



PATENTDIREKTORATET  
KØBENHAVN



- (21) Patentansøgning nr.: 4996/86  
 (22) Indleveringsdag: 17 okt 1986  
 (41) Alm. tilgængelig: 18 apr 1987  
 (44) Fremlagt: 17 okt 1988  
 (86) International ansøgning nr.: -  
 (30) Prioritet: 17 okt 1985 DK 4768/85

(51) Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 487/04  
 C 07 D 487/14

- (71) Ansøger: A/S \*FERROSAN; Sydmarken 5; 2860 Søborg, DK  
 (72) Opfinder: Frank \*Waetjen; DK, Mogens \*Engelstoft; DK

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Lehmann & Ree

(54) Imidazo(1,5-a)quinoxalinforbindelse samt præparat indeholdende samme

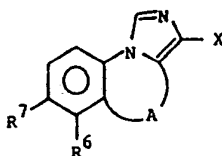
(56) Fremdragne publikationer

EP. 0027214 A1, 0109921 A1, 0150040 A2, 0059386 B1, 0059389  
 B1, 0059391 B1  
 US pat. nr. 4440929

(57) Sammendrag:

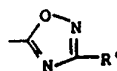
4996-86

Nye heterocykliske forbindelser med den almene formel

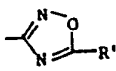


hvor

X betegner



eller



hvor R<sup>1</sup> betegner C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, phenyl, thienyl eller  
 C<sub>1-3</sub>-alkoxymethyl,  
 R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup> hver betegner hydrogen eller halogen og

-A- betegner N(R<sup>11</sup>)-C(O)-, -N(R<sup>11</sup>)-CH<sub>2</sub>-, eller



hvor R<sup>11</sup> betegner hydrogen, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl eller C<sub>1-6</sub>-alkyl.

Forbindelserne er anvendelige i psykofarmaceutiske præparater  
 som krampehæmmende midler, angstdæmpende midler, hypnotiske midler og  
 nootropiske midler.

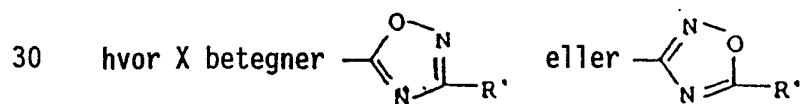
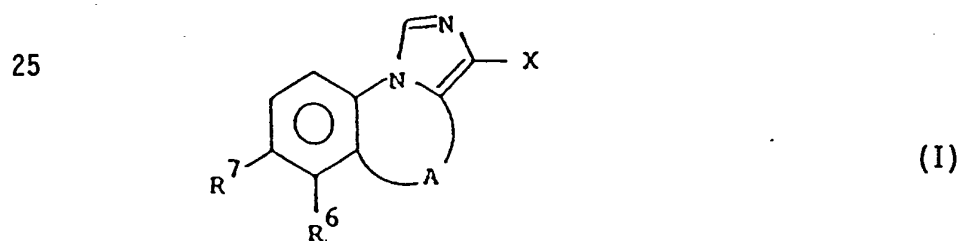
Opfindelsen angår hidtil ukendte terapeutisk aktive imidazo(1,5-a)-  
quinoxalinforbindelse og præparater indeholdende samme. De hidtil  
ukendte forbindelser er nyttige til psykofarmaceutiske anvendelser,  
f.eks. ved behandling af centralnervesystemssygdomme f.eks. som  
5 krampehæmmende midler eller angstdæmpende midler.

Det er velkendt (Squires, R.F. og Bræstrup, C. Nature (London) 266  
(1977) 732-4), at specifikke steder i centralnervesystemet hos  
10 pattedyr udviser en stor specifik affinitet for binding af 1,4- og  
1,5-benzodiazepiner. Disse steder kaldes benzodiazepinreceptorer.

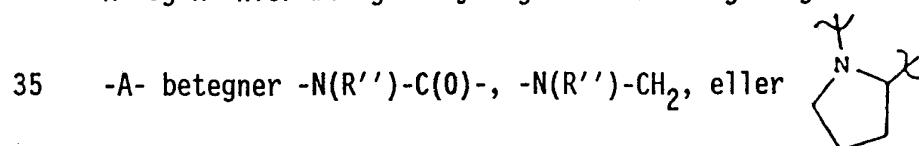
I US patentskrift nr. 4.440.929 er der omtalt imidazo(1,5-a)quinoxala-  
linforbindelser, som i 3-stillingen er substitueret med en COOEt-  
gruppe. Forbindelser af denne art har angiveligt cardiotonisk  
15 aktivitet, men har ingen affinitet over for benzodiazepinreceptorer.

