

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 487/04, A61K 31/495</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/10572</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. April 1996 (11.04.96)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/03686</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. September 1995 (19.09.95)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 44 34 941.6 30. September 1994 (30.09.94) DE 195 03 825.8 6. Februar 1995 (06.02.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; E 7.25, D-68159 Mannheim (DE). BEHL, Berthold [DE/DE]; Weinheimerstrasse 5, D-67117 Limburgerhof (DE). HOFMANN, Hans, Peter [DE/DE]; Untere Hart 12, D-67117 Limburgerhof (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	

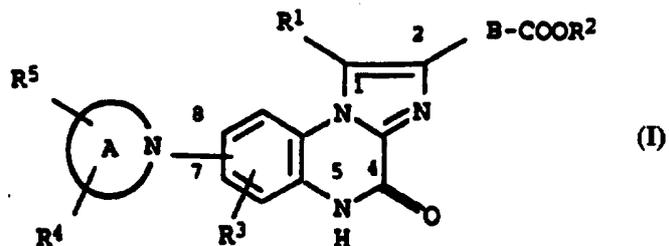
(54) Title: NEW HETEROCYCLIC SUBSTITUTED IMIDAZOLOQUINOXALINONES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE

(54) Bezeichnung: NEUE HETEROCYCLISCHE SUBSTITUIERTE IMIDAZOLO-CHINOXALINONE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

## (57) Abstract

Imidazoloquinoxalinones have the formula (I), in which R<sup>1</sup> stands for hydrogen, branched or linear C<sub>1-5</sub>-alkyl or a phenyl, pyridyl or thienyl group possibly substituted by one to two chlorine atoms, a trifluoromethyl, a nitrodioxy or a methylene dioxy group; R<sup>2</sup> stands for hydrogen, C<sub>1-5</sub>-alkyl or C<sub>3-8</sub>-dialkylaminoalkyl; R<sup>3</sup> stands for a chlorine or bromine atom, a trifluoromethyl, cyano or nitro group; A stands for a five-membered heterocycle with 1-4 nitrogen atoms or 1-2 nitrogen atoms and one oxygen or sulphur atom possible substituted by R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup>; the radicals R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup>, that may be the same

or different, stand for hydrogen, C<sub>1-5</sub>-alkyl, C<sub>1-5</sub>-hydroxyethyl, phenyl, phenyl substituted by a chlorine atom, a trifluoromethyl or nitro group, -CHO, -COOH, -COO-C<sub>1-5</sub>-alkyl, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (in which R<sup>6</sup> = H, C<sub>1-5</sub>-alkyl, R<sup>7</sup> = H, C<sub>1-5</sub>-alkyl), -CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>8</sup> (in which R<sup>8</sup> = C<sub>1-5</sub>-alkyl, phenyl, a phenyl group or an heteroaryl group possibly substituted by a chlorine atom of a nitro or trifluoromethyl group) or -CH<sub>2</sub>-NHCONHR<sup>8</sup>; and B stands for a bond or a C<sub>1-5</sub>-alkylene chain. Also disclosed are the tautomer and isomer forms of these compounds, as well as their physiologically compatible salts. These new substances have good glutamate antagonistic effects and are useful for controlling neurodegenerative diseases.



### (57) Zusammenfassung

Es werden Imidazolo-chinoxalinone der Formel (I), worin R<sup>1</sup> Wasserstoff, verzweigtes oder geradliniges C<sub>1-5</sub>-Alkyl oder eine gegebenenfalls durch ein bis zwei Chloratome, eine Trifluormethyl-, eine Nitro- oder Methylendioxygruppe substituierte Phenyl-, Pyridyl- oder Thienylgruppe, R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1-5</sub>-Alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Dialkylaminoalkyl, R<sup>3</sup> ein Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, Cyano- oder Nitrogruppe, A ein fünfgliedriger, gegebenenfalls mit R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> substituierter Heterocyclus mit 1-4 Stickstoffatomen oder mit 1-2 Stickstoffatomen und einem Sauerstoff- oder Schwefelatom, wobei jeder der Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C<sub>1-5</sub>-Alkyl, C<sub>1-5</sub>-Hydroxyethyl, Phenyl, durch ein Chloratom, eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituiertes Phenyl, -CHO, -COOH, -COO-C<sub>1-5</sub>-Alkyl, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (R<sup>6</sup> = H, C<sub>1-5</sub>-Alkyl, R<sup>7</sup> = H, C<sub>1-5</sub>-Alkyl), -CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>8</sup> (R<sup>8</sup> = C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl, eine gegebenenfalls mit einem Chloratom einer Nitro- oder Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe oder eine Heteroarylgruppe) oder -CH<sub>2</sub>NHCONHR<sup>8</sup> und B eine Bindung oder eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette bedeuten, sowie ihre tautomeren und isomeren Formen und ihre physiologisch verträglichen Salze, beschrieben. Die neuen Substanzen besitzen glutamatantagonistische Wirkungen und eignen sich zur Bekämpfung von neurodegenerativen Krankheiten.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Neue heterocyclische substituierte Imidazolo-chinoxalinone, ihre Herstellung und Verwendung

## 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue heterocyclisch substituierte Imidazolochinoxalinone, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Bekämpfung von Krankheiten.

10

Die sogenannten exzitatorischen Aminosäuren, insbesondere Glutaminsäure sind im Zentralnervensystem weit verbreitet. Diese exzitatorische Aminosäure fungiert als Transmittersubstanz für Glutamat-Rezeptoren, von denen man verschiedene Subtypen kennt. Ein

15 Subtyp wird z.B. nach dem spezifischen Agonisten N-Methyl-D-Aspartat NMDA-Rezeptor genannt. Dieser NMDA-Rezeptor weist verschiedene Bindungsstellen für Agonisten bzw. Antagonisten auf. Die Aminosäure Glycin bindet ebenfalls am NMDA-Rezeptor und moduliert die Wirkung des natürlichen Agonisten Glutaminsäure. Antagonisten  
20 an dieser Glycin-Bindungsstelle können danach antagonistische Effekte am NMDA-Rezeptor zeigen und eine "Übererregung" dieses Rezeptors hemmen.

Zwei andere Subtypen der Glutamat-Rezeptoren stellen der AMPA-  
25 und der Kainat-Rezeptor dar, die jeweils nach den spezifischen Agonisten 2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) und kainic acid bezeichnet werden. Analog zum bereits genannten NMDA-Rezeptor könnten Antagonisten dieser Rezeptoren ebenfalls eine "Übererregung" hemmen.

30

Bei einer Reihe von neurodegenerativen Krankheiten oder psychischen Störungen treten erhöhte Glutamat-Spiegel auf, die zu Zuständen von Übererregungen oder toxischen Effekten im ZNS führen können.

35

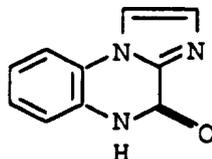
Antagonisten gegen die Glutamat-Rezeptor-Subtypen können somit zur Behandlung dieser Krankheiten dienen. Glutamat-Antagonisten, dazu gehören insbesondere auch NMDA-Antagonisten bzw. deren Modulatoren (wie beispielsweise Glycin-Antagonisten) und die

40 AMPA-Antagonisten, eignen sich daher zur therapeutischen Anwendung als Mittel gegen neurodegenerative Krankheiten (Chorea Huntington und Parkinsonsche Krankheit), neurotoxische Störungen nach Hypoxie, Anoxie oder Ischämie, wie sie nach "Stroke" auftreten, oder auch als Antiepileptika, Antidepressiva und Anxiolytika  
45 (vgl. Arzneim. Forschung 1990, 40, 511-514; TIPS, 1990, 11, 334-338 und Drugs of the Future 1989, 14(11), 1059-1071.

## 2

Es sind bereits eine Reihe von Imidazolo-chinoxalinonen der Formel II bekannt:

5



II

10

So werden in den DE-OS 3.004.750 und DE-OS 3.004.751 Substanzen beschrieben, die antiallergische Wirkungen besitzen. Ferner sind Imidazolo-chinoxalinone als Phosphodiesterasehemmer als Herz-  
15 Kreislauf-beeinflussende Mittel in US 5.166.344 (= EP 400583) beansprucht.

Auf dem ZNS-Sektor sind in der US-Patentschrift 5.182.386 Imidazolo-chinoxaline beansprucht, die Antagonisten oder inverse Agonisten des GABA-Rezeptors darstellen und zur Bekämpfung von Angstzuständen, Schlafstörungen, Kramp fzuständen und zur Verbesserung des Gedächtnisses dienen können.  
20

Als Glutamatantagonisten werden in zahlreichen Veröffentlichungen (z.B. EP 374.534 und EP 260.467) überwiegend Derivate des Chinoxalin-2,3-dions beschrieben.  
25

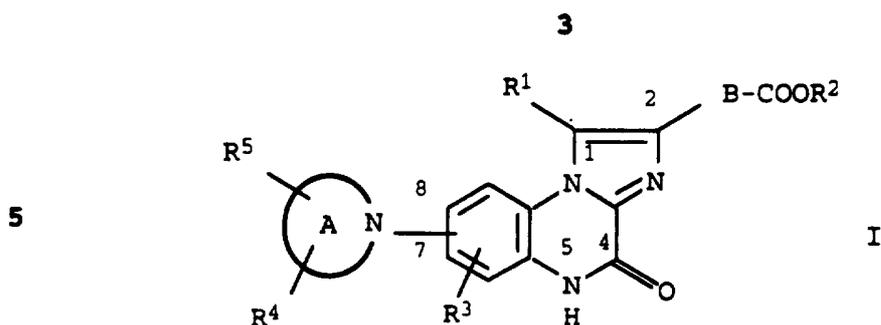
Im benzoiden Ring heterocyclisch substituierte Verbindungen sind beispielsweise Gegenstand von WO 92/07847. Kondensierte Heterocyclen, hierunter auch das Imidazolo-chinoxalinon-system, sind Gegenstand von US 5.153.196 und US 5.196.421, sowie WO 93/20077. In letzterer wird auch die Substitution durch Heterocyclen mit 2-4 Stickstoffatomen im benzoiden Teil des Ringsystems herausgestellt.  
30

35

Die als Glutamatantagonisten publizierten Verbindungen sind jedoch im anellierten Imidazolring nur durch Alkyl-, Trifluor-methyl- oder Phenylsubstituenten gekennzeichnet.

