

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 161148 B

(21) Patentansøgning nr.: 3220/88

(22) Indleveringsdag: 14 jun 1988

(41) Alm. tilgængelig: 27 mar 1990

(44) Fremlagt: 03 jun 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: *Novo Nordisk A/S; Novo Alle; 2880 Bagsværd, DK

(72) Opfinder: Holger Claus *Hansen; DK, Frank *Waetjen; DK

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 487/04

// (C 07 D 487/04

C 07 D 235:00

C 07 D 241:00)

(74) Fuldmægtig: Novo Nordisk A/S; CNS Division, Patentafdelingen ; Sydmarken 5 , 2860 Søborg

(54) Imidazoquinoxalinforbindelser, fremgangsmåde til fremstilling deraf samt farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne

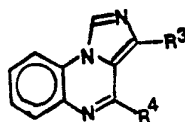
(56) Frødragne publikationer

DK 154142 B, 155007 B

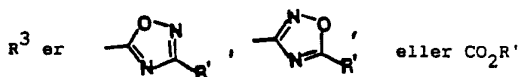
3220-88

(57) Sammendrag:

Nye imidazoquinoxalinforbindelser med den generelle formel



hvor



hvor R' er

C₁₋₆-alkyl, som kan være uforgrenet eller forgrenet, C₃₋₇-cykloalkyl eller phenyl; og

R⁴ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl; og 5-N-oxider deraf.

fortsættes

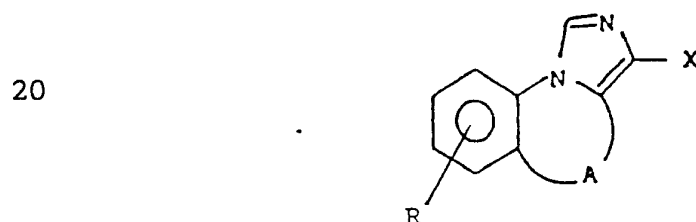
3220-88

Forbindelserne er nyttige i psykofarmaceutiske præparationer, til anvendelse som antikrampemidler, anxiolytica, sovemidler og til bedring af den kognitive funktion i hjernen hos pattedyr.

Opfindelsen angår hidtil ukendte, terapeutisk aktive imidazoquinoxalinforbindelser, en fremgangsmåde til fremstilling heraf, samt farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne. De omhandlede forbindelser er fordelagtige til psykofarmaceutisk anvendelse, f.eks. ved behandling af sygdomme i centralnervesystemet, f.eks., som antikrampe-

Det er velkendt (Squires, R.F. og Braestrup, C. i Nature (London) 266 (1977) 732-734) at specifikke områder i centralnervesystemet hos hvirveldyr udviser en stærk specifik affinitet for 1,4- og 1,5-benzodiazepiner. Disse områder kaldes benzodiazepinreceptorer.

Fra DK fremlæggelsesskrift nr. 155007 og nr. 154142 er det kendt at visse imidazo[1,5-a]-kondenserede heterocycliske forbindelser



er benzodiazepinreceptorligander, og afhængigt af

- 1) grundskelettets struktur
- 2) substituenten

kan forbindelserne have væsentlig forskellig kemisk-fysiske og biologiske egenskaber, herunder krampehæmmende og angstlindrende egenskaber.

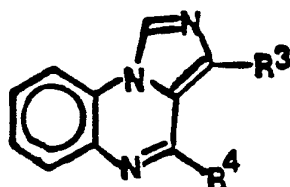
Forbindelserne ifølge de nævnte skrifter er i kraft af -A-leddet lactamer (cycliske amider), hvor nitrogenatomet er ikke-basisk og har koordinationsstallet 3.

Det har nu vist sig, at medlemmer af en ny gruppe imidazoquinoxalinforbindelser, som i -A-leddet er iminer med et basisk nitrogenatom med koordinationsstallet 2, også har stærk affinitet for benzodiazepinreceptorerne, hvilket gør dem velegnede til anvendelse i psykofarmaceutiske præparater.

