774/92

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

63423

Eljárás tetraciklusos di imidazo- és imidazo-pirimido-kinazolin-származékok és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, Dánia

A bejelentés napja: 1990. 09. 06.

Elsőbbsége: 1989. 09. 08. Dánia (4435/89)

A nemzetközi bejelentés szám: PCT/DK90/00231

A nemzetközi ~~publikálás napja~~ közzétételi szám: WO 91/03478 ~~(1991. 03. 21)~~

K i v o n a t

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik - a képletben

A jelentése az α-jelű szénatommal és a ß-jelű nitrogénatommal együtt egy (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport - ahol R^4, R^5, R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, C_{1-6} alkil- vagy fenilcsoport,

R^1 jelentése (d), (e), (f) vagy (g) általános képletű csoport vagy ciano- vagy $-CO_2R^8-$csoport, ahol R^8 jelentése hidrogénatom, C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-, trifluormetil- vagy C_{1-6} alkoximetil-csoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, C_{1-6} alkil-, C_{2-6} alkenil-, C_{2-6} alkinil-, trifluor-metil-, C_{1-6} alkoxi-, dimetil-amino-etoxi-, adott esetben halogénatommal vagy alkoxicsoporttal szubsztituált fenoxicsoport, egy ciklikus aminocsoport, vagy egy $-NR^9R^{10}$ általános képletű csoport ahol R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy C_{1-6} alkilcsoport -

előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek a pszichofarmakológiában alkalmazhatók.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

63423 A

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT

Budapest

Eljárás tetraciklusos diimidazo- és imidazo-pirimidokinazolin-származékok és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, Dánia

Feltalálók:

HANSEN Holger Claus, Vaerloese,

KRISTIANSEN Marit, Søborg,

Dánia

A bejelentés napja: 1990. 09. 06.

Elsőbbsége: 1989. 09. 08. Dánia

A nemzetközi bejelentési szám: PCT/DK90/00231

A nemzetközi ~~publikálás napja: 1991. 03. 21.~~ szám:

74562-670 TF/SM

A találmány tárgya az (I) általános képletű gyógyászatilag aktív tetraciklusos imidazokinazolin-származékok, eljárás azok előállítására, a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és az azokkal történő gyógyászati kezelések.

A találmány szerinti új vegyületek pszichofarmakológiában alkalmazhatók, így pl. központi idegrendszeri megbetegedéseknél, pl. antikonvulzánsokként, anxiolitikumokként, hipolitikumokként, antipszichotikus szerekként, antiemetimukként vagy pedig emlősök kognitív funkciójának fokozására.

Ismert (Squires, R.F és Braesttrup, C. in Nature (London) 266 (1077) 732-734), hogy gerincesek központi idegrendszerének bizonyos pontjai nagy specifikus affinitást mutatnak 1,4- és 1,5-benzodiazepinek megkötésére. Ezeket a helyeket benzodiazepin receptoroknak hívjuk.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti tetraciklusos imidazokinazolin-vegyületek erős affinitást mutatnak a benzodiazepin receptorokhoz, és ezek ennél fogva hasznosíthatók pszichofarmatikumok előállításánál.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddiciós sóik - a képletben

A jelentése az α-jelű szénatommal és a ß-jelű nitrogénatommal együtt egy (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport - ahol R^4, R^5 R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, C_{1-6} alkil- vagy fenilcsoport,

R^1 jelentése (d), (e), (f) vagy (g) általános képletű csoport vagy ciano- vagy CO_2R^8 csoport, ahol R^8

jelentése hidrogénatom, C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-, trifluormetil- vagy C_{1-6} alkoximetil-csoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, ciano C_{1-6} alkil-, C_{2-6} alkenil-, C_{2-6} alkinil-, trifluor-metil-, C_{1-6} alkoxi-, dimetil-amino-etoxi-, adott esetben halogénatommal vagy alkoxicsoporttal szubsztituált fenoxicsoport, egy ciklikus aminocsoport, vagy egy NR^9R^{10} általános képletű csoport, ahol R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy C_{1-6} alkilcsoport.