Det har vist sig, at en hidtil ukendt gruppe af analoge imidazo(1,5-  
-a)quinoxalinforbindelser har en stor affinitet for benzodiazepinre-  
ceptorerne, hvilket gør dem anvendelige i psykofarmaceutiske præpa-  
20 rater.

Imidazo(1,5-a)quinoxalinforbindelserne ifølge opfindelsen har den  
almene formel



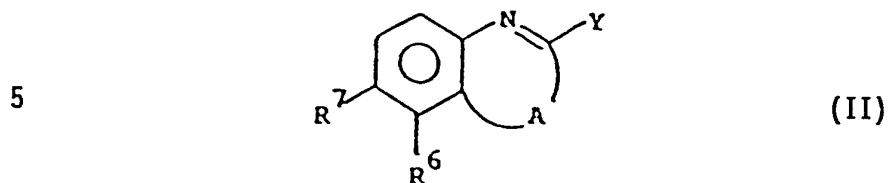
hvor R' betegner C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl eller C<sub>1-3</sub>-alkoxymethyl,  
R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup> hver betegner hydrogen eller halogen og



hvor R'' betegner hydrogen, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl eller C<sub>1-6</sub>-alkyl.

De omhandlede forbindelser kan fremstilles ved

a) omsætning af en forbindelse med formlen II



hvor -A-, R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup> har de ovenfor anførte betydninger og hvor Y betegner en fraspaltelig gruppe, med en forbindelse med formlen III

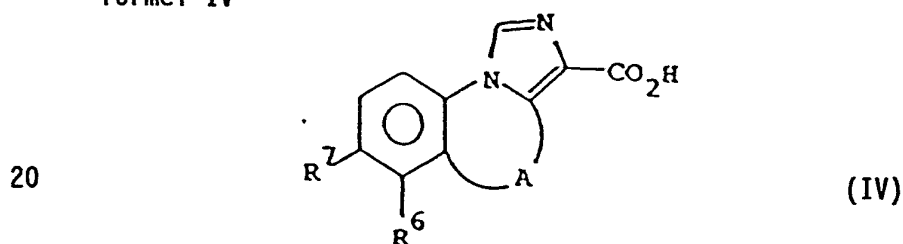
10



hvor X har den ovenfor anførte betydning eller

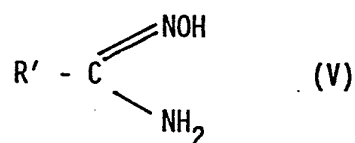
15

b) omsætning af et reaktivt derivat af en forbindelse med den almene formel IV



hvor -A-, R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup> har de ovenfor anførte betydninger, med en forbindelse med den almene formel V

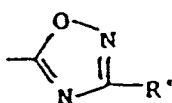
25



30

hvor R' har den ovenfor anførte betydning, til dannelselse af en forbindelse med den almene formel I, hvor X betegner

35



hvor R' har den ovenfor anførte betydning.

Egnede fraspaltelige grupper, Y, er omtalt i US patentskrifterne nr.

4.031.079 eller 4.359.420. Eksempler på sådanne fraspaltelige grupper er halogen, alkylthio, f.eks. methylthio, aralkylthio, N-nitrosoalkylamino, alkoxy, mercapto,  $-OP(O)(OR)_2$ , hvor R betegner lavere alkyl eller  $-OP(O)(NR'R'')$ , hvor R' og R'' hver repræsenterer lavere alkyl eller sammen med det nitrogenatom, til hvilket de er bundet, repræsenterer en heterocyklisk gruppe såsom morpholin, pyrrolidin, piperidin eller methylpiperazin. Omsætningen som beskrevet under a) gennemføres fortrinsvis under basiske betingelser, dvs. under tilstedeværelsen af en base, og foretrukne baser er alkalimetall-, f.eks. kalium- eller natrium-, alkoxider eller hydrider. Omsætningen gennemføres fortrinsvis under tilstedeværelse af et organisk opløsningsmiddel, som ikke reagerer med reaktanterne og reaktionsprodukterne under reaktionsbetingelserne. Opløsningsmidlet er fortrinsvis vandfrit og særligt foretrukket er et vandfrit aprotisk opløsningsmiddel såsom dimethylformamid (DMF) eller lignende. Temperaturintervallet, der anvendes, bør være tilstrækkeligt højt til, at omsætningen kan forløbe i et rimeligt tempo og uden unødvenigt ophold eller dekomponering, og et interval på fra  $-40^{\circ}C$  til stuetemperatur er derfor almindeligvis særlig egnet.