Det er ved den foreliggende opfindelse tilsigtet at tilvejebringe sådanne imidazoquinoxalinforbindelser.

Imidazoquinoxalinforbindelserne ifølge opfindelsen har den generelle formel I

15



(I)

20

hvor

25

R^3 er



eller CO_2R'

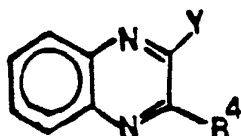
hvor R' er C_{1-6} -alkyl, som kan være uforgrenet eller forgrenet, C_{3-7} -cycloalkyl eller phenyl, og

R^4 er hydrogen, C_{1-6} -alkyl eller 5-N-oxider deraf.

Ifølge opfindelsen fremstilles de omhandlede forbindelser ved en fremgangsmåde, der er ejendommelig ved, at man:

a) omsætter en forbindelse med formlen II

5



(II)

10

hvor R^4 har ovenstående betydning, og hvor Y er en afgangsgruppe, med en forbindelse med formlen III

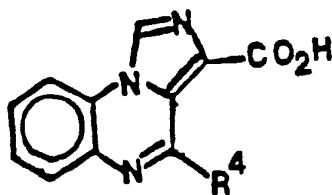


15

hvor R^3 har ovenstående betydning, til dannelse af en forbindelse med den generelle formel I, eller

b) omsætter et reaktivt derivat af en forbindelse med
den generelle formel IV

25



(IV)

30 hvor R^4 har ovenstående betydning, med en forbindelse med den generelle formel V



35 hvor R' har ovenstående betydning, til dannelse af en forbindelse med den generelle formel I hvor R^3 er



5

hvor R' har ovenstående betydning.

10

Afgangsgruppen, Y, kan være enhver passende afgangsgruppe og, for eksempel, de i amerikanske patenter nr. 4,031,079 eller 4,359,420, omtalte, for eksempel, halogen, alkylthio, f.eks., methylthio, aralkylthio, N-nitrosoalkylamino, alkoxy, mercapto, $-OP(O)(OR)_2$, hvor R er lavere alkyl eller $-OP(O)(NR''R''')$, hvor R'' og R''' hver især repræsenterer lavere alkyl eller fenyl, eller sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, repræsenterer et heterocyklisk radikal som for eksempel morfolin, pyrrolidin, piperidin, eller methylpiperazin. Omsætningen udføres bedst under alkaliske betingelser, f.eks. ved tilstedeværelse af en base, og blandt baser foretrækkes alkalimetall-, f.eks., kalium- eller natrium-, alkoxider eller hydridrider. Omsætningen udføres bedst i et organisk opløsningsmiddel, som ikke reagerer med reaktanterne og produkterne fra omsætningen under omsætningsbetingelserne, specielt et vandfrit opløsningsmiddel og helst et vandfrit aprotisk opløsningsmiddel såsom dimethylformamid (DMF) el.lign. Temperaturområdet, der anvendes, kan ligge indenfor ethvert område, som lader omsætningen forløbe ved passende hastighed og uden unødigt forsinkelse eller sønderdeling, og et område fra -40°C til omkring stuetemperatur er således sædvanligvis specielt passende.

30

35 Udgangsstofferne kan fremstilles fra kommercielt tilgængelige organiske forbindelser ved anvendelse af velkendte syntesemetoder.

De farmaceutiske egenskaber af forbindelserne ifølge opfindelsen kan illustreres ved at bestemme deres evne til at fortrænge radioaktivt mærket flunitrazepam fra benzodiazepin receptorer.

5

Fortrængningsaktiviten af forbindelserne ifølge opfindelsen findes ved at bestemme ED_{50} -værdien. ED_{50} -værdien angiver den dosis (mg/kg) af en testsubstans, som forårsager, at den specifikke binding af flunitrazepam til benzodiazepinreceptorer i en levende hjerne reduceres til 50% af kontrolværdien.