A találmány további tárgyát képezi a fenti vegyületek előállítására szolgáló eljárások.

A találmány szerinti vegyületeket előállíthatjuk oly módon, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben A, R^2 és R^3 jelentése a fentiekben megadott és Y jelentése egy távozó csoport - egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben R^1 jelentése a fentiekben megadott - reagáltatjuk,

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállításánál, melyeknél R^1 jelentése egy (d) általános képletű csoport - a képletben R^8 jelentése a fentiekben megadott -, egy (IV) általános képletű reaktív származékot - a képletben A, R^2 és R^3 jelentése a fentiekben megadott - egy (V) általános képletű vegyülettel - a képletben R^8 jelentése a fentiekben megadott - reagáltatjuk,

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállításánál, melyeknél R^1 jelentése cianocsoport egy (VI) általános képletű vegyületet - a képletben A, R^2 és R^3 jelentése a fentiekben

megadott egy dehidratáló szerrel reagáltatunk,

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállításánál, melyeknél R^1 jelentése egy (e) általános képletű csoport - a képletben R^8 jelentése a fentiekben megadott -, egy (VII) általános képletű vegyületet - a képletben A, R^2 és R^3 jelentése a fentiekben megadott - NH_2OH-val reagáltatjuk, és a kapott (VIII) általános képletű vegyületet - a képletben R^2 és R^3 jelentése a fentiekben megadott - egy R^8-COCl vagy egy $(R^8CO)_2O$ általános képletű vegyülettel (a képletekben R^8 jelentése a fentiekben megadott) reagáltatjuk,

e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállításánál, melyeknél az (i) általános képletű részlet jelentése egy (j) általános képletű csoport - a képletben R^4 és R^7 jelentése a fentiekben megadott -, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynél A jelentése az α-jelű szénatommal és a ß-jelű nitrogénatommal egy (h) általános képletű csoport alkot - a képletben R^5 és R^6 jelentése vicinális hidrogénatom - egy oxidáló szerrel kezelünk,

f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, melyeknél R^2 jelentése C_{1-6} alkoxi-, fenoxi-, vagy aminocsoport, melyek közül mindegyik szubsztituált lehet - egy olyan (I) általános képletű vegyületet - melynél R^2 jelentése halogénatom, egy alkohollal, fenollal vagy aminnal reagáltatunk,

g) egy (IX) általános képletű vegyületet - a képletben Y, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 és R^7 jelentése a fentiekben megadott és X jelentése egy távozó csoport, előnyösen halogénatom -, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

Az Y távozó csoport bármilyen megfelelő távozó csoport lehet, mint pl. a 4 031 079 vagy 4 359 420 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertettek, melyek közül kiemeljük a következőket: halogénatom, alkil-tio-, pl. metil--tio-, aralkil-tio-, N-nitrozo-alkil-amino-, alkoxi-, merkapto--csoport, $-OP(O)(OR)_2$ általános képletű csoport ahol R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport vagy $-OP(O)(NR'R'')_2$ általános képletű csoport, ahol R' és R'' jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport vagy fenilcsoport vagy együttesen a közbezárt nitrogén atommal egy heterociklusos gyököt alkotnak, mint pl. morfolino-, pirrolidino-, piperidino- vagy metil--piperazino-csoportot. A reakciót előnyösen lugos körülmények között, pl. bázis jelenlétében, melyek közül megemlítjük az alkálifém (pl. kálium- vagy nátrium-)-alkoxidokat vagy -hidrideket. A reakciót előnyösen szerves oldószer jelenlétében hajtjuk végre, mely oldószer nem reagál a reagensekkel és a termékkel az alkalmazott reakciókörülmények között. Főként vízmentes oldószert, előnyösen vízmentes aprotikus oldószert, mint pl. dimetil-formamidot (DMF), tetrahidrofuránt (TMF) vagy hasonlókat alkalmazunk. Reakcióhőmérsékletként olyan hőmérsékletet alkalmazhatunk, melyek a reakció megfelelő sebességgel és bomlás nélkül játszódik le. Általában -40 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékletet alkalmazunk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása során alkalmazott kiindulási anyagok vagy ismertek vagy előállíthatók szokásosan alkalmazott módszerekkel elérhető kiindulási anyagokból. Igy pl. a (II) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk 4-klór-kinazolinek anellálásával, mint pl. az F.