20

Udgangsmaterialerne kan fremstilles ud fra kommercielt tilgængelige benzenderivater og ved anvendelse af velkendte syntesemetoder og som beskrevet i Synthesis, bind 10, s. 681-2.

25 En forbindelse ifølge opfindelsen kan sammen med et sædvanligt hjælpestof, bærer eller fortyndingsmiddel og, om ønsket, i form af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, formuleres til et farmaceutisk præparat eller en enhedsdosis deraf og i sådan form anvendes i fast form som tabletter eller fyldte kapsler eller i flydende form som opløsninger, suspensioner, emulsioner, eliksirer eller kapsler fyldt med væske, alle til oral brug; i form af suppositorier til rektal indgivelse; eller i form af sterile injicerbare opløsninger til parenteral (inkl. subkutan) brug. Sådanne farmaceutiske præparater og enhedsdosisformer deraf kan omfatte 30 sædvanlige bestanddele i sædvanlige mængder, med eller uden yderligere aktive forbindelser eller bestanddele og sådanne enhedsdosisformer bør indeholde en sådan til lindring af en lidelse i centralnervesystemet effektiv mængde af den aktive bestanddel, som står i rimeligt forhold til det beregnede daglige dosisområde, som 35

skal anvendes. Tabletter, som indeholder ti (10) mg aktiv bestanddel eller mere generelt ti (10) til tredive (30) mg per tablet, er passende repræsentative enhedsdosisformer.

- 5 Forbindelserne ifølge opfindelsen kan således bruges til formulering af farmaceutiske præparater, f.eks. til oral eller parenteral indgivelse hos pattedyr inklusiv mennesker i overensstemmelse med sædvanlige galeniske farmaceutiske metoder.
- 10 Sædvanlige tilsætningsstoffer er sådanne farmaceutisk acceptable organiske eller uorganiske bærerstoffor, som er egnede til parenteral eller oral brug, og som ikke på skadelig vis reagerer med den aktive forbindelse.
- 15 Eksempler på sådanne bærerstoffor er vand, saltopløsninger, alkoholer, polyethylenglycoler, polyhydroxy-ethoxyleret ricinusolie, gelatine, lactose, amylose, magnesiumstearat, talkum, kiselsyre, fedtsyremonoglycerider og fedtsyrediglycerider, pentaerythritolfedtsyreestere, hydroxymethylcellulose og polyvinylpyrrolidon.
- 20 De farmaceutiske præparater kan steriliseres og om ønsket blandes med sådanne hjælpemidler, såsom smøremidler, konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, befugtningsmidler, emulgeringsmidler, salt til påvirkning af osmotisk tryk, puffere og/eller farvestoffer og
- 25 lignende, som ikke på skadelig vis reagerer med den aktive forbindelse.
- Injicerbare opløsninger eller suspensioner, fortrinsvis vandige opløsninger med den aktive forbindelse opløst i polyhydroxyleret
- 30 ricinusolie, er særligt egnede til parenteral anvendelse.

Ampuller er hensigtsmæssige enhedsdoser.

- 35 Til oral anvendelse er tabletter, drageer eller kapsler, der indeholder talkum og/eller en kulhydratbærer eller binder eller lignende, specielt egnede, idet bæreren fortrinsvis er lactose og/eller majsstivelse og/eller kartoffelstivelse. En sirup, eliksir eller lignende kan anvendes, når en sødet bærer kan bruges. I almindelighed dispenserer forbindelserne ifølge opfindelsen i enhedsdosisform,

hvor en enhedsdosis omfatter fra 0,05 til 100 mg aktiv forbindelse i en farmaceutisk acceptabel bærer.