10

En sådan in vivo test udføres som følger:

15 Princip. Tyve minutter efter indgivelse af en dosis ^3H -flunitrazepam (^3H -FNM) (200 μ Ci/kg, i.v.) har den specifikke binding af ^3H -FNM til hjerne-benzodiazepinreceptorer nået sin maximalværdi. Denne specifikke binding af ^3H -FNM kan delvis eller helt forhindres ved samtidig eller
20 forudgående indgift af farmakologisk aktive benzodiazepiner og nogle benzodiazepinlignende stoffer (Chang and Snyder, Eur.J. Pharmacol. 48, 212-218 (1978)).

Testprocedure. Opløsninger af testsubstanser (2 mg/ml)
25 fremstilles i 5% Duphasol-X ([®] Duphar, ricinusolie-ethylenoxid derivat til emulgering og opløsning af olie og andre vand- uopløselige substanser) ved sonifikation i 10 min ved hjælp af et Branson B15 microtip ultrasonifikationsapparat (indstilling 7). Grupper på tre mus (hunner,
30 NMR, 18-22 gram) indsprøjtes intraperitonealt med 100 mg/kg af testsubstansen. Femten minutter efter indgift af testsubstansen tilføres musene 4 μ Ci intravenøst af ^3H -FNM (70-90 Ci/mol) i 200 μ l fysiologisk saltvandsopløsning. Tyve minutter efter ^3H -FNM indgivelsen aflives musene ved
35 afhugning af hovedet; forhjernen udtages hurtigt (inden for 30 sek) og homogeniseres i 12 ml iskold 25 mM KH_2PO_4 , pH 7,1, ved hjælp af et Ultra Turrax homogeniseringsappa-

rat udstyret med en N 10 aksel. To portioner på 1 ml filtreres straks gennem Whatman GF/C glasfiber filtre og vaskes med 2 x 5 ml af ovennævnte buffer. Mængderne af radioaktivitet på filtrene bestemmes ved konventionel scintillationstælling. En gruppe ubehandlede mus fungerer som kontrol. En til tre mus indsprøjtes med 25 µg/kg clonazepam i.p. 30 minutter før ^3H -FNM til bestemmelse af mængden af non-specifik ^3H -FNM-binding, som skal være mellem 8-15% af den totale binding. Når doser af 100 mg/kg hæmmer mere end 50% af den specifikke ^3H -flunitrazepambinding, indgives testsubstanser i doser, som er faktorer 3,16 gange lavere end 100 mg/kg. ED_{50} for en testsubstans defineres som den dosis, som hæmmer 50% af den specifikke ^3H -FNM-binding. Specifik binding er mængden af binding i kontroldyr minus mængden, der bindes i clonazepambehandlede mus.

Resultater. ED_{50} -værdien bestemmes fra dosis-respons kurver. Hvis kun en dosis testsubstans administreres beregnes ED_{50} -værdien som følger, under forudsætning af, at hæmmingen af specifik binding ligger i området 25-75%:

$$\text{ED}_{50} = (\text{administreret dosis}) \times \frac{1}{\left[\frac{C_o}{C_x} - 1 \right]} \text{ mg/kg}$$

hvor C_o er specifik binding i kontroller og C_x er specifik binding i mus behandlet med testsubstans.

Testresultater, opnået ved at teste nogle af forbindelserne ifølge opfindelsen vil fremgå af følgende tabel I.

TABEL 1.