Claudi és mtsai, J. Org. Chem. 39, 3508 (1974); R. S. Sinyak, I. A. Mazur, Farm. Zh. (Kiev) 30, 29 (1975), (Chem. Abstr. 83 97198); G. E. Hardtmann és mtsai, J. Med. Chem. 18 447 (1975) műben leírtakhoz hasonló módon. Az imidazo[1,2-c]kinanolinek szintén előállíthatók 4-amino-kinazolinek anellálásával, mint pl. az A. Guiffer és mtsai, J. Heterocycl. Chem. 27 421 (1990) műben leírtak szerint eljárva vagy pedig antranilo-nitrileknek az E. P. Papadopoulos, J. Heterocycl. Chem. 18 515 (1981); idem 17, 1553 (1980) műben leírtak szerint végrehajtott kétszeres anellációval. 2,3-Dihidro-imidazo[1,2-c]kinazolineket oxidálva kapjuk a 2,3-telítetlen analógokat. Előnyösen nikkel-peroxiddal inert oldószerben végrehajtott oxidálást alkalmazunk.

A (III) általános képletű izociano-metil-oxadiazolokat előállíthatjuk a technika állásából ismert módokon, mint pl. a 4 774 245 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetettek szerint.

A 3(5)-alkil-5(3)-halometil-izoxazolok vagy ismertek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók a megfelelő kiindulási anyagokból (lásd pl. 3 290 301 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és DE 25 49 962 számú német közrebocsátási irat. Ezeket a vegyületeket ismert módszerekkel átalakíthatjuk 3(5)-alkil-5(3)-amino-metil-izoxazolokká, melyeket ezt követően N-formilálunk, majd dehidratáljuk izociano-metil-izoxazolokká.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati hatását úgy vizsgáltuk, hogy meghatároztuk azt, mennyire képesek a rádióaktívan jelölt flunitrazepámot a benzodiazepin receptor helyekről kiszorítani.

A találmány szerinti vegyületek kiszorítási aktivitását az

ED_{50} értékek meghatározásával állapítottuk meg. Az ED_{50} érték egy olyan dózist jelent (mg/kg), mely koncentrációnál a ^{3}H--flunitrazepámnak az élő agyban található benzodiazepin receptorjaihoz való kötődését 50 %-ban csökkenti a kontrollértékhez képest. Ilyen in vivo tesztet írnak le a 4 774 245 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban.

Számos találmány szerinti vegyületnek a teszteredményeit a következő I. táblázat tartalmazza.

I. táblázat

Vegyület	ED_{50} (mg/kg)
6	0,23
1	0,47
7	0,92
8	1,7
12	0,08
19	0,08
28	0,12
21	0,26

A találmány szerinti vegyületeket vagy azok gyógyászatilag elfogadható savaddiciós sóit szokásosan alkalmazott adjuvánsokkal, hordozóanyagokkal vagy higítóanyagokkal gyógyászati készítményekké, illetve azokból készült dózisegységekké alakíthatjuk. E készítmény lehet szilárd, mint pl. tabletta vagy töltött tabletta vagy folyadék, mint pl. oldott szuszpenziók, emulziók, elixirek, illetve az utóbbiakat tölthetjük kapszulákba. A fentieket orális alkalmazásra használhatjuk, míg kúpok formájában rektális adagolásu készítményeket is előállíthatunk. Készíthetünk továbbá steril