5 En typisk tablet, som kan fremstilles efter sædvanlige tabletteringsmetoder, indeholder:

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

På grund af den store affinitet overfor benzodiazepinreceptorerne er forbindelserne ifølge opfindelsen meget anvendelige ved behandling af centralnervesystemsygdomme eller -forstyrrelser, når de indgives i en mængde, der er effektiv til lindring, mildning eller fjernelse af sådanne sygdomme eller lidelser. Den vigtige CNS-aktivitet af forbindelserne ifølge opfindelsen omfatter både krampehæmmende og angstdæmpende aktiviteter sammen med lav toksicitet, som sammen giver et meget gunstigt terapeutisk indeks. Forbindelserne ifølge opfindelsen kan indgives i individer, f.eks. et menneske, der har behov for samme til behandling, lindring, mildning eller fjernelse af en indikation, som er forbundet med centralnervesystemet og benzodiazepinreceptorerne, og som gør sådan psykofarmaceutisk behandling påkrævet, f.eks. personer, som lider af kramper og/eller som befinder sig i en angsttilstand. Om ønsket kan forbindelsen bruges i form af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf (såsom hydrobromid, hydrochlorid eller sulfat), f.eks. fremstillet ved inddampning til tørhed af en opløsning af den frie base og syren.

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

35

Fortrængningsaktiviteten for forbindelserne ifølge opfindelsen kan måles ved at bestemme ED<sub>50</sub>-værdien. ED<sub>50</sub>-værdien repræsenterer den dosis (mg/kg) af en prøveforbindelse, hvormed den specifikke binding af flunitrazepam til benzodiazepinreceptorer i en levende hjerne

reduceres til 50% af kontrolværdien.

En sådan in vivo bestemmelse udføres på følgende måde:

- 5 Princip. 20 minutter efter, at en dosis af  $^3\text{H}$ -flunitrazepam ( $^3\text{H}$ -FNM) (200  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ , i.v.) er blevet indgivet, når omfanget af specifik  $^3\text{H}$ -FNM binding til hjernebenzodiazepinreceptorer den maximale værdi.  $^3\text{H}$ -FNMs specifikke binding kan delvis eller helt forhindres ved en samtidig eller forudgående indgivelse af farmakologiske aktive
- 10 benzodiazepiner og af nogle benzodiazepinlignende midler (Chang og Snyder, Eur. J. Pharmacol. 48, 212-218 (1978)).

- Bestemmelsesprocedure. Suspensioner af prøvestoffer (2mg/ml) fremstilles i 5% Duphasol<sup>®</sup>-X (ricinusolie-ethylenoxidderivat til emulgering og opløsning af olie og andre vandopløselige stoffer) ved
- 15 lydbehandling i 10 minutter ved brug af en "Branson B15 microtip ultralydsapparat (indstilling 7). Grupper af 3 mus (hunmus af NMR-typen, der vejer 18-22 g) injiceres intraperitonealt med prøveforbindelsen i en mængde på 100 mg/kg. 15 minutter efter prøvestofets indgivelse tilføres musene intravenøst 4  $\mu\text{Ci}$  af  $^3\text{H}$ -FNM (70-90
- 20 Ci/mol) i 200  $\mu\text{l}$  fysiologisk saltopløsning. 20 minutter efter indgivelsen af  $^3\text{H}$ -FNM aflives musene ved halshugning, forhjernerne fjernes hurtigt (indenfor 30 sek.) og homogeniseres i 12 ml iskold 25 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 7,1, ved hjælp af et Ultra-Turrax homogeniserings-
- 25 apparat, som er forsynet med en N 10 aksel. To portioner på 1 ml filtreres straks gennem Whatman GF/C glasfiberfiltre og vaskes med 2 x 5 ml af ovennævnte puffer. Mængden af radioaktivitet på filtrene måles ved traditionel scintillationstælling. En gruppe af ubehandlede mus tjener som kontrolgruppe. 1-3 mus injiceres med 25 g/kg
- 30 clonazepam i.p 30 minutter før indgivelsen af  $^3\text{H}$ -FNM til bestemmelse af mængden af ikke-specifik  $^3\text{H}$ -FNM binding, som bør ligge på mellem 8-15% af den samlede binding. Når doser på 100 mg/kg inhiberer mere end 50% specifik  $^3\text{H}$ -flunitrazepambinding, indgives prøveforbindelserne i doser, som er en faktor på 3,16 gange mindre end den dosis, som inhiberer mere end 50% specifik  $^3\text{H}$ -FNM binding. Som ovenfor
- 35 nævnt defineres  $\text{ED}_{50}$ -værdien som den dosis, der inhiberer 50% specifik  $^3\text{H}$ -FNM binding. Specifik binding defineres som mængden af binding i kontrolmusene minus mængden af binding hos clonazepambehandlede mus.