Es wurde nun gefunden, daß die Substitution des Imidazolo-chinoxalinons mit Heterocyclen im benzoiden Teil und Carbonsäuren oder deren Ester im anellierten Imidazolring zu neuen überlegenen Glutamatantagonisten führt. Sind sie daher besonders zur Therapie damit beeinflusbarer neurologischer Störung geeignet.  
40

45 Gegenstand der Erfindung sind neue Imidazolo-chinoxalinone der Formel I



10

worin

- R<sup>1</sup>** Wasserstoff, verzweigtes oder geradliniges C<sub>1-5</sub>-Alkyl oder eine gegebenenfalls durch ein bis zwei Chloratome, eine Trifluormethyl-, eine Nitro- oder Methylendioxygruppe substituierte Phenyl-, Pyridyl- oder Thienylgruppe,
- R<sup>2</sup>** Wasserstoff, C<sub>1-5</sub>-Alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Dialkylaminoalkyl,
- R<sup>3</sup>** ein Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, Cyano- oder Nitrogruppe,
- A** ein fünfgliedriger, gegebenenfalls mit R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> substituierter Heterocyclus mit 1-4 Stickstoffatomen oder mit 1-2 Stickstoffatomen und einem Sauerstoff- oder Schwefelatom, wobei jeder der Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C<sub>1-5</sub>-Alkyl, C<sub>1-5</sub>-Hydroxyethyl, Phenyl, durch ein Chloratom oder eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituiertes Phenyl, -COOH, -COO-C<sub>1-5</sub>-Alkyl, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (R<sup>6</sup> = H, C<sub>1-5</sub>-Alkyl, R<sup>7</sup> = H, C<sub>1-5</sub>-Alkyl), -CH<sub>2</sub>-NHCO-R<sup>8</sup> (R<sup>8</sup> = C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl-, Phenyl, eine gegebenenfalls mit einem Chloratom einer Nitro- oder Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe oder eine Heteroarylgruppe) oder -CH<sub>2</sub>NHCONHR<sup>8</sup> und
- B** eine Bindung oder eine C<sub>1-5</sub>-Alkylenkette bedeuten, sowie ihre tautomeren und isomeren Formen und ihre physiologisch verträglichen Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in welchen R<sup>1</sup> eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe bedeutet. R<sup>2</sup> stellt vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe oder aber ein Wasserstoffatom dar. Sofern R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet, sind die Verbindungen Säuren, die zur Salzbildung mit Alkalimetall- und Erdalkalimetallhydroxiden oder organischen Stickstoffbasen befähigt sind. Durch Salzbildung mit beispielsweise Natriumhydroxid oder Tris-(hydroxymethyl)methylamin können die Säuren, falls gewünscht, in eine wasserlösliche Form überführt werden. Bevorzugte

4

Substituenten für R<sup>3</sup> sind elektronenziehende wie die Nitro- oder Trifluormethylgruppe in Position 7.

Als 5-Ring Heterocyclen seien für A vorzugsweise Pyrrol und seine Derivate genannt. Bevorzugte Pyrrolderivate sind 3-Formylpyrrol, Acyllderivate des 3-Aminomethylpyrrols, wie die Benzoyl- oder Pyridoylderivate oder solche die eine Arylharnstoffgruppierung aufweisen, wobei eine Substitution der Benzoylgruppe mit einer Nitro- oder CF<sub>3</sub>-Gruppe besonders hervorgehoben sei. Unter den 5-Ringsystemen mit 2N-Atomen werden bevorzugt das Imidazolsystem und seine Derivate genannt, ebenso auch Benzimidazol und Pyrazol, 5-Ring-Heterocyclen mit 3 und 4 N-Atomen sind beispielsweise 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol und ihre Derivate, sowie das Tetrazolsystem.

15

B stellt bevorzugt eine Bindung dar.

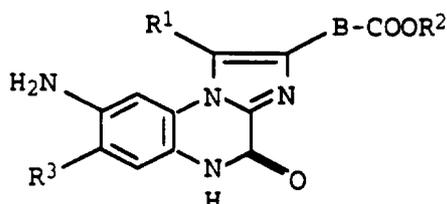
Die vorliegenden heterocyclisch substituierten Imidazol-Chinoxalinone zeigen überraschend Vorteile gegenüber bereits bekannten Imidazolochinoxalinonen, insbesondere höhere Wirksamkeit.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in verschiedener Weise hergestellt werden.

25 8-Amino-imidazolochinoxalinone der Formel III

30



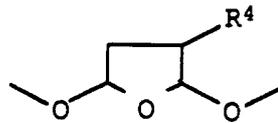
III

35 worin R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und B die oben angegebene Bedeutung haben und R<sup>2</sup> eine Alkylgruppe darstellt, werden mit 1,4-Dicarbonylverbindungen oder Bernsteindialdehydderivaten, oder davon abgeleiteten cyclischen oder acyclischen Acetalen, z.B. Formel IV

40

45

5



IV

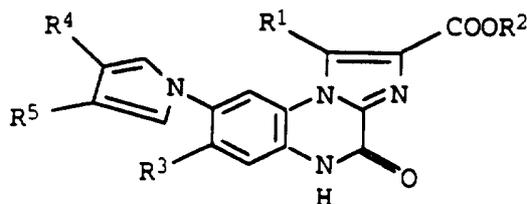
5

zur Pyrrolen umgesetzt.

Verbindungen der Formel IV sind verfügbar oder lassen sich durch  
10 allgemein bekannte Operationen darstellen.

Die Umsetzung zu Pyrrolylverbindungen wird nach üblichen Verfahren durchgeführt, die z.B. in C. Ferri, "Reaktionen der organischen Synthese", Thieme Verlag 1978, S. 708 f, aufgeführt sind,  
15 vorzugsweise in Eisessig bei 60 - 120°. Durch Einsatz entsprechend substituierter Diketone bzw. Acetale der Formel IV lassen sich erfindungsgemäße Pyrrolylverbindungen V herstellen.

20



V

25

In den so hergestellten Pyrrolylverbindungen kann die Substitution R<sup>4</sup> bzw. R<sup>5</sup> in geeigneter Weise verändert werden. So kann z.B. eine Aldehydgruppe durch Reduktion in eine Hydroxyalkyl- oder  
30 durch reduktive Aminierung in eine Aminoalkylgruppe überführt werden.

Die reduktive Aminierung wird im allgemeinen bei Temperaturen von 5 bis 80°C, vorzugsweise 10 bis 30°C, in Gegenwart von Reduktions-  
35 mitteln wie Natriumcyanoborhydrid oder Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierkatalysatoren wie Pd/Kohle, Pt/Kohle oder Raney-Nickel, zweckmäßig in polaren organischen Lösungsmitteln wie Alkoholen oder Dimethylformamid, durchgeführt.

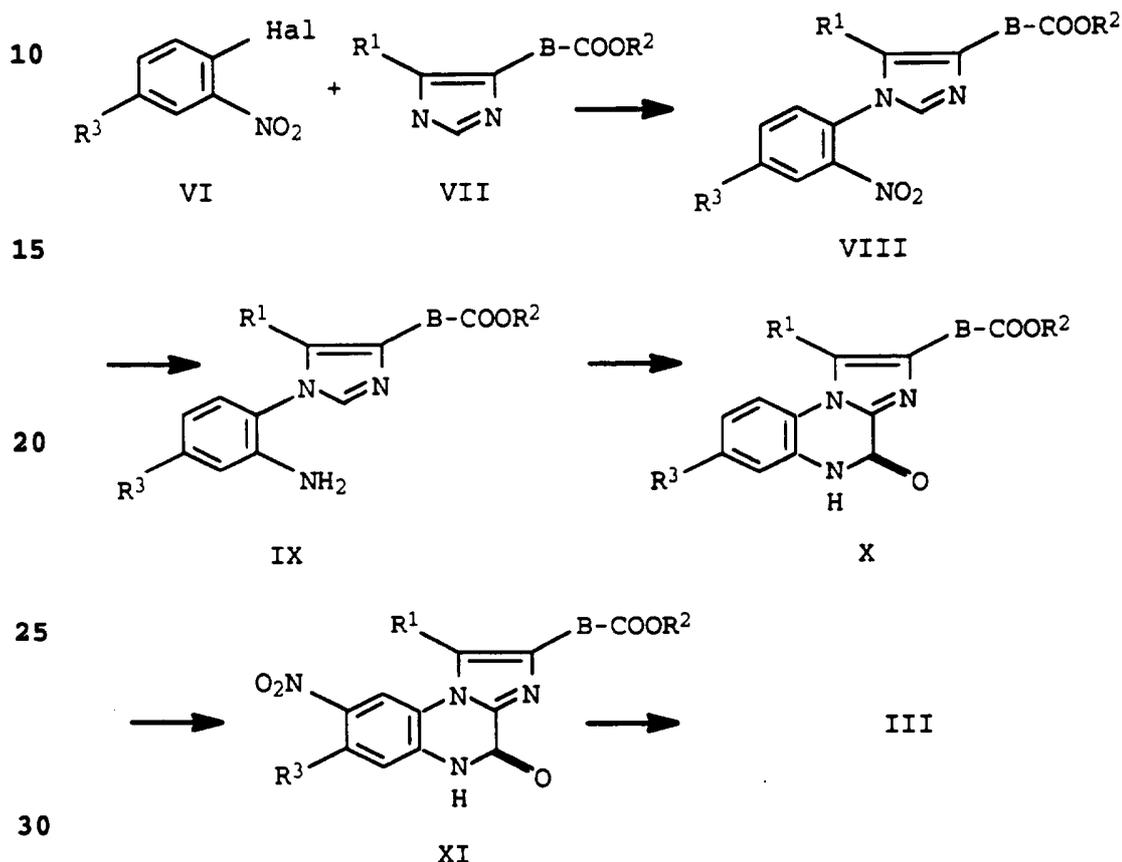
40 Ein Aldehyd kann nach üblichen Verfahren, die z. B. in R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 1989, VCH Publisher, S. 838 f., zur erfindungsgemäßen Carbonsäure oxidiert werden, bevorzugt wird die Oxidation mit Kaliumpermanganat in Lösungsmitteln wie Aceton bei Temperaturen von 25°C durchgeführt.