	Forbindelse	ED ₅₀ (mg/kg)
5		
	6	2,0
	7	1,3
	8	8,5
10	9	1,8
	10	1,5
	11	3,5
	15	1,7

15

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan, sammen med et sædvanligt hjælpestof, bærestof, eller fortyndingsmiddel, og, om ønsket, i form af et farmaceutisk acceptabelt syre-additionssalt heraf, formuleres til farmaceutiske præparater og enhedsdoser deraf, og kan i denne form anvendes på fast form, f.eks. som tabletter eller fyldte kapsler, eller som væsker, såsom opløsninger, suspensioner, emulsioner, eliksirer, eller kapsler fyldt med forbindelsen, alle til oralt brug, i form af suppositorier til rektal administrering; eller i form af sterile injektionsopløsninger til parenteral (inklusiv subkutan) brug. Sådanne farmaceutiske præparater og enhedsdosisformer deraf kan omfatte konventionelle ingredienser i konventionelle forhold, med eller uden yderligere aktive forbindelser eller principper, og sådanne enhedsdosisformer kan omfatte enhver passende effektiv centralnervesystemsygdomslindrende mængde af den aktive ingrediens i overensstemmelse med den daglige dosis, der tænkes anvendt. Tabletter indeholdende 1-30 mg og nærmere angivet 1 mg aktiv ingrediens, per tablet, er således passende repræsentative enhedsdosisformer.

35

Forbindelserne ifølge denne opfindelse kan således anvendes til formulering af farmaceutiske præparater, f.eks., til oral og parenteral indgivelse til pattedyr inkl. mennesker, i overensstemmelse med konventionelle metoder for galenisk farmaci.

Konventionelle excipiens er farmaceutisk acceptable organiske eller uorganiske bærestoffer, der er egnede til parenteral eller oral indgivelse, og som ikke på skadelig måde reagerer med den aktive forbindelse.

Eksempler på sådanne bærestoffer er vand, saltopløsninger, alkoholer, polyethylenglycoler, polyhydroxyethoxileret ricinusolie, gelatine, laktose, amylose, magnesiumstearat, talkum, kiselsyre, fedtsyremonoglycerider og diglycerider, pentaerythritolfedtsyrestre, hydroxymethylcellulose og polyvinylpyrrolidon.

De farmaceutiske præparater kan, om ønsket, steriliseres og blandes med hjælpestoffer, f.eks. smøremidler, konserveringsmidler, stabilisatorer, befugtningsmidler, emulgeringsmidler, salt der influerer på det osmotiske tryk, buffere og/eller farvestoffer eller lignende, som ikke på skadelig måde reagerer med den aktive forbindelse.

Til parenteral indgivelse er injicerbare opløsninger eller suspensioner specielt velegnede, fortrinsvis vandige opløsninger, hvor den aktive forbindelse er opløst i polyhydroxyleret ricinusolie.

Ampuller er passende enhedsdosis former.

Til oral indgivelse er tabletter, drageer eller kapsler med talkum og/eller carbohydrat som bærestof eller bindingsmiddel, eller lignende, bedst egnede. Bærestoffet bør være laktose og/eller majsstivelse og/eller kartoffelstivelse. En sirup, eliksir eller lignende kan anvendes,

når et sødet bærestof kan bruges. Generelt, i bredere anvendelsesområde, dispenseres forbindelserne ifølge opfindelsen i enhedsdosisformer indeholdende 0,05-100 mg i et farmaceutisk acceptabelt bærestof per enhedsdosis.

5

En typisk tablet, som kan fremstilles ved konventionelle tabletfremstillingsteknikker indeholder:

	Aktiv forbindelse	1,0 mg
10	Lactosum	67,8 mg Ph.Eur.
	Avicel [®]	31,4 mg
	Amberlite [®] IRP 88	1,0 mg
	Magnesii stearas	0,25 mg Ph.Eur.