Resultater. ED<sub>50</sub>-værdien bestemmes ud fra dosisresponskurver. Hvis der kun indgives en dosis af prøvestoffet, beregnes ED<sub>50</sub>-værdien som følgende, forudsat at forhindringen af specifik binding ligger indenfor et interval på 25-75%:

5

$$ED_{50} = (\text{indgivet dosis}) \times \frac{1}{\frac{C_0}{C_x} - 1} \text{ mg/kg}$$

10

hvor C<sub>0</sub> betegner specifik binding hos kontrolmusene og C<sub>x</sub> betegner specifik binding hos mus, der er behandlet med prøvestoffet.

15 De opnåede prøveresultater ved undersøgelse af nogle forbindelser ifølge opfindelsen vil fremgå af den efterfølgende tabel 1.

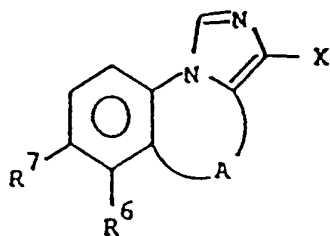
20

25

30

35

TABEL 1



R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	-A-	X	Fortrængnings- aktivitet in vivo ED <sub>50</sub> (mg/kg)
H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-CO-		0,69
Cl	H	-N(CH <sub>3</sub> )CO-		1,2
H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-CO-		3,4
H	H			5,1
H	H	-N(CH <sub>3</sub> )CO-		3,3
H	H			11,3
H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -		6,9
H	H	-N(-cyclopropyl)-CH <sub>2</sub>		4,9

Opfindelsen vil nu blive nærmere beskrevet under henvisning til de følgende eksempler:

Eksempel 1

5

A. 1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-2,3-dioxo-quinoxalin

En blanding af 12 g 98% oxalylchlorid i 19,5 ml triethylamin og 50 ml toluen tilsættes dråbevis en omrørt opløsning af 8,5 g o-N-methylaminoanilin i 80 ml toluen. Den derved fremkomne blanding opvarmes til tilbagesvaling i 1 time. Udfældningsproduktet vaskes med ether. Udvaskningsresten omrøres med vand og filtreres til dannelse af 1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-2,3-dioxo-quinoxalin.

15 8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-2,3-dioxo-quinoxalin fremstilles på lignende måde ud fra 3-chlor-o-(N-methylamino)anilin.

1,2,3,4-tetrahydro-1-cyclopropyl-2,3-dioxo-quinoxalin fremstilles også på tilsvarende måde ud fra o-N-cyclopropylaminoanilin.

20

B. 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-4-oxo-pyrrol(1,2-a)quinoxalin

1,5 ml o-fluor-nitrobenzen og 8,2 g L-prolin omrøres i 50 ml DMSO ved 60°C i 3 timer. Blandingen inddampes derefter i vakuum til dannelse af en gul olie. Denne olie opløses i 250 ml 96% ethanol og hydrogeneres ved normalt tryk ved stuetemperatur under anvendelse af 2 g Pd/C som katalysator. Efter hydrogenoptagelsens afslutning filtreres blandingen og inddampes i vakuum til dannelse af ovennævnte forbindelse. Smp. 169-72°C.

30

C. Ethyl 4,5-dihydro-5-methyl-4-oxo-imidazo(1,5-a)quinoxalin-3-carboxylat

35 6,2 ml diethylchlorphosphat tilsættes ved stuetemperatur en blanding af 5,3 g 1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-2,3-dioxo-quinoxalin og 4,5 g K-t-butoxid i 50 ml dimethylformamid (DMF). Den derved fremkomne blanding opvarmes indtil den danner en opløsning og afkøles derefter til -30°C. En -30°C kold blanding af 4,8 g K-t-butoxid og 4,5 ml ethyl isocynoacetat i 20 ml tør DMF tilsættes denne opløsning. Den

derved fremkomne blanding omrøres i 1 time ved stuetemperatur. Derefter tilsættes 100 ml vand og blandingen filtreres. Den derved fremkomne rest udkrystalliseres til dannelse af 2,5 g af ovennævnte forbindelse. Smp. 218,5-219,8°C.