45

## 6

Die Ausgangsverbindungen der Formel VI, worin R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung hat, jedoch nicht die Nitrogruppe umfaßt, lassen sich analog einem Verfahren gemäß EP 400 583 mit anschließender Nitrierung und Reduktion der Nitrogruppe gemäß Schema 1 darstellen:

Schema 1



Es ist bekannt, daß sich ortho-halogensubstituierte Nitrobenzole (VI) mit am Stickstoffatom N<sub>1</sub> nicht substituierten Imidazolen VII in geeigneten Lösungsmitteln, wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0 und 140°C und unter Basenzusatz, z.B. Kaliumcarbonat, umsetzen lassen.

Es ist weiter bekannt, daß die Substitution des Halogenatoms durch 4- und 4,5-disubstituierte Imidazole so erfolgt, daß der nucleophile Angriff an dem am wenigsten sterisch gehinderten N-Atom des Imidazols erfolgt, so daß in diesem Falle einheitliche Produkte entstehen (VIII).

45

## 7

Die Reduktion der Nitroverbindungen zu Anilinderivaten IX kann in an sich bekannter Weise beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit Palladium oder Nickelkatalysatoren oder auch mit Zinn-II-chlorid erfolgen.

5

o-Halogen-nitrobenzole der Formel VI sind käuflich erhältlich oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

- Mit einem doppelt aktivierten Kohlensäurederivat, wie Phosgen,  
10 Diphenylcarbonat oder vorzugsweise N,N'-Carbonyldiimidazol in einem inerten aprotischen Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur von 150-200°C erfolgt Ringschluß zum Imidazolo-chinoxalinon X. Geeignete Lösungsmittel sind Dekalin, Tetralin, 1,2-Dichlorbenzol oder 1,3-Dimethylethylen- oder -propylenharnstoff. Ein Verfahren  
15 zur Herstellung der Nitroverbindungen XI ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen X ( $R^3$  wie oben, jedoch ohne die Nitrogruppe zu beeinhalteten) mit Salpetersäure, Schwefelsäure-, Salpetersäure oder Schwefelsäurekaliumnitrat bei Temperaturen zwischen -10° und 20° nitriert.

20

Nach der Reduktion der Nitrogruppe, wie vorstehend beschrieben, werden die zur Herstellung der Pyrrolylverbindungen V geeigneten Ausgangsverbindungen III erhalten.

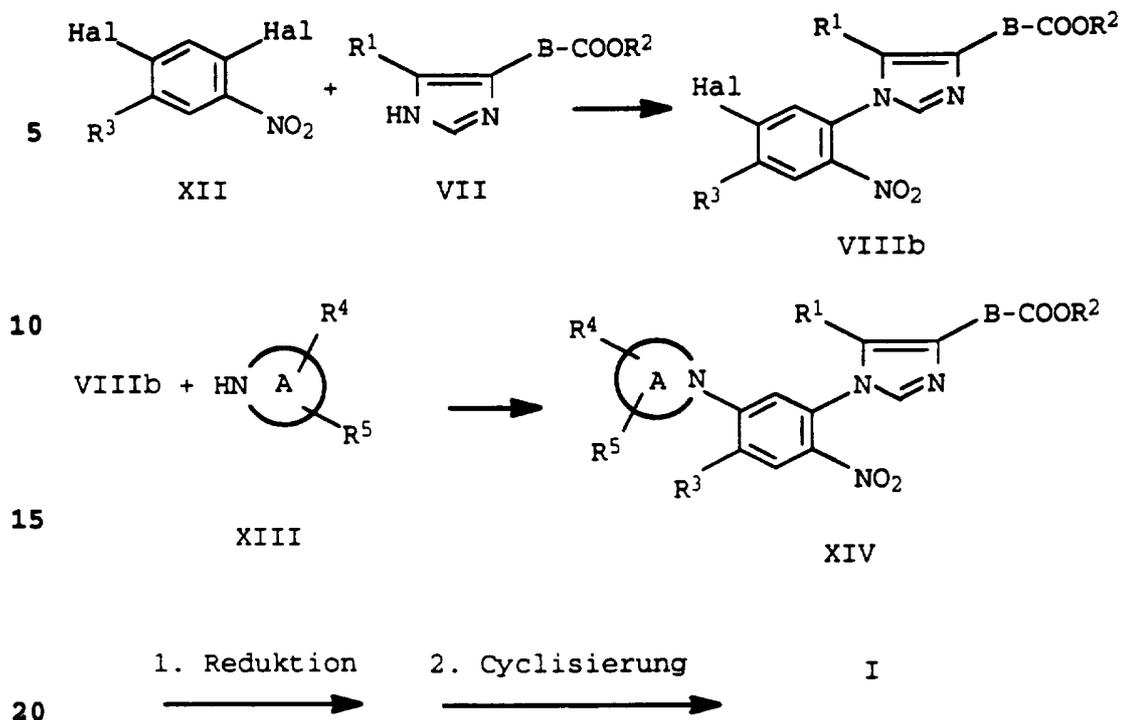
- 25 Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen besteht darin, daß man, wie in zuvor beschriebener Weise, ein Nitrobenzolderivat XII, welches zwei austauschbare Halogenatome besitzt, zunächst mit einem Imidazolderivat VII zu Verbindungen VIII b und in einer zweiten Reaktion mit einem N-Heterocyclus XIII zu Verbindungen XIV umsetzt und nach Reduktion  
30 der Nitrogruppe die erhaltenen Verbindungen wie vorangehend beschrieben cyclisiert:

35

40

45

8



R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>, A und B haben die voranstehend genannte Bedeutung.

25 Geeignete Heterocyclen der Formel XIII sind insbesondere Verbindungen, mit einer substituierbaren NH-Gruppe, die sich von den N-Heterocyclen Imidazol, Pyrazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol und Tetrazol ableiten. Geeignete Heterocyclen können aber auch ein weiteres anderes Heteroatom wie ein Sauerstoff- oder

30 Schwefelatom enthalten.

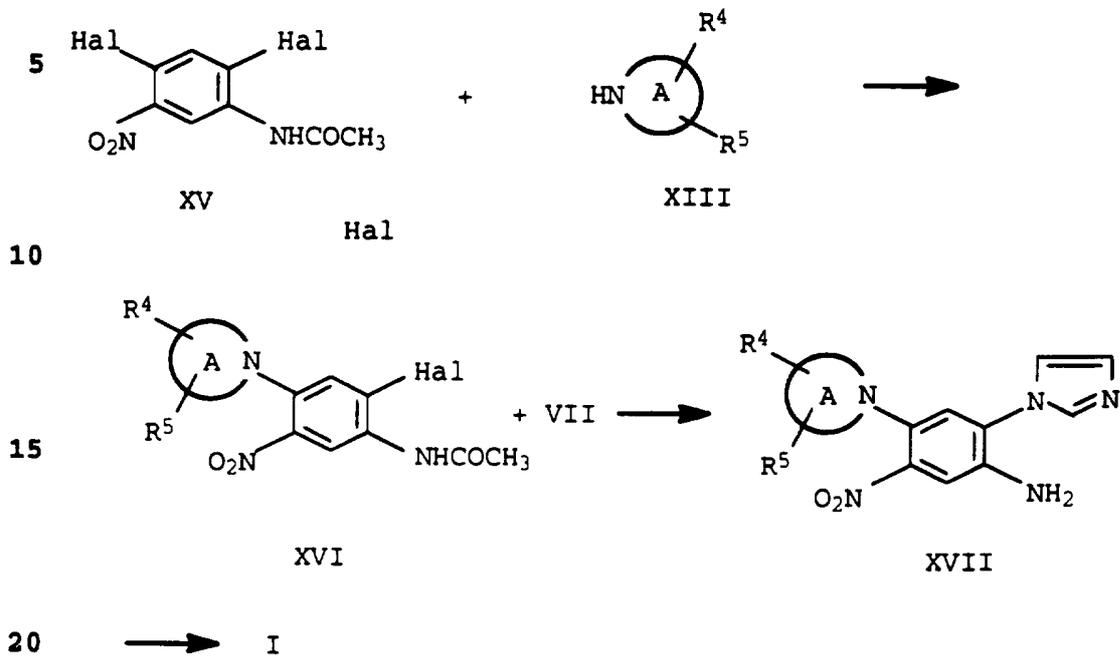
Das Verfahren kann gegebenenfalls auch so gestaltet werden, daß ein entsprechendes Nitrobenzol mit zwei austauschbaren Halogenatomen und einer geschützten, für die abschließende Cyclisierung