injektálható oldatokat parenterális adagolásra (ide értjük a szubkután adagolást is). Az ilyen gyógyászati készítmények és dózisegységek tartalmazhatnak önmagában ismert alkotókat, önmagában ismert arányokban, más aktív vegyülettel vagy alkotóval együtt avagy anélkül. A dózisegységek központi idegrendszeri megbetegedések enyhítésére alkalmas mennyiségű aktív hatóanyagot tartalmaznak figyelembe véve a napi szükségletet. A tabletták előnyös dózisformájában 0,1 - 100 mg, előnyösen 0,1 mg aktív hatóanyagot alkalmazunk.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk farmakológiai preparátumok, pl. emlősök (ide értve az embert is) orális vagy parenterális adagolására alkalmas preparátumok előállítására, összhangban az a galenikus gyógyszerészetnél alkalmazott szokásos eljárásokkal.

Hordozóanyagként alkalmazhatunk gyógyászatilag elfogadható szerves vagy szervetlen anyagokat, melyek alkalmasak parenterális vagy orális alkalmazásra és nem károsítják az aktív vegyületet.

Ilyen hordozókra példa a víz, sós oldatok, alkoholok, polietilén-glikolok, polihidroxi-etoxilált ricinusolaj, zselatin, laktóz, amilóz, magnézium-sztearát, talkum, sziliciumsav, zsírsav-monogliceridek és digliceridek, pentaeritritol-zsírsav-észterek, hidroximetil-cellulóz és polivinil-pirrolidon. A farmakológiai preparátumokat sterilizálhatjuk és kívánt esetben segédanyagokkal keverhetjük, melyek lehetnek kenőanyagok, tartósító-, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeálószerek, az ozmózisnyomást befolyásoló sók, pufferek és/vagy szinezőanyagok és hasonlók, melyek nem károsítják az

aktív hatóanyagot.

Parenterális adagolás esetén különösen előnyös módozat injektálható oldatok vagy szuszpenziók készítése, melyeknél előnyösen az aktív vegyület vizes oldatát oldjuk polihidroxilált ricinusolajban.

Az ampullák megfelelő és praktikus dózisformák.

Orális alkalmazás esetén különösen előnyösek a tabletták, drazsék vagy kapszulák, amelyek talkumot és/vagy szénhidrogén hordozót vagy kötőanyagot vagy hasonlót tartalmaznak. Hordozó előnyösen laktóz és/vagy búzakeményítő és/vagy burgonyakeményítő. Szirupot, elixirt vagy hasonlót alkalmazhatunk, amennyiben édesített hordozóra van szükség. Általánosságban, egy szélesebb tartomány vagy megadva, 0,05 - 100 mg találmány szerinti vegyületet oszlatunk el egyenletesen egy gyógyászatilag elfogadható hordozóban dózisegységenként.

A szokásos tablettázó technikákkal a következő tablettát állíthatjuk elő:

aktív vegyület	1,0 mg
laktóz	67,8 mg Ph.Eur.
Avicel^{R}	31,4 mg
Amberlite^{R} IRP 88	1,0 mg
magnézium-sztearát	0,25 mg Ph.Eur.

A benzodiazepin receptorokhoz való magas fokú affinitásnak köszönhetően a találmány szerinti vegyületek hangsúlyozottan hasznosak központi idegrendszeri rendellenességek és betegségek kezelésére, amennyiben a rendellenesség vagy betegség enyhítésére, jobbítására vagy megszüntetésére elegendő mennyiségű hatóanyagot alkalmazunk.