5

På lignende måde fremstilles ethyl 10,11,12,12a-tetrahydro-imidazo(1,5-a)pyrrol(2,1-c)-quinoxalin-1-carboxylat, smp. 163,6-164,4°C, ud fra 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-4-oxo-pyrrol(1,2-c)quinoxalin.

10

På lignende måde fremstilles ethyl 6-chlor-4,5-dihydro-5-methyl-4-oxo-imidazo(1,5-a)-quinoxalin-3-carboxylat, smp. 179°C, ud fra 8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-2,3-dioxo-quinoxalin.

#### D. Methoxyacetamidoxim

15

2,3 g natrium i 33 ml tør methanol blandes med 6,55 g hydroxylaminhydrochlorid i 66 ml tør methanol. Blandingen filtreres og filtratet tilsættes dråbevis 7,8 g methoxyacetoneitril. Blandingen henstår i 48 timer ved stuetemperatur. Derefter afkøles blandingen til 4°C. Filtreringen og inddampningen af filtratet giver 8,7 g af ovennævnte forbindelse.

20

På analog måde syntetiseres de følgende forbindelser ud fra passende nitriler:

25

Propionamindoxim,  
cyclopropylcarboxamidoxim.

#### E. 3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydro-5-methyl-4-oxo-imidazo(1,5-a)quinoxalin

30

50 mg natrium opløses i 25 ml tør ethanol indeholdende 3 g molekylsi (4A), og 0,5 g cyclopropylcarboxamidoxim tilsættes denne blanding og derefter 0,6 g ethyl 4,5-dihydro-5-methyl-4-oxo-imidazo(1,5-a)quinoxalin-3-carboxylat. Den derved fremkomne blanding tilbagesvales i 2 timer, hvorefter molekylesierne frafiltreres. Den ovennævnte forbindelse isoleres efter fordampning af opløsningsmidlet i vakuum efterfulgt af tilsætning af isvand og filtrering. Udbytte: 0,4 g af ovennævnte forbindelse. Smp. 224,7-225,6°C.

35

På lignende måde syntetiseres de følgende forbindelser:

3-(3-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydro-5-methyl-4-oxo-  
-imidazo(1,5-a)quinoxalin, smp. 184-90°C, ved omsætning af ethyl-4,5-  
5 -dihydro-5-methyl-4-oxo-imidazo(1,5-a)quinoxalin-3-carboxylat med  
methoxyacetamidoxim.

3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydro-5-methyl-6-chlor-  
-4-oxo-imidazo(1,5-a)quinoxalin, smp. 216,5-218,4°C, ved omsætning  
10 af ethyl 6-chlor-4,5-dihydro-5-methyl-4-oxo-imidazo(1,5-a)quinoxalin-  
-3-carboxylat med cyclopropylcarboxamidoxim.

1-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-10,11,12,12a-tetrahydro-imidazo(1,-  
5-a)pyrrol(2,1-c)quinoxalin, smp. 123-124,9°C, ved omsætning af  
15 ethyl 10,11,12,12a-tetrahydro-imidazo(1,5-a)pyrrol(2,1-c)quinoxalin  
med propionamidoxim.

1-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-10,11,12,12a-tetrahydro-imid-  
azo(1,5-a)pyrrol(2,1-c)quinoxalin, smp. 142,5°C, ved omsætning af  
20 ethyl 10,11,12,12a-tetrahydro-imidazo(1,5-a)pyrrol(2,1-c)quinoxalin  
med cyclopropylcarboxamidoxim.

### Eksempel 2

25 A. 3-cyclopropyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

a. 3-cyclopropyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol

En opløsning af ethyl formylaminomethyl-carboxylat (150 mmol) og  
30 cyclopropylcarboxamidoxim (100 mmol) i 100% EtOH (100 ml) tilføres  
Na (200 mg) og en knust molekylsi (4Å) (10 g). Den derved opnåede  
blanding omrøres og opvarmes til tilbagesvaling i 16 timer. Blan-  
dingen afkøles til stuetemperatur, filtreres gennem filter og  
filtratet inddampes i vakuum. Den olieagtige inddampningsrest deles  
35 i en CHCl<sub>3</sub> fase, som tørres med Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og inddampes til dannelse af  
ovennævnte forbindelse i form af en olie.