35 in der richtigen Position befindlichen Aminogruppe XV zunächst mit dem gewünschten Heterocyclus XIII, dann mit dem gewünschten Imidazolderivat VII zu XVI umgesetzt wird und nach Entfernen der Aminoschutzgruppe zu XVII der Ringschluß, wie zuvor beschrieben, durchgeführt wird:

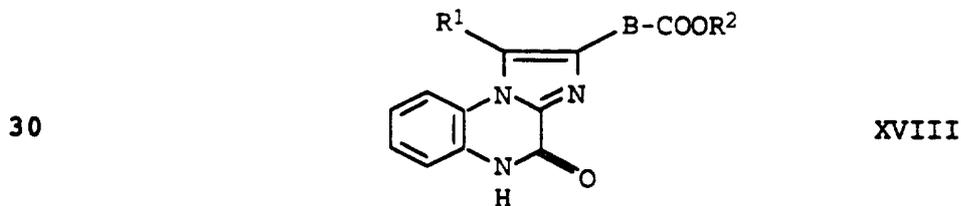
40

45

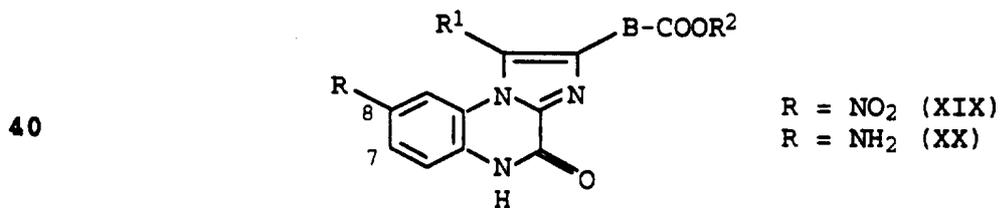
Schema 3



Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen I, worin R<sup>3</sup> eine Nitrogruppe darstellt, besteht  
 25 darin, daß man eine Verbindung XVIII



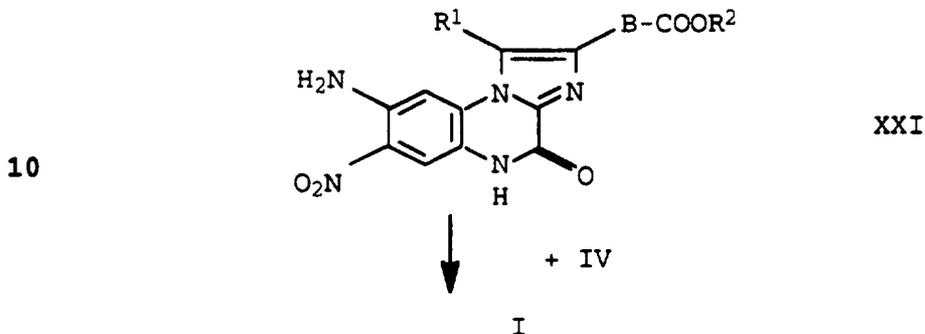
35 zunächst in Position 8 nitriert (XIX), dann zu XX reduziert,



## 10

die Aminogruppe schützt, erneut in Position 7 nitriert und die für die weitere Umsetzung mit beispielsweise Furanderivaten IV geeignete o-Aminonitroverbindungen XX durch Entfernen der Schutzgruppe freisetzt.

5



15

Verbindungen der Formel I, in welchen  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A und B die vorstehende Bedeutung haben, können durch Hydrolyse in Säuren der Formel I, worin  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A und B die angegebene Bedeutung aufweisen und  $R^2$  ein Wasserstoffatom darstellt, überführt werden.

Die Hydrolyse erfolgt vorzugsweise unter alkalischen Bedingungen, beispielsweise in Gegenwart eines Alkalimetallhydroxids oder von Natriumhydrogencarbonat in einem Lösungsmittel, wie Wasser, einem niederen Alkohol, Tetrahydrofuran oder Mischungen derselben. Die so erhaltenen organischen Säuren werden gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Amin- oder Metallsalz überführt. Darunter versteht man insbesondere Salze der Alkalimetalle, wie Natrium und Kalium, der Erdalkalimetalle, wie Calcium, sonstiger Metalle, wie Aluminium, sowie Salze von organischen Basen, wie Morpholin, Piperidin, Mono-, Di- und Triethanolamin oder Tris-(hydroxymethyl)aminomethan.

35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen Antagonisten der exzitatorischen Aminosäure Glutamat, insbesondere Antagonisten der Glycin-Bindungsseite des NMDA-Rezeptors, des AMPA-Rezeptors und des Kainat-Rezeptors dar.

40 Sie eignen sich als Arzneimittelwirkstoffe in der Humanmedizin und können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen und neurotoxischer Störungen des zentralen Nervensystems sowie zur Herstellung von Spasmolytika, Antiepileptika, Anxiolytika und Antidepressiva verwendet werden.

45

## 11

Die pharmakologische Wirksamkeit der Verbindungen I wurde an isoliertem Membranmaterial von Rattengroßhirnen untersucht. Hierzu wurden die Membranen in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen mit den radioaktiv markierten Substanzen

5 <sup>3</sup>H-2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (<sup>3</sup>H-AMPA),  
[<sup>3</sup>H]-Glycin bzw. [<sup>3</sup>H]-Kainat inkubiert, die spezifisch an AMPA-,  
NMDA bzw. Kainat-Rezeptoren binden. Nach dieser Inkubation wurde  
anhand der Radioaktivität, die durch Scintillationszählung gemessen  
10 wurde, das Ausmaß der Bindung der genannten radioaktiven Rezeptoliganden an die Membranrezeptoren ermittelt. Über die konzentrationsabhängige Verdrängung dieser Bindung durch die erfindungsgemäßen Verbindungen ließ sich die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zu den entsprechenden Rezeptoren berechnen. Die Dissoziationskonstante  $K_I$  (als Maß für die Affinität)  
15 tät) wurde mit Hilfe einer iterativen nichtlinearen Regressionsanalyse mit dem Statistical Analysis System (SAS), ähnlich dem Programm "Ligand" von P.J. Munson und D. Rodbard (Analytical Biochem. 107, 220 (1980), Ligand: Versatile Computerized Approach for Characterization of Ligand Binding Systems) ermittelt.

20

Folgende In-Vitro-Untersuchungen wurden durchgeführt:

1. Bindung von <sup>3</sup>H-2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (<sup>3</sup>H-AMPA)

25

Für die Präparation des Membranmaterials wurden frisch entnommene Rattengroßhirne zusammen mit dem 15fachen Volumen einer Pufferlösung A aus 30 mM  $\alpha, \alpha, \alpha$ -Tris-(hydroxymethyl)-methylamin-Hydrochlorid (TRIS-HCl) und 0,5 mM Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) - pH 7,4 - mittels eines Ultra-Turrax®-Rührers homogenisiert. Die Suspension wurde 20 min bei 48000 g zentrifugiert. Nach Abtrennung der überstehenden Flüssigkeit wurde das im Bodensatz enthaltene proteinhaltige Membranmaterial dreimal durch Suspendieren in der Pufferlösung A und anschließendes, jeweils 20minütiges Zentrifugieren bei 48 000 g gewaschen. Danach wurde das Membranmaterial in einem 15fachen Volumen der Pufferlösung A suspendiert und 30 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde das Proteinmaterial zweimal durch Zentrifugieren und Suspendieren gewaschen und bis zur Verwendung bei -70°C eingefroren.

40

Für den Bindungstest wurde das bei 37°C aufgetaute Proteinmaterial zweimal durch Zentrifugieren bei 48 000 g (20 min) und anschließendes Suspendieren in einer Pufferlösung B aus 45 50 mM TRIS-HCl, 0,1 M Kaliumthiocyanat und 2,5 mM Calciumchlorid - pH 7,1 - gewaschen. Anschließend wurden 0,25 mg Membranmaterial, 0,1  $\mu$ Ci <sup>3</sup>H-AMPA (60 Ci/mmol) sowie Verbindung

## 12

I in 1 ml Pufferlösung B gelöst und 60 min auf Eis inkubiert. Die inkubierte Lösung wurde über einen CF/B-Filter (Firma Whatman), der zuvor mindestens 2 Stunden mit einer 0,5 %igen wäßrigen Lösung von Polyethylenimin behandelt worden war, 5  
filtriert. Anschließend wurde der Membranrückstand mit 5 ml kalter Pufferlösung B gewaschen, um gebundene und freie <sup>3</sup>H-AMPA voneinander zu trennen. Nach Messung der Radioaktivität der gebundenen <sup>3</sup>H-AMPA im Membranmaterial durch Scintillationszählung wurde durch Auswertung der Verdrängungskurven 10  
mittels Regressionsanalyse der  $K_I$ -Wert bestimmt.