A találmány szerinti vegyületek fontos központi idegrendszeri aktivitása felöleli az antikonvulzáns, hipnotikus, nootropikus, anxiolitikus aktivitást. Az alacsony toxicitásnak köszönhetően nagyon jó terápiás indexszel rendelkeznek. A találmány szerinti vegyületeket a fentieknek megfelelően adagolhatjuk egy alanynak, mint pl. egy élő emlősnek, ide értve az embert is, amennyiben olyan betegség kezelésére, enyhítésére, állapot javítására vagy megszüntetésére van szükség, mely a központi idegrendszerrel és az un. benzodiazepin receptorokkal kapcsolatos és amely betegség pszichofarmakológiai kezelést igényel. Ilyenekre példa a konvulzió, inszomnia, idegesség és/vagy elbutulásos állapotok. Kívánt esetben a vegyületeket gyógyászatilag elfogadható savaddiciós sóik formájában (mint pl. hidrogén-bromid, hidrogén-klorid vagy szulfát) alkalmazhatjuk. A sókat előállíthatjuk önmagában ismert módszerekkel, mint pl. a szabad bázisnak egy savval készült oldatának bepárlásával. A fenti gyógyászatilag elfogadható sót alkalmazhatjuk egyidejűleg vagy együttesen gyógyászatilag elfogadható hordozókkal és higítókkal, előnyösen gyógyászati készítmények formájában, melyeket orálisan, rektálisan vagy parenterálisan (ide értve a szubkután utat is) adagolhatunk olyan mennyiségben, mely képes enyhíteni a központi idegrendszerbeli rendellenességet, azaz antikonvulzáns és/vagy anxiolitikus mennyiségben. A megfelelő dózisformák előnyösen 1-200 mg, még előnyösebben 1-100 mg, legelőnyösebben 1-30 mg napi adagot tartalmaznak az adagolás módjától, az indikációtól, a kezelendő alanytól, annak súlyától függően, az ember és állatgyógyászati gyakorlatnak megfelelően.

A találmány szerinti vegyületeket a következő példákon keresztül szemléltetjük anélkül, hogy azokat korlátoznánk.

1. példa

5-(5-Ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin (1. vegyület)

A eljárás

5-Klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolin (4,3 g, 21 mmol) és 5-ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazol (4,1 g, 27 mmol) száraz dimetil-formamidban (100 ml) készült kevert oldatához nitrogén atmoszféra alatt szobahőmérsékleten szilárd kálium-t-butoxidot (3,1 g, 27 mmol) adagolunk. 1 órás keverést követően az oldószert vákuumban lepároljuk és a maradékot víz (100 ml) és etil-acetát (25 ml) keverékével kezeljük. A kivált cím szerinti vegyületet szűréssel összegyűjtjük és szárítjuk. Sápadt kristályokat kapunk, melyeknek olvadáspontja 200-202 °C.

B eljárás

2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kinazolin-5-ol (0,94 g, 5 mmol) száraz DMF-ben (50 ml) készült kevert szuszpenziójához nitrogén atmoszféra alatt ásványi olajban készült 60 %-os nátrium-hidrid diszperziót (0,26 g, 6,5 mmol) adagolunk a környezet hőmérsékletén. 10 perc elteltével dietil-klór-foszfátot (0,9 ml, 6,5 mmol) adagolunk, majd a keverést 1 órán át folytatjuk. A kapott oldatba frissen előállított 5-ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolt (0,97 g, 6,5 mmol) és kálium-t-butoxid (0,73 g, 6,5 mmol) száraz DMF-ben (10 ml) készült -30 °C-os keverékét adagoljuk. A keveréket 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd ezt követően az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot víz (10 ml) és etil-acetát (5 ml)

keverékével dörzsöljük el. A kapott csapadékot megoszlási egyensúlyba hozzuk diklór-metán (75 ml) 2 mol/liter nátrium-hidroxid (30 ml) oldat között. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk és a maradékot kristályosítjuk víz/etil-acetáttal végzett kezeléssel. A kristályokat kiszűrjük, szárítjuk és izopropil-alkoholból átkristályosítva kapjuk a cím szerinti vegyületet, melynek olvadáspontja 204-205 °C.