b. 3-cyclopropyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

En omrørt opløsning af 3-cyclopropyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol (60 mmol) og triethylamin (176 mmol) i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) tilføres dråbevis  $\text{POCl}_3$  (60 mmol) ved  $0^\circ\text{C}$ . Blandingen får derefter lov til at henstå i 30 minutter under omrøring ved  $0^\circ\text{C}$ , hvorefter en opløsning af  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (60 mmol) i  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) tilsættes. Blandingen opvarmes til stuetemperatur, hvorefter den organiske fase fraskilles, tørres og inddampes i vakuum. Inddampningsresten behandles med ether, dekanteres og opløsningen inddampes til dannelse af ovennævnte forbindelse i form af en olie. Olien bruges uden yderligere rensning. Forbindelsen karakteriseres ved dens IR absorptionsbånd ved  $2160\text{ cm}^{-1}$ .

På lignende måde fremstilles 3-ethyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol ud fra 3-ethyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol. IR:  $\text{cm}^{-1}$ : 2170.

#### B. 5-cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

##### a. Formylaminomethyl-carboxamidoxim

0,55 mmol nylig frigjort hydroxylamin opløst i 370 ml methanol sættes til 53,6 g (0,638 mmol) N-formylaminoacetonitril. Et isbad bruges til at holde temperaturen under  $20^\circ\text{C}$  under tilsætningen. Opløsningen får lov til at henstå natten over ved stuetemperatur, hvorefter den inddampes til dannelse af ovennævnte forbindelse i form af blege krystaller. Dekomponering:  $104\text{-}110^\circ\text{C}$ .

##### b. 3-formylaminomethyl-5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol

En blanding af 35 ml ethyl cyclopropylcarboxylat, 20 g formylaminomethylcarboxamidoxim, 1 g natrium og 30 g af en knust molekylsi (4Å) tilbagesvales i 300 ml abs. EtOH i 8 timer, hvorefter yderligere 1 g natrium tilsættes.

Reaktionsblandingen filtreres og filtratet inddampes. Den derved fremkomne mørke olieagtige inddampningsrest suspenderes i 300 ml  $\text{CHCl}_3$ , filtreres og filtratet inddampes til dannelse af ovennævnte forbindelse i form af en olie. H-NMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1,2 (4H, m), 2,8 (1H, m), 4,5 (2H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ), 7,8 (1H, bred-NH), 8,2 (1H,

s).

På lignende måde syntetiseres de følgende forbindelser ud fra passende ethylestere:

5

3-formylaminomethyl-5-ethyl-1,2,4-oxadiazol. H-NMR(60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1,4 (3H, t,  $J=8$  Hz), 2,9 (2H, q,  $J=8$  Hz), 4,55 (2H, s), 7,8 (1H, bred-NH), 8,25 (1H, s).

10

3-formylaminomethyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol. H-NMR (60 MHz,  $\text{DCDCl}_3$ ) (ppm): 2,6 (3H, s), 4,6 (2H, d,  $J=3$  Hz), 7,4 (1H, bred-NH), 8,25 (1H, s).

3-formylaminoethyl-5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol.

15

H-NMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 3,5 (3H, s), 4,7 (4H, s+d,  $J=6$  Hz), 7,8 (1H, bred-NH), 8,25 (H,s).

c. 6-cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

20

En omrørt opløsning af 5-cyclopropyl-3-formylamino-methyl-1,2,4-oxadiazol (60 mmol) og triethylamin (176 mmol) i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) tilføres dråbevis  $\text{POCl}_3$  (60 mmol) ved  $0^\circ\text{C}$ . Blandingen henstilles derefter i 30 minutter ved omrøring ved  $0^\circ\text{C}$ , hvorefter en opløsning af  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (60 mmol) i  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) tilsættes. Blandingen opvarmes til stuetemperatur, hvorefter den organiske fase fraskilles, tørres og inddampes i vakuum. Inddampningsresten behandles med ether, dekanteres og opløsningen inddampes til dannelsen af ovennævnte forbindelse i form af en olie. Olien bruges uden yderligere rensning. Forbindelsen karakteriseres ved dens IR absorptionsbånd ved  $2160\text{ cm}^{-1}$ .

25

På samme måde fremstilles 5-ethyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol, 5-methyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol og 5-methoxy-methyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol. Alle forbindelserne er olier og karakteriseres ved deres IR strækbånd ved  $2160\text{ cm}^{-1}$ .