- 15 På grund af deres høje grad af affinitet til benzodiazepinreceptorerne, er forbindelserne ifølge opfindelsen yderst nyttige i behandlingen af sygdomme eller forstyrrelser i centralnervesystemet, når de administreres i en mængde, der lindrer, bedrer eller fjerner disse. De vigtige CNS-aktiviteter af forbindelserne ifølge opfindelsen omfatter både antikonvulsive og anxiolytiske aktiviteter fulgt af lav toksicitet, hvilket tilsammen giver et yderst gunstigt terapeutisk index. Forbindelserne ifølge opfindelsen kan således indgives til et individ, f.eks. et menneske eller et dyr, der har behov herfor til behandling, lindring, bedring, eller fjernelse af en centralnervesystemslidelse, knyttet til de såkaldte benzodiazepinreceptorer, som kræver en sådan psykofarmaceutisk behandling, specielt krampe og/eller angsttilstande, om ønsket i form af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt heraf (såsom hydrobromid, hydroklorid, eller sulfat, som altid fremstillet på den sædvanlige eller konventionelle måde, f.eks., inddampning til tørstof af den frie base i opløsning sammen med syren), sædvanligvis i forbindelse med, 25 samtidig med, eller sammen med et farmaceutisk acceptabelt bærestof eller fortyndingsmiddel, specielt og fortrinsvis i form af et farmaceutisk præparat heraf, enten oralt,

- rektalt, eller parenteralt (inklusiv subkutan), i en psychopharmaceutisk centralnervesystemslindrende effektiv dosis, f.eks. en antikrampe- og/eller anxiolytisk mængde, og under alle omstændigheder en mængde, som er effektiv for lindring af en sådan sygdom i centralnervesystemet, på grund af deres benzodiazepinreceptoraffinitet. Passende dosisområder er 1-200 milligram daglig, fortrinsvis 1-100 milligram daglig, og specielt 1-30 milligram daglig, som altid afhængigt af den faktiske måde hvorpå det indgives, i hvilken form det indgives, hvilket symptom behandlingen er rettet mod, det involverede individ og det involverede individs kropsvægt, samt den ansvarlige læges eller dyrlæges præference og erfaring.
- Opfindelsen vil nu blive beskrevet yderligere i detaljer med reference til følgende eksempler:

EKSEMPEL 1

20

Ethyl-4-methyl-imidazo[1,5-a]quinoxalin-3-carboxylat

- 3-Methyl-2-quinoxalinol (2,84 g, 18 mmol) opløstes i tør DMF (40 ml) og natriumhydrid (55% oliedispersion, 1,0 g, 23 mmol) tilsattes. Den fremkomne opløsning afkøledes under nitrogen til -20°C , hvorefter chlordiethylfosfat (3,3 ml, 23 mmol) tilsattes. Reaktionsblandingen fik lov til at nå rumtemperatur, og tilsattes derefter en -30°C kold opløsning af ethylisocyanoacetat (2,6 g, 23 mmol) og kalium-t-butoxid (2,6 g, 23 mmol) i tør DMF (25 ml). Blandingen rørtes i 45 min. ved rumtemperatur, hvorefter eddisyre (3 ml) tilsattes. Det krystallinske bundfald opsamledes ved filtrering, rensedes med DMF og vand og tørredes, hvilket gav 2,5 g af titelforbindelsen. Smp. $192-193^{\circ}\text{C}$. (Forbindelse 1)

En yderligere mængde af produktet bundfældedes da filtratet inddampedes, og den fremkomne inddampningsrest rørtes med en blanding af vand (100 ml) og ethylacetat (25 ml).