A fentiekhez hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

5-(3-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-dihidrodiimidazo-[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 237-240 °C, 5-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolinból és 3-ciklopropil-5-izocianometil--1,2,4-oxadiazolból kiindulva (2. vegyület),

etil-2,3-dihidrimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin-5-karboxilát, op.: 258-260 °C, 5-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolinból és etil-izociano-acetátból kiindulva (3. vegyület),

terc-butil-2,3-dihidrimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin-5--karboxilát, op.: 202-205 °C, 5-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2--c]kinazolinból és terc-butil-izociano-acetátból kiindulva (4. vegyület),

12-klór-2,3-dihidro-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-diimidazo-[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 235-237 °C, 5,10-diklór-2,3-dihidrimidazo[1,2-c]kinazolinból és 3-izocianometil-5-metil--1,2,4-oxadiazolból kiindulva (5. vegyület),

12-klór-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 242-243 °C, 5,10-diklór--2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolinból és 5-ciklopropil-3--izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (6. vegyület),

12-bróm-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 228-230 °C, 10-bróm--5-klór-2,3-dihidrimidazo[1,2-c]kinazolinból és 5-ciklopropil--3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (7. vegyület),

12-bróm-5-(3-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-dihidro-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 278-281 °C, 10-bróm--5-klór-2,3-dihidrimidazo[1,2-c]kinazolinból és 3-ciklopropil--5-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (8. vegyület),

5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)diimidazo[1,5-a:1',2'--c]kinazolin, op.: 238-240 °C, 5-klór-imidazo[1,2-c]kinazolinból és 5-ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (9. vegyület),

6-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-imidazo-[1,5-a]pirimido[1,2-c]kinazolin, op.: 174-176 °C, 6-klór--3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-c]kinazolinból és 5-ciklopropil--3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (10. vegyület),

2,3-dihidro-5-(3-metil-5-izoxazolil)-diimidazo-[1,5-a:1',2-c]-kinazolin, op.: 290-292 °C, 5-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]--kinazolinból és 5-izocianometil-3-metil-izoxazolból kiindulva

(11. vegyület),

5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-12-trifluormetil-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 229-230 °C, 5-klór-2,3-dihidro-10-trifluormetil-imidazo[1,2-c]kinazolinból és 5-ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (12. vegyület),

5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-fluor-2,3-dihidro-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 220-223 °C, 5-klór--10-fluor-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolinból és 5-ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (13. vegyület),

5-(3-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-diimidazo[1,5-a:1',2'--c]kinazolin, op.: 259-260 °C, 5-klórimidazo[1,2-c]kinazolinból és 3-ciklopropil-5-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (14. vegyület),

12-klór-5-(3-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 278-280 °C, 5,10-diklór--2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolinból és 3-ciklopropil-5--izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (15. vegyület),

12-klór-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro--3-fenil-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 141-145 °C, 5,10-diklór-2,3-dihidro-3-fenil-imidazo[1,2-c]kinazolinból és 5--ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (16.

vegyület),

12-klór-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-2--metil-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 227-230 °C, 5,10-diklór-2,3-dihidro-2-metil-imidazo[1,2-c]kinazolinból és 5--ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (17. vegyület),

12-klór-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-diimidazo[1,5--a:1',2'-c]kinazolin, op.: 246-247 °C, 5,10-diklór-imidazo[1,2--c]kinazolinból és 5-ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (18. vegyület),

5-(3-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-dihidro-12--trifluormetil-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 259-260 °C, 5-klór-2,3-dihidro-10-trifluormetil-imidazo-[1,2-c]kinazolinból és 3-ciklopropil-5-izocianometil-1,2,4--oxadiazolból kiindulva (19. vegyület),

12-klór-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro--3-metil-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 241-243 °C, 5,10-diklór-2,3-dihidro-3-metil-imidazo[1,2-c]kinazolinból és 5-ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (20. vegyület),

5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-11-fluor-2,3-dihidro-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 215-216 °C, 5-klór--9-fluor-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolinból és 5-

-ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (21. vegyület),

5-(3-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-11-fluor-2,3--dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 305-310 °C, 5-klór-9-fluor-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolinból és 3--ciklopropil-5-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (22. vegyület),