2. Bindung von [<sup>3</sup>H]-Glycin

Für die Präparation der Membranen für den <sup>3</sup>H-Glycin-Bindungs- 15  
assay wurde frisch entnommene Rattenhippocampi in 10fachem Volumen Präparationspuffer (50mM Tris-HCl, 10 mM EDTA) mit einem Potter-Homogenisator homogenisiert. Das Homogenat wurde 20 min bei 48000 x g zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und die im Pellet erhaltenen Membranen durch Resuspendieren und Zentrifugieren bei 48000 x g (jeweils 20 min) 2x 20  
gewaschen. Die resuspendierten Membranen wurden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei 37°C wieder aufgetaut. Nach einem erneuten Waschschriff wurde die Membransuspension 15 min bei 37°C im Schüttelwasserbad inkubiert. Nach 4 weiteren 25  
Waschschriffen (jeweils 20minütiges Zentrifugieren bei 48000 x g und Resuspendieren in Präparationspuffer) wurden die Membranen bis zur weiteren Verwendung bei -70°C eingefroren.

Die eingefrorenen Membranen wurden bei 37°C aufgetaut und 2x 30  
durch Zentrifugation bei 48000 x g (20 min) und anschließendes Resuspendieren in Bindungspuffer (50 mM Tris-HCl pH 7,4; 10 mM MgCl<sub>2</sub>) gewaschen. Ein Inkubationsansatz enthielt 0,25 mg Protein (Membranen), 25 nM <sup>3</sup>H-Glycin (16 Ci/mMol) und die 35  
zu testenden Substanzen in insgesamt 0,5 ml Bindungspuffer. Die unspezifische Bindung wurde durch Zugabe von 1 mM Glycin bestimmt. Nach 60 min Inkubation bei 4°C wurde gebundener und freier Ligand durch Filtration über GF/B-Filter und anschließendem Waschen mit ca. 5ml eiskaltem Bindungspuffer voneinander 40  
getrennt. Die auf den Filtern verbleibende Radioaktivität wird durch Flüssigkeitsscintillationszählung bestimmt. Aus den Verdrängungskurven wurden mit Hilfe eines iterativen nichtlinearen Anpassungsprogramms oder entsprechend der Gleichung von Cheng und Prusoff die Dissoziationskonstanten be- 45  
rechnet.

## 13

3. Bindung von [<sup>3</sup>H]-Kainat

Für die Präparation der Membranen für den [<sup>3</sup>H]-Kainat-Bindungsassay wurden frisch entnommene Großhirne von Ratten in Präparationspuffer (30 mM Tris-HCl pH 7,4, 0,5 mM EDTA) mit Hilfe eines Ultra-Turrax® in 15fachem Volumen homogenisiert. Das Homogenat wurde bei 48000 x g 20 min zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und die im Pellet enthaltenen Membranen durch Resuspendieren in Präparationspuffer und Zentrifugieren bei 48000 x g (jeweils 20 min) insgesamt 3 x gewaschen. Nach dem dritten Waschschrift wurden die Membranen bei 37°C inkubiert. Anschließend wurden die Membranen 2 x durch Zentrifugation und Resuspension gewaschen und bis zur weiteren Verwendung bei -70°C eingefroren.

Die eingefrorenen Membranen wurden bei 37°C aufgetaut, in Bindungspuffer (50 mM Tris-HCl pH 7,4) suspendiert und 20 min bei 48000 x g zentrifugiert. Die sich im Pellet befindlichen Membranen wurden erneut in Bindungspuffer resuspendiert. Ein Inkubationsansatz enthielt 0,25 mg Protein (Membranen), 0,058 µCi (58 Ci/mmol) sowie die zu testenden Substanzen in insgesamt 1 ml Bindungspuffer. Die unspezifische Bindung wurde in Gegenwart von 0,1 mM Glutamat bestimmt. Nach erfolgter 60 minütiger Inkubation auf Eis wurde gebundener und freier Ligand durch Filtration über CF/B-Filter und anschließendes Waschen mit 5 ml eiskaltem Bindungspuffer voneinander getrennt. Die CF/B-Filter waren zuvor für mindestens 2 h mit 0,5 % Polyethylenimin behandelt worden. Die Auswertung der Verdrängungskurven bzw. Berechnung der Dissoziationskonstanten erfolgte durch ein nicht-lineares Anpassungsprogramm oder entsprechend der Gleichung von Cheng und Prussoff.

In diesen Tests zeigen die neuen Verbindungen sehr gute Leistungen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I. Für die lokale äußere Anwendung, z. B. in Puder und Salben, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,0001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-%, enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitungen können täglich in einer

## 14

oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die  
5 erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Poly-  
10 ethylenglykolstearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich z. B. Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

15 Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

20 Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, z. B. durch Vermischen  
25 des Wirkstoffes mit den anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, wie peroral, parenteral, subkutan,  
30 intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

35

40

45

## 15

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1:

5 4,5-Dihydro-1-methyl-8(pyrrol-1-yl)-7-trifluormethyl-4-oxo-  
imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure-ethylester

a. 1-(2-Nitro-4-trifluormethylphenyl)-4-carbethoxy-5-methyl-  
imidazol

10

Eine Mischung von 10,45 g (0,05 mol) 2-Fluor-4-trifluorme-  
thyl-nitrobenzol, 7,7 g (0,05 mol) 4(5)-Carbethoxy-5(4)-  
methylimidazol und 13,8 g Kaliumcarbonat wurden in 100 ml  
Acetonitril 4 h unter Rühren zum Sieden unter Rückfluß er-  
hitzt.

15

Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit 1000 ml Wasser  
versetzt, mit 250 ml Methylenchlorid extrahiert und die Me-  
thylenchloridphase mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die ge-  
trocknete Lösung wurde eingedampft und der Rückstand durch  
Anreiben mit Ether zur Kristallisation gebracht.

20

Ausbeute: 11,4 g (66 % d.Th.)

Fp.: 142 - 144°C

25

b. 1-(2-Amino-4-trifluormethylphenyl)-4-carbethoxy-5-methyl-  
imidazol

11,6 g (0,034 mol) der vorstehend beschriebenen Verbindung a.  
wurde mit 2 g Palladium-Kohle-Katalysator (10 % Pd) in 100 ml  
Ethanol bei Raumtempertur unter Atmosphärendruck hydriert.  
Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde die vom Kataly-  
sator befreite Lösung im Vakuum eingedampft und der verblei-  
bende Rückstand mit etwas Ether zur Kristallisation gebracht.

35

Ausbeute: 9,8 g (93 % d.Th.)

Fp.: 189 - 190°C

c. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]-  
chinoxalin-2-carbonsäureethylester

40

7,3 g (0,0233 mol) der vorstehend beschriebenen Verbindung b.  
wurde mit 4,2 g (0,0259 mol) N,N'-Carbonyldiimidazol in  
100 ml 1,2-Dichlorbenzol 2,5 h unter Rühren zum Sieden er-  
hitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Festkörper abgesaugt und  
mit Aceton-Ether gewaschen.

45

## 16

Ausbeute: 5,1 g (64,5 % d.Th.)

Fp.: 270 - 271°C

- 5 d. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-  
imidazolo[1,2-a]-chinoxalin-2-carbonsäureethylester

10 5,0 g (0,015 mol) der vorstehend beschriebenen Verbindung c. wurden mit einer Mischung von 50 ml konzentrierter Schwefelsäure und 50 ml Salpetersäure (d = 1,50) 72 h bei Raumtemperatur und anschließend noch 1 h bei 60°C nitriert. Der Ansatz wurde nach dem Abkühlen auf Eis gegeben, abgesaugt und das Produkt mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 3,9 g (70 % d.Th.)

15 Fp.: 284 - 286°C

- e. 8-Amino-4,5-dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-  
imidazolo[1,2-a]-chinoxalin-2-carbonsäureester

20 12 g (0,031 mol) der vorstehend beschriebenen Verbindung d. wurden in 200 ml Eisessig in der Siedehitze gelöst und anschließend 15 g Eisenstaub portionsweise innerhalb 15 min eingetragen. Nach 30 min wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Essigsäure, Wasser und Methanol gewaschen.

25

Ausbeute: 10 g (91 % d.Th.)

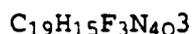
Fp.: 300°C

- 30 f. 1,5 g (0,0042 mol) der vorstehend beschriebenen Verbindung e. wurden in 30 ml Eisessigsäure aufgenommen, mit 1,12 g (0,085 mol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran versetzt und im vorgeheizten Ölbad schnell auf Siedetemperatur erwärmt bis Lösung eintrat. Nach 5 min wurde schnell abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt und mit Essigsäure und Ether gewaschen.

35

Ausbeute: 0,75 g (44 % d.Th.)

Fp.: 290 - 295°C

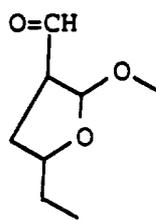


40

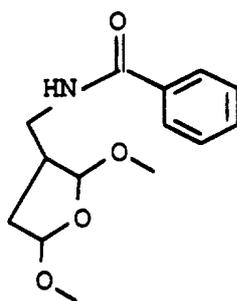
Analog Verfahren 1f wurde unter Verwendung folgender in 3-Stellung substituierter 2,5-Dimethoxytetrahydrofuranerivate weitere Verbindungen hergestellt.