- 5 På lignende måde fremstilledes følgende forbindelser:

Ethyl-imidazo[1,5-a]quinoxalin-3-carboxylat. Smp. 195-196°C, fra 2-quinoxalinol og ethylisocyanoacetat. (Forbindelse 2)

10

Isopropylimidazo[1,5-a]quinoxalin-3-carboxylat. Smp. 205-206°C, fra 2-quinoxalinol og isopropylisocyanoacetat. (Forbindelse 3)

- 15 Tert-butyl-imidazo[1,5-a]quinoxalin-3-carboxylat. Smp. 187-190°C, fra 2-quinoxalinol og tert-butyl-isocyanoacetat. (Forbindelse 4)

- 20 Isopropyl-4-methyl-imidazo[1,5-a]quinoxalin-3-carboxylat. Smp. 182-183°C, fra 3-methyl-2-quinoxalinol og isopropylisocyanoacetat. (Forbindelse 5)

- 25 Tert-butyl-4-methyl-imidazo[1,5-a]quinoxalin-3-carboxylat. Smp. 176-177°C, fra 3-methyl-2-quinoxalinol og tert-butylisocyanoacetat. (Forbindelse 6)

- 30 3-(5-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-imidazo[1,5-a]quinoxalin. Smp. 165-167°C, fra 3-methyl-2-quinoxalinol og 5-cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol. (Forbindelse 7)

- 35 4-Methyl-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-imidazo[1,5-a]quinoxalin. Smp. 192-193°C, fra 3-methyl-2-quinoxalinol og 3-isocyanomethyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol. (Forbindelse 8)

EKSEMPEL 2

4-Methyl-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)imidazo[1,5]-
quinoxalin (Forbindelse 9)

5

Natrium (0,1 g) opløstes i tør ethanol (100 ml). Ethyl-
4-methyl-imidazo[1,5-a]quinoxalin-3-carboxylat (1,0 g, 4
mmol), acetamidoxim (1,5 g, 20 mmol) og knust molekylesi
10 (4Å, 5 g) tilsattes. Efter tilbagesvaling af blandingen
i 9 timer afkøledes den til 40°C og dichlormethan (200
ml) tilsattes. Molekylesien fjernedes ved filtrering gen-
nem celite, og filtratet inddampedes in vacuo. Inddamp-
ningsresten suspenderedes i vand (50 ml) og det krystal-
15 linske bundfald af titelforbindelsen opsamledes ved fil-
trering og tørredes. Smp. 255-256°C.

På samme måde fremstilledes følgende forbindelser:

20 3-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-methyl-imidazo-
[1,5-a]quinoxalin. Smp. 188-189°C, fra ethyl-4-methyl-
imidazo[1,5-a]quinoxalin-3-carboxylat og cyclopropancar-
boxamidoxim. (Forbindelse 10)

25 3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-imidazo[1,5-a]quinoxalin.
Smp. 269-270°C, fra ethyl-imidazo[1,5-a]quinoxalin-3-car-
boxylat og acetamidoxim. (Forbindelse 11)

30 3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-imidazo[1,5-a]quin-
oxalin. Smp. 208-210°C, fra ethyl-imidazo[1,5-a]quinox-
alin-3-carboxylat og cyclopropancarboxamidoxim. (Forbin-
delse 12)

35 4-Methyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-imidazo[1,5-a]-
quinoxalin. Smp. 272-273°C, fra ethyl-4-methyl-imidazo[1,5-a]-
quinoxalin-3-carboxylat og benzamidoxim. (Forbindelse 13).

EKSEMPEL 3

4-Methyl-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-imidazo[1,5-a]-
quinoxalin-5-oxid (Forbindelse 14)

5

4-Methyl-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-imidazo[1,5-a]-
quinoxalin (0,36 g, 1,4 mmol) og 55% 3-chlorperbenzoesyre
(0,5 g, 1,6 mmol) opløstes i dichlormethan (100 ml). Efter
10 18 timer ved rumtemperatur tilsattes en yderligere mængde
af iltningsmidlet (0,5 g), og opløsningen opvarmedes til
reflux i 2 timer. Derefter afkøledes reaktionsblandingen
til rumtemperatur og ekstraheredes med 10% vandig kalium-
15 umulfat og inddampedes. Inddampningsresten suspenderedes
i æter, og titelforbindelsen opsamledes ved filtrering.
Rensning ved kolonnekromatografi (silicagel/ethylacetat-
methanol 9:1) gav et produkt med smp. 239-243°C.

