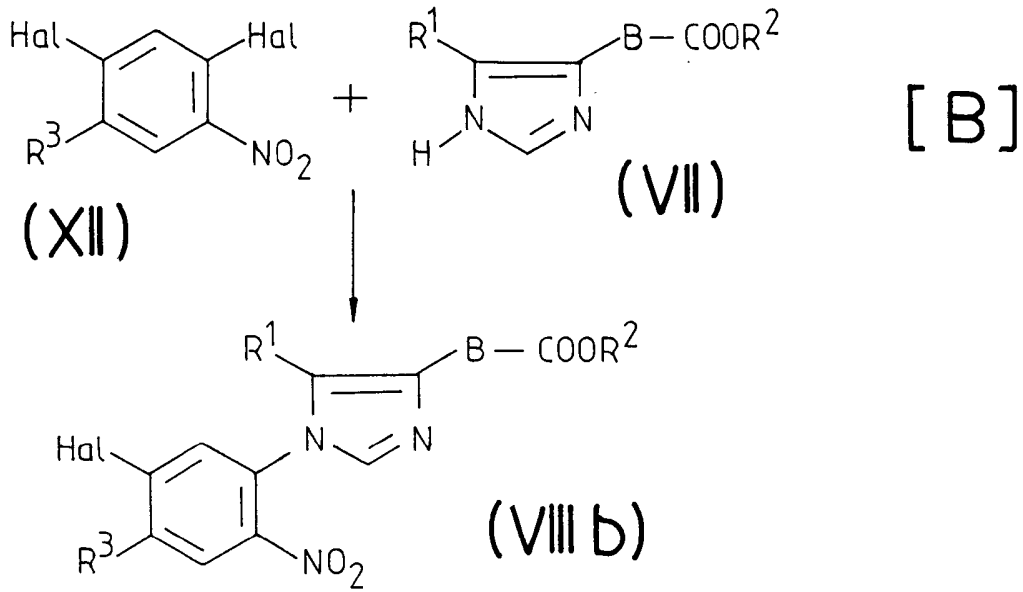


Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-150, fax: 34-24-323

2817/95

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

61.174.1/BF
675



Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. és K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-4501 Fax: 34-24-323

2847/95

61.174.1.BE
676

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

[C]