45 2,5-Dimethoxyfuranerivate:

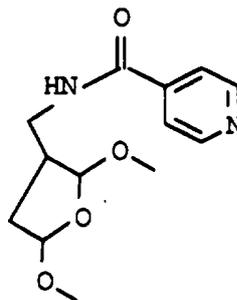
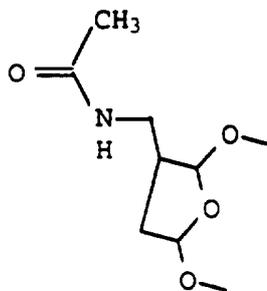
5



17

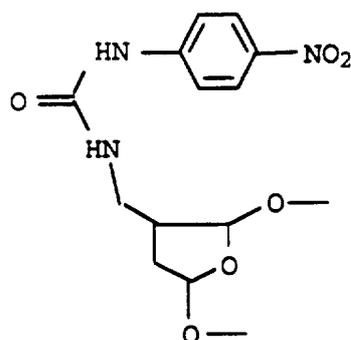
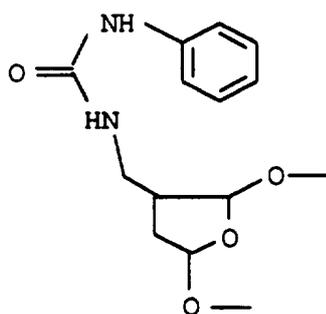


10



15

20



25

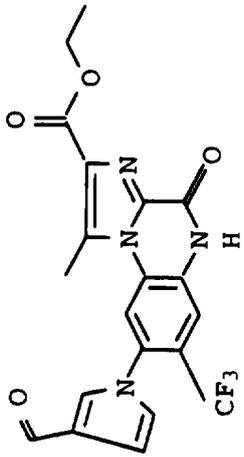
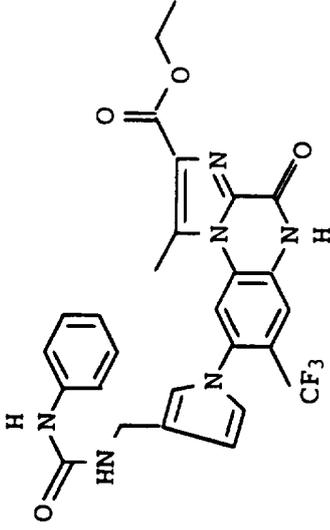
Die daraus erhaltenen Verbindungen zeigt Tabelle I:

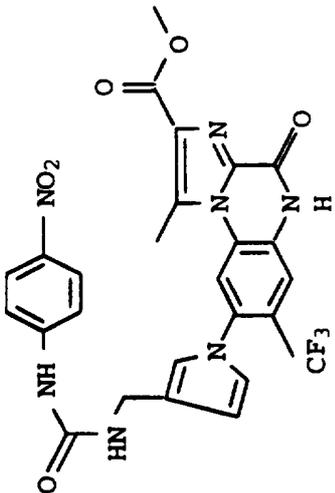
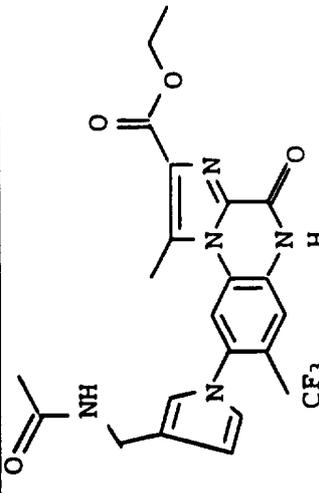
30

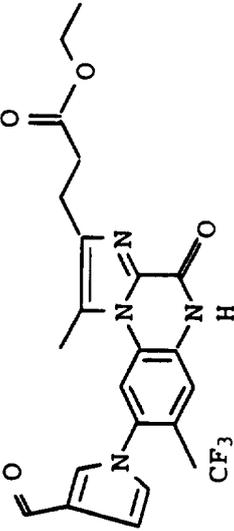
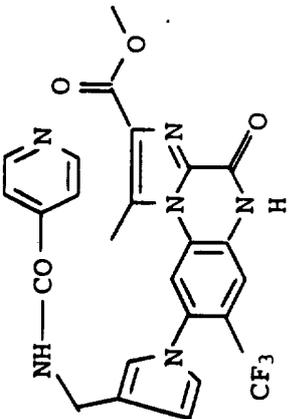
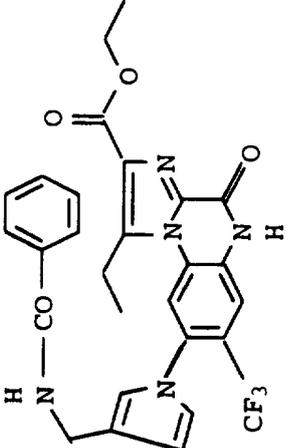
35

40

45

Bsp. Nr.	Strukturformel	Summenformel	Fp.
2		C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	292 - 296°C
3		C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	>300°C

Bsp. Nr.	Strukturformel	Summenformel	Fp.
4		C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub>	225 - 230°C
5		C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	198 - 200°C

Bsp. Nr.	Strukturformel	Summenformel	Fp.
6		C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	235 - 239°C
7		C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	268 - 270°C
8		C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	230 - 231°C

## 21

## Beispiel 9:

4,5-Dihydro-8-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1-methyl-7-trifluormethyl  
5 -4-oxo-imidazolo[1,2-a]-chinoxalin-2-carbonsäureethylester

1,0 g (0,0028 mol) der Verbindung des Beispiels 1e wurden  
zusammen mit 2 g Acetylaceton in 25 ml Essigsäure zum Sieden  
erhitzt, wobei nach 5 min alles gelöst war. Nach weiteren 10 min  
10 Erhitzen wurde abgekühlt, der ausgefallene Rückstand abgesaugt,  
mit Ether gewaschen und i.V. getrocknet.

Ausbeute: 0,9 g (75 % d.Th.)

Fp. > 300°C

15  $C_{21}H_{19}F_3N_4O_3$

## Beispiel 10:

4,5-Dihydro-1-methyl-8-(pyrrol-1-yl)-7-trifluor-  
20 methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]-chinoxalin-2-carbonsäure

0,5 g des nach Beispiel 1f hergestellten Esters wurden mit einer  
Lösung von 1 g LiOH in 50 ml Wasser unter kurzem Erwärmen auf 80°C  
gelöst. Nach einigen Stunden wurde mit Essigsäure auf pH 5  
25 angesäuert und der Niederschlag abgesaugt und unter Vakuum  
getrocknet.

Ausbeute: 0,4 g (86 % d.Th.)

Fp. >300°C

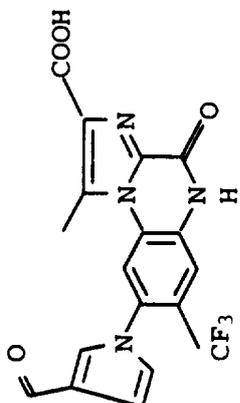
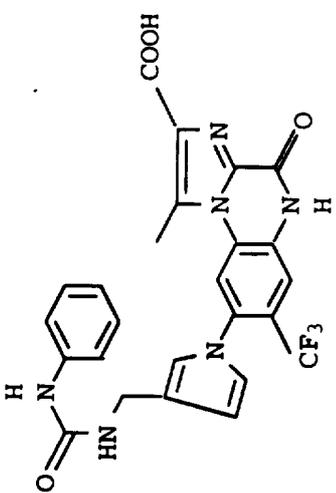
30  $C_{21}H_{19}F_3N_4O_3$

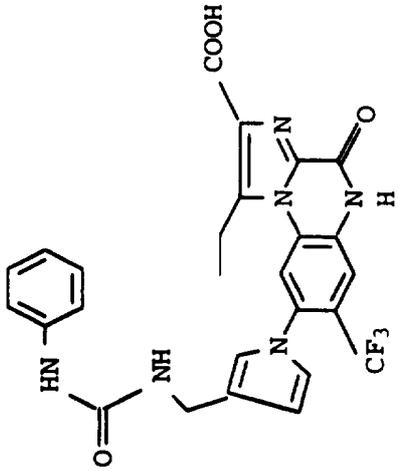
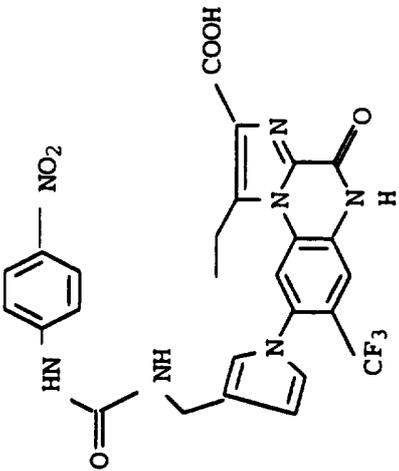
In analoger Weise wurden aus den Estern der Beispiele 2 - 9 die  
nachfolgenden Verbindungen gewonnen:

35

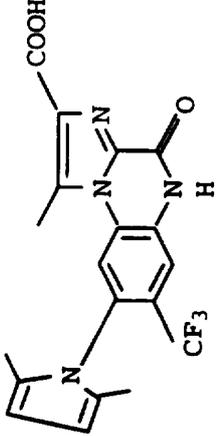
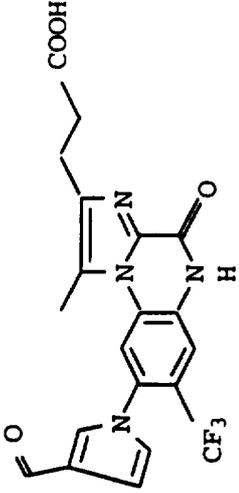
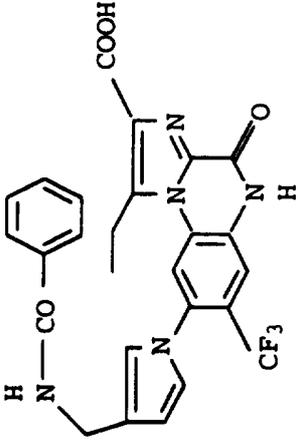
40