20 På samme måde gav oxidering af 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxa-
diazol-3-yl)-4-methyl-imidazo[1,5-a]quinoxalin 3-(5-
cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-imidazo[1,5-
a]quinoxalin-5-oxid. Smp. 210-212°C. (Forbindelse 15)

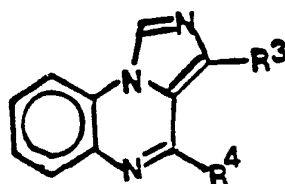
25

30

35

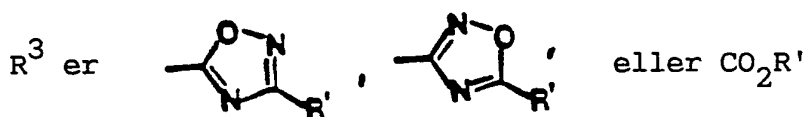
PATENTKRAV

1. Imidazoquinoxalinforbindelser, KENDETEGNET VED, at de har den generelle formel I



(I)

hvor



hvor R' er C₁₋₆-alkyl, som kan være uforgrenet eller forgrenet, C₃₋₇-cykloalkyl eller phenyl, og

R⁴ er hydrogen, C₁₋₆-alkyl eller 5-N-oxider deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET VED, at den er 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-imidazo-[1,5-a]quinoxalin.

3. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET VED, at den er 4-methyl-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-imidazo[1,5-a]quinoxalin.

4. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET VED, at den er 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-imidazo-[1,5-a]quinoxalin-5-oxid.

5. Farmaceutisk præparat, KENDETEGNET VED, at det som en aktiv bestanddel indeholder en imidazoquinoxalinforbindelse ifølge krav 1-4 og et farmaceutisk acceptabelt bærestof eller fortyndingsmiddel.

5

6. Farmaceutisk præparat ifølge krav 5, KENDETEGNET VED, at det er i form af en oral dosisenhed indeholdende 1-100 mg af den aktive forbindelse.

10 7. Farmaceutisk præparat til behandling af sygdomme i centralnervesystemet, KENDETEGNET VED, at det indeholder en virkningsfuld mængde af en imidazoquinoxalinforbindelse ifølge krav 1-4, til lindring af en sådan sygdom, sammen med et farmaceutisk acceptabelt bærestof eller fortyndingsmiddel.

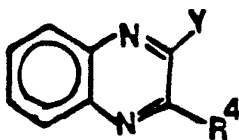
15

8. Anvendelse af en imidazoquinoxalinforbindelse ifølge krav 1-4 til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af sygdomme i centralnervesystemet.

20

9. Fremgangsmåde til fremstilling af imidazoquinoxalinforbindelser med formlen I ifølge krav 1-4, KENDETEGNET VED, at man

25 a) omsætter en forbindelse med formlen II



30

(II)

35 hvor R^4 har den i krav 1 nævnte betydning, og hvor Y er en afgangsgruppe, med en forbindelse med formlen III

16

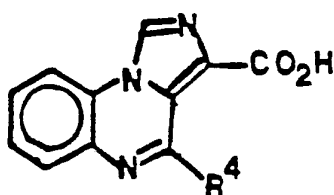


hvor R^3 har den i krav 1 nævnte betydning, til dannelse af en forbindelse med formel I, eller

5

b) omsætter et reaktivt derivat af en forbindelse med den generelle formel IV

10



(IV)

15

hvor R^4 har ovenstående betydning, med en forbindelse med den generelle formel V

20



hvor R' har den i krav 1 nævnte betydning, til dannelse af en forbindelse med den generelle formel I hvor R^3 er

25



og hvor R' har ovenstående betydning.

30

10. Fremgangsmåde ifølge krav 9, KENDETEGNET VED, at omsætningen i trin a) udføres under alkaliske betingelser.

35