5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-metoxi-2,3--dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 207-208 °C, 5--klór-2,3-dihidro-10-metoxi-imidazo[1,2-c]kinazolinból és 5--ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (23. vegyület),

5-(3-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-12-metoxi-2,3-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 230-232 °C, 5-klór-2,3-dihidro-10-metoxi-imidazo[1,2-c]kinazolinból és 3--ciklopropil-5-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (24. vegyület),

11-klór-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3--dihidroimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 203-205 °C, 5,9-diklór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolinból és 5-ciklopropil--3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (25. vegyület),

12-klór-2,3-dihidro-5-(3-metil-izoxazol-5-il)-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 297-299 °C, 5,10-diklór-2,3-

-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolinból és 5-izocianometil-3-metil-izoxazolból kiindulva (26. vegyület),

12-bróm-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-diimidazo-[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 250-251 °C, 10-bróm-5-klór--imidazo[1,2-c]kinazolinból és 5-ciklopropil-3-izocianometil--1,2,4-oxadiazolból kiindulva (27. vegyület),

5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-trifluor-metil--diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 252-253 °C, 10-trifluormetil-imidazo[1,2-c]kinazolinból és 5-ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (28. vegyület),

S(-)-12-klór-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3--dihidro-2-metil-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 242-243 °C, S(-)-5,10-diklór-2,3-dihidro-2-metil-imidazo-[1,2-c]kinazolinból és 5-ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (29. vegyület),

5-(3-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-12-fluor-2,3-dihidro--diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 229-231 °C, 5-klór-10--fluor-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolinból és 3-ciklopropil--5-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (30. vegyület),

11-klór-5-(3-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-dihidro-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 277-278 °C, 5,9--diklór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolinból és 3-ciklopropil--5-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (31. vegyület),

12-bróm-5-(3-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-diimidazo-[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 277-279 °C, 10-bróm-5-klór--imidazo[1,2-c]kinazolinból és 3-ciklopropil-5-izocianometil--1,2,4-oxadiazolból kiindulva (32. vegyület),

12-klór-5-(3-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-diimidazo-[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 281-281 °C, 5,10-diklór--imidazo[1,2-c]kinazolinból és 3-ciklopropil-5-izocianometil--1,2,4-oxadiazolból (33. vegyület),

R(+)-12-klór-5-(ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro--2-metil-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 243-244 °C, R(+)-5,10-diklór-2,3-dihidro-2-metil-imidazo[1,2-c]kinazolinból és 5-ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (34. vegyület),

2-klór-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-fluor--diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 270-273 °C, 2,5-diklór-10-fluor-imidazo[1,2-c]kinazolinból és 5--ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (35. vegyület),

5-(3-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-11-fluor-diimidazo-[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 312-314 °C (bomlik), 5-klór--9-fluor-imidazo[1,2-c]kinazolinból és 3-ciklopropil-5--izocianometil-1,2,4-oxadiazolból kiindulva (36. vegyület),

5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-11-fluor-diimidazo-

[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 261-263 °C, 5-klór-9-fluor--imidazo[1,2-c]kinazolinból és 5-ciklopropil-3-izocianometil--1,2,4-oxadiazolból kiindulva (37. vegyület).

2. példa

5-(3-Ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-12-fluor-diimidazo-[1,5-a:1',2'-c]kinazolin

5-(3-Ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-12-fluor-2,3-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin (2,0 g, 5,9 mmol), nikkel-peroxid (10 g) és benzol (107 ml) keverékét 3,5 órán át refluxáltatjuk, majd lassan lehűtjük és szűrjük. A szűrletet bepárolva kapjuk a cím szerinti vegyületet világos sárga kristályok formájában, melyeknek olvadáspontja 266-268 °C (38. vegyület).

A fentiekhez hasonló módon eljárva kapjuk a következő vegyületeket a megfelelő 2,3-dihidro-vegyületekből kiindulva:

5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-fluor-diimidazo-[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 239-240 °C, (39. vegyület),

12-klór-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metil-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