45

Bsp. Nr.	Strukturformel	Summenformel	Fp.
11		$C_{18}H_{11}F_3N_4O_4$	>300°C
12		$C_{25}H_{19}F_3N_6O_4$	>300°C

Bsp. Nr.	Strukturformel	Summenformel	Fp.
13		$C_{26}H_{21}F_3N_6O_4$	>300°C
14		$C_{26}H_{20}F_3N_7O_6$	290 - 295°C

Bsp. Nr.	Strukturformel	Summenformel	Fp.
15		C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub>	>300°C
16		C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	>300°C

Bsp. Nr.	Strukturformel	Summenformel	Fp.
17		C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	>300°C
18		C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	>300°C
19		C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	298 - 300°C

20. 4,5-Dihydro-8-(imidazol-1-yl)-1-methyl-7-trifluoromethyl)-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
- 5 a. 1-(5-Chlor-2-nitro-4-trifluormethyl-phenyl)-4-carboethoxy-5-methylimidazol  
hergestellt nach Beispiel 1a aus 2,4-Dichlor-5-nitro-benzotrifluorid und 4(5)-Carboethoxy-5(4)-methylimidazol
- 10 Fp. 118 - 119°C  
 $C_{14}H_{11}ClF_3N_3O_4$
- b. 4-(4-Carboethoxy-5-methylimidazol-1-yl)-2-(imidazol-1-yl)-5-nitro-benzotrifluorid
- 15 5 g (0,013 mol) des nach Beispiel 1a hergestellten Produkts wurden mit 1,8 g (0,026 mol) Imidazol in 100 ml Acetonitril 120 h zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend abdestilliert, der Rückstand mit Essigsäureethylester und Wasser behandelt, die abgetrennte Lösungsmittelphase sodann nochmals mit Wasser
- 20 gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Anreiben des Rückstands mit Diisopropylether - THF (Gemisch 99:1) kristallisierte das Produkt.
- 25 Fp. 160 - 162°C  
 $C_{17}H_{14}F_3N_5O_4$
- c. 2-(4-Carboethoxy-5-methylimidazol-1-yl)-4-(imidazol-1-yl)-5-trifluormethyl-anilin
- 30 3,5 g des Produktes aus Beispiel 1b wurden in 50 ml Essigsäure zum Sieden erhitzt und anschließend 5,6 g Eisenstaub portionsweise zugefügt. Nach 20 min wurde abgesaugt, die Lösung im Vakuum eingedampft, Wasser zugefügt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Der Extrakt wurde sodann mit Sodalösung säurefrei gewaschen, die Lösung getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit Ether digeriert.
- 35
- Ausbeute: 1,8 g (55 % d.Th.)
- 40 Fp. 265-266°C
- d. Herstellung des Endprodukts
- 0,7 g (0,002 mol) der nach 20c erhaltenen Verbindung wurden mit 0,5 g 1,1'-Carbonyl-diimidazol in 50 ml
- 45 1,2-Dichlorbenzol 2 h zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Abkühlen erhaltene Niederschlag wurde abge-

## 27

saugt und mit heißem Methanol-Isopropanolgemisch gewaschen.

Es wurde erhalten:

- 5 Ausbeute 0,2 g (25 % d.Th.)  
Fp. 265-270°C  
 $C_{18}H_{14}F_3N_5O_3$

Unter Verwendung anderer Ausgangsverbindungen wurden in analoger  
10 Weise erhalten:

21. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-(2-methylimidazol(1-yl)-7-trifluor-  
methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethyl-  
ester

15

Fp. > 300°C  
 $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3$

22. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-(1,2,4-triazol-1-yl)-7-trifluormethyl-  
20 4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

Fp. 291-293°C  
 $C_{17}H_{13}F_3N_6O_3$

25 Durch Verseifung mit Lithiumhydroxid analog Beispiel 10 wurden  
aus den Verbindungen der Beispiele 19-21, die nachstehenden  
Verbindungen erhalten:

23. 4,5-Dihydro-8-(imidazol-1-yl)-1-methyl-7-trifluormethyl-  
30 4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

Fp. 291-293°C  
 $C_{17}H_{13}F_3N_6O_3$

- 35 24. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-(2-methyl)imidazol-1-yl)-7-trifluor-  
methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

Fp. >300°C  
 $C_{17}H_{12}F_3N_5O_3$

40

25. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-(1,2,4-triazol-1-yl)-7-trifluor-  
methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

Fp. >300°C  
45  $C_{17}H_{12}F_3N_5O_3$

## 28

26. 4,5-Dihydro-1-ethyl-8-(imidazol-1-yl)-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

Fp. >300°C

5 C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

27. 4,5-Dihydro-8-(3-formylpyrrol-1-yl)-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester.

10 a. Herstellung des Ausgangsmaterials:

4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazolo-[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester wurde durch Umsetzung von 2-Fluornitrobenzol mit 4(5)-Carbethoxy-5(4)methylimidazol, anschließende Hydrierung und durch nachfolgenden Ringschluß mit N,N'-Carbonyldiimidazol hergestellt.

15

b. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

20

25 g (0,09 mol) der vorstehend unter a) beschriebenen Substanz wurden portionsweise bei 0-5°C in 300 ml 100 %iger Salpetersäure unter Rühren eingetragen. Nach 15 min wurde der Ansatz auf Eis gegeben, abgesaugt und der Rückstand mit Aceton behandelt und so das Produkt kristallin erhalten.

25

Ausbeute: 26 g (82 % d.Th)

Fp. >300°C

30

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

c. 4,5-Dihydro-8-acetamino-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

35

Die vorstehend unter b) beschriebene Verbindung wurde mit Eisenpulver in siedender Essigsäure reduziert

Ausbeute: 66 % d.Th

Fp. >300°C

40

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

d. 4-5-Dihydro-8-acetamino-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

45

## 29

1 g der unter d) beschriebenen Verbindung wurde durch portionsweises Eintragen in 25 ml 100 %ige Salpetersäure bei 20°C und 5 min Nachrühren nitriert.

5 Ausbeute: 0,8 g (70 % d.Th.)  
Fp. >300°C  
 $C_{16}H_{15}N_5O_6$

10 e. 4,5-Dihydro-8-amino-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]-chinoxalin-2-carbonsäureethylester

15 Die vorangehende Verbindung d) wurde selektiv mit Salzsäure hydrolysiert, wobei die Verbindung zunächst auf 70°C erwärmt und dann langsam auf Raumtemperatur abgekühlt wurde.

20 Ausbeute: 1,4 g (35 % d.Th.)  
Fp. >300°C  
 $C_{14}H_{13}N_5O_5$

f. Herstellung des Endprodukts

25 1,0 g (0,003 mol) der gemäß e) erhaltenen Verbindung wurde mit 1,0 g 2,5-Dimethoxy-3-formyl-tetrahydrofuran in siedendem Eisessig gemäß Beispiel 1f umgesetzt.

30 Ausbeute: 0,3 g (24 % d.Th.)  
Fp. 220-225°C  
 $C_{19}H_{15}N_5O_6$

28. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-[(2-methyl)-imidazol-1-yl]-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

35 a. 5-Acetamino-4-fluor-2-(2-methylimidazol-1-yl)-nitrobenzol

40 3 g (0,0138 mol) 5-Acetamino-2,4-difluor-1-nitro-benzol wurden mit 1,1 g (0,0135 mol) 2-Methylimidazol und 5 g Kaliumcarbonat in 50 ml Acetonitril 72 h bei 50°C unter Rühren umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde die abgesaugte Reaktionsmischung im Vakuum eingedampft und säulenchromatographisch gereinigt. (Kieselgel, Methylencchlorid + 5 % Methanol)

45



## 31

und Eindampfen wurde der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 7,1 g (45 % d.Th.)

5 Fp. 211 - 212°C

b. 5-Amino-2-(imidazol-1-yl)-4-[(4-carbethoxy-5-methyl-(imidazol-1-yl)]-nitrobenzol

10 4,2 g (0,027 mol) 4(5)-Carbethoxy-5(4)-methyl-imidazol wurden in 30 ml DMF mit 0,82 g Natriumhydrid (80 % in Öl; 0,027 mol) 1 h vorbehandelt und anschließend 6,1 g (0,027 mol) der vorstehend unter a. beschriebenen Verbindung zugegeben und über Nacht gerührt. Vor der Aufarbeitung erwärmte man noch 1 h auf 50°C. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser versetzt, 3 ml Essigsäure zugesetzt, mit Methylenchlorid extrahiert, getrocknet und eingedampft. 15 Nach Behandeln mit Ether/Isopropanol (95+5) wurde die Verbindung kristallin erhalten.

20 Ausbeute: 4,2 g (42 % d.Th.)

Fp. 213 - 215°C

c. Herstellung des Endprodukts

25 1,0 g der unter b. beschriebenen Verbindung wurde wie unter Beispiel 28c beschrieben, umgesetzt und die beispielgemäÙe Verbindung in einer Ausbeute von 0,3 g (24 % d.Th.) erhalten.

30 Fp. 328 - 330°C

$C_{18}H_{13}N_5O_6$

Durch Hydrolyse der Verbindungen gemäß Beispiel 28 und 29 mit Lithiumhydroxid gemäß Beispiel 10 wurden erhalten:

35

30. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-(imidazol-1-yl)-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

Fp. >300°C

40  $C_{15}H_{10}N_6O_5$

31. 4,5-Dihydro-1-methyl-8(2-methylimidazol-1-yl)-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

45 Fp. >300°C

$C_{16}H_{12}N_6O_5$

## 32

32. 4,5-Dihydro-8-(3-formylpyrrol-1-yl)-1-methyl)-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

5 Durch Hydrolyse der Verbindung gemäß Beispiel 27 mit Lithiumhydroxid gemäß Beispiel 10 wurde die obige Verbindung erhalten.