35

C. 1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-3-oxo-quinoxalin

5,2 g o-fluor-nitrobenzen, 3,2 g sarcosin og 5,2 ml triethylamin

omrøres i 25 ml DMSO ved 70°C i 4 dage. Blandingen indampes i vakuum og indampningsresten deles mellem vand og methylenchlorid. Den organiske fase indampes i vakuum. Indampningsresten opløses i 100 ml 96% ethanol og hydrogeneres ved normalt tryk under anvendelse af 0,5 g Pd/C som katalysator. Efter hydrogenoptagelsens afslutning filtreres blandingen og indampes i vakuum. Indampningsresten vaskes med vand med dinatriumcarbonat, ether og vand. Udbytte af ovennævnte forbindelse: 1,3 g, smp. 132°C.

10 D. 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-methyl-imidazo(1,5-a)quinoxalin

1,7 ml diethylchlorphosphat sættes ved stuetemperatur til en blanding af 1,8 g 1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-2,3-dioxo-quinoxalin og 12 mmol natriumhydrid i 15 ml tør dimethylformamid (DMF). Den derved fremkomne blanding opvarmes indtil der dannes en klar opløsning.

Derefter afkøles opløsningen til -30°C. En -30°C kold blanding af 1,35 g af K-t-butoxid og 1,8 g 3-isocyanomethyl-5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol i 10 ml DMF tilsættes denne opløsning ved -10 til -20°C. Den derved fremkomne blanding får lov til at henstå natten over ved 4°C. 3 ml iseddikesyre tilsættes og blandingen hældes i vand og filtreres derefter. Produktet vaskes med ethyl acetat, hvilket giver 150 mg af ovennævnte forbindelse, Smp. 284,2-288,2°C.

25

På samme måde fremstilles de følgende forbindelser:

1-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-10,11,12,12a-tetrahydro-imidazo(1,5-a)pyrrol(2,1-c)quinoxalin, smp. for hydrochloridet 190-200°C, ved omsætning af 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-4-oxo-pyrrol(1,2-a)quinoxalin med 5-cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol.

1-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-10,11,12,12a-tetrahydro-imidazo(1,5-a)pyrrol(2,1-c)quinoxalin, smp. 146,4-148,5°C, ved omsætning af 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-4-oxo-pyrrol(1,2-a)quinoxalin med 5-methyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol.

3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4,5-dihydro-5-methyl-imidazo(1,5-a)quinoxalin, smp. for hydrochloridet 275-80°C, ved omsætning

15

af 1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-3-oxo-quinoxalin med 5-cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol.

3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4,5-dihydro-5-cyclopropylimidazo(1,5-a)quinoxalin, smp. for hydrochloridet 290-300°C, ved omsætning af 1,2,3,4-tetrahydro-1-cyclopropyl-3-oxo-quinoxalin med 5-cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol.

10

15

20

25

30

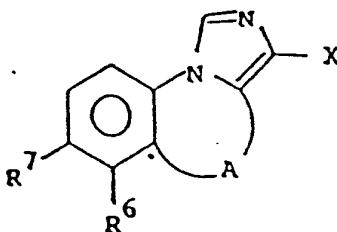
35

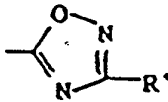
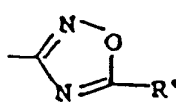
P a t e n t k r a v

1. Imidazol(1,5-a)quinoxalinforbindelse, k e n d e t e g n e t ved, at den har den almene formel

5


10



hvor X betegner  , eller 

15

hvor R' betegner C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl eller C<sub>1-3</sub>-alkoxymethyl, R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup> hver betegner hydrogen eller halogen, og

-A- betegner -N(R'')-C(O)-, -N(R'')-CH<sub>2</sub>- eller 

20

hvor R'' betegner hydrogen, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl eller C<sub>1-6</sub>-alkyl.

25

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvilken forbindelse er 3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydro-5-methyl-4-oxo-imidazo(1,5-a)-quinoxalin.

30

3. Farmaceutisk præparat, som er egnet til brug ved behandling af en centralnervesystemssygdom, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1-2 og en farmaceutisk acceptabel bærer eller fortyndingsmiddel.

35

4. Farmaceutisk præparat ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at det er i form af en oral dosisenhed, som omfatter 1-100 mg af den aktive forbindelse.