Fp. >300°C

C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

10

15

20

25

30

35

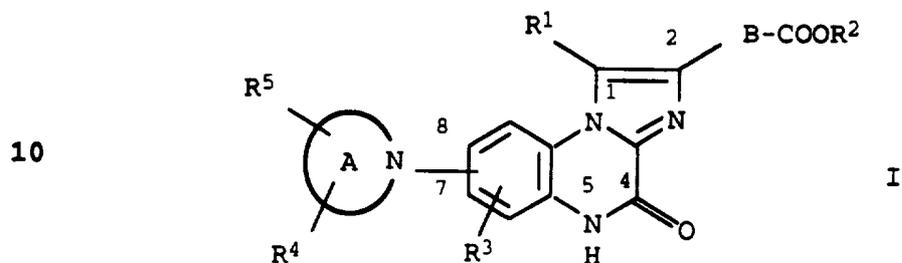
40

45

## Patentansprüche

## 1. Imidazolo-chinoxalinone der Formel I

5



10

15

worin

- R<sup>1</sup> Wasserstoff, verzweigtes oder geradliniges C<sub>1-5</sub>-Alkyl  
 oder eine gegebenenfalls durch ein bis zwei Chloratome,  
 eine Trifluormethyl-, eine Nitro- oder  
 Methylendioxygruppe substituierte Phenyl-, Pyridyl- oder  
 Thienylgruppe,
- R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1-5</sub>-Alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Dialkylaminoalkyl,
- R<sup>3</sup> ein Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, Cyano-  
 oder Nitrogruppe,
- A ein fünfgliedriger, gegebenenfalls mit R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>  
 substituierter Heterocyclus mit 1-4 Stickstoffatomen oder  
 mit 1-2 Stickstoffatomen und einem Sauerstoff- oder  
 Schwefelatom, wobei jeder der Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>, die gleich  
 oder verschieden sein können, Wasserstoff, C<sub>1-5</sub>-Alkyl,  
 C<sub>1-5</sub>-Hydroxyethyl, Phenyl, durch ein Chloratom, eine  
 Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituiertes Phenyl,  
 -CHO, -COOH, -COO-C<sub>1-5</sub>-Alkyl, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (R<sup>6</sup> = H,  
 C<sub>1-5</sub>-Alkyl, R<sup>7</sup> = H, C<sub>1-5</sub>-Alkyl), -CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>8</sup>  
 (R<sup>8</sup> = C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl, eine gegebenenfalls mit einem  
 Chloratom einer Nitro- oder Trifluormethylgruppe  
 substituierte Phenylgruppe oder eine Heteroarylgruppe)  
 oder -CH<sub>2</sub>NHCONHR<sup>8</sup> und
- B eine Bindung oder eine C<sub>1-5</sub>-Alkylenkette bedeuten,  
 sowie ihre tautomeren und isomeren Formen und ihre  
 physiologisch verträglichen Salze.

45

## 34

2. Imidazolo-chinoxalinone der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.
3. Verwendung der Imidazolo-chinoxalinone der Formel I gemäß  
5 Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung neurodegenerativer Erkrankungen, neurotoxischer Störungen des zentralen Nervensystems, insbesondere nach Schlaganfall, traumatischer Läsionen des Gehirns und des Rückenmarks, sowie Epilepsie, Angstzustände und Depressionen.  
10
4. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen und intraperitonealen Anwendung, enthaltend neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen pro Einzeldosis 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht mindestens eines Imidazolochinoxalinons I gemäß  
15 Anspruch 1.
5. Arzneimittelzubereitungen zur intravenösen Anwendung, enthaltend neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen 0,001 bis 10 Gew.-% mindestens eines Imidazolo-chinoxalinons I  
20 gemäß Anspruch 1.

25

30

35

40

45

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 95/03686A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D487/04 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO-A-95 21842 (NOVO NORDISK) 17 August 1995 see page 11, line 3-4; claim 1; examples 27, 28 ---	1-5
Y	WO-A-93 20077 (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL) 14 October 1993 cited in the application siehe Zusammenfassung ---	1-5
Y	J. MED. CHEM., vol. 35, no. 18, 1992 pages 3319-3324, L. MCQUAID ET AL. 'Synthesis and Excitatory Amino Acid Pharmacology of a Series of Heterocyclic-Fused Quinoxalinones and Quinazolinones' siehe Tabelle I, Verbindung 7 ---	1-5
	-/--	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- '&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 1996

Date of mailing of the international search report

14.02.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 95/03686

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 518 530 (ELI LILLY) 16 December 1992 see page 14-17; claim 1 & US,A,5 196 421 cited in the application ---	1-5
P,Y	WO-A-94 22447 (BASF) 13 October 1994 see claim 1 ---	1-5
A	DE,A,30 04 750 (ROUSSEL-UCLAF) 21 August 1980 cited in the application see page 16-19; claim 1 -----	1-5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/03686

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9521842	17-08-95	AU-B- 1805595	29-08-95
WO-A-9320077	14-10-93	AU-B- 3767793	08-11-93
EP-A-518530	16-12-92	US-A- 5153196	06-10-92
		CA-A- 2070055	06-12-92
		JP-A- 5163147	29-06-93
		US-A- 5196421	23-03-93
WO-A-9422447	13-10-94	DE-A- 4310523	06-10-94
		CA-A- 2156624	13-10-94
DE-A-3004750	21-08-80	AT-B- 384220	12-10-87
		AU-B- 530820	28-07-83
		AU-B- 5535180	14-08-80
		BE-A- 881630	08-08-80
		BE-A- 881631	08-08-80
		CA-A- 1131633	14-09-82
		CA-A- 1142521	08-03-83
		CH-A- 643257	30-05-84
		CH-A- 644124	13-07-84
		DE-A- 3004751	21-08-80
		FR-A, B 2448541	05-09-80
		FR-A, B 2448535	05-09-80
		GB-A, B 2043064	01-10-80
		GB-A, B 2043637	08-10-80
		JP-A- 55105683	13-08-80
		JP-B- 1044712	29-09-89
		JP-C- 1560240	31-05-90
		JP-A- 55105685	13-08-80
		JP-A- 1056677	03-03-89
		NL-A- 8000812	12-08-80
		NL-A- 8000813	12-08-80
		SE-B- 441449	07-10-85
		SE-A- 8000205	10-08-80
		US-A- 4333934	08-06-82
		US-A- 4291033	22-09-81
		US-A- 4474784	02-10-84
		US-A- 4644002	17-02-87

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 95/03686

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D487/04 A61K31/495

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO-A-95 21842 (NOVO NORDISK) 17. August 1995 siehe Seite 11, Zeile 3-4; Anspruch 1; Beispiele 27,28 ---	1-5
Y	WO-A-93 20077 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL) 14. Oktober 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung ---	1-5
Y	J. MED. CHEM. , Bd. 35, Nr. 18, 1992 Seiten 3319-3324, L. MCQUAID ET AL. 'Synthesis and Excitatory Amino Acid Pharmacology of a Series of Heterocyclic-Fused Quinoxalinones and Quinazolinones' siehe Tabelle I, Verbindung 7 --- -/--	1-5

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'Z' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Januar 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14.02.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lauro, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 95/03686

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 518 530 (ELI LILLY) 16.Dezember 1992 siehe Seite 14-17; Anspruch 1 & US,A,5 196 421 in der Anmeldung erwähnt ---	1-5
P,Y	WO-A-94 22447 (BASF) 13.Oktober 1994 siehe Anspruch 1 ---	1-5
A	DE,A,30 04 750 (ROUSSEL-UCLAF) 21.August 1980 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 16-19; Anspruch 1 -----	1-5

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/03686

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9521842	17-08-95	AU-B- 1805595	29-08-95
WO-A-9320077	14-10-93	AU-B- 3767793	08-11-93
EP-A-518530	16-12-92	US-A- 5153196	06-10-92
		CA-A- 2070055	06-12-92
		JP-A- 5163147	29-06-93
		US-A- 5196421	23-03-93
WO-A-9422447	13-10-94	DE-A- 4310523	06-10-94
		CA-A- 2156624	13-10-94
DE-A-3004750	21-08-80	AT-B- 384220	12-10-87
		AU-B- 530820	28-07-83
		AU-B- 5535180	14-08-80
		BE-A- 881630	08-08-80
		BE-A- 881631	08-08-80
		CA-A- 1131633	14-09-82
		CA-A- 1142521	08-03-83
		CH-A- 643257	30-05-84
		CH-A- 644124	13-07-84
		DE-A- 3004751	21-08-80
		FR-A, B 2448541	05-09-80
		FR-A, B 2448535	05-09-80
		GB-A, B 2043064	01-10-80
		GB-A, B 2043637	08-10-80
		JP-A- 55105683	13-08-80
		JP-B- 1044712	29-09-89
		JP-C- 1560240	31-05-90
		JP-A- 55105685	13-08-80
		JP-A- 1056677	03-03-89
		NL-A- 8000812	12-08-80
		NL-A- 8000813	12-08-80
		SE-B- 441449	07-10-85
		SE-A- 8000205	10-08-80
		US-A- 4333934	08-06-82
		US-A- 4291033	22-09-81
		US-A- 4474784	02-10-84
		US-A- 4644002	17-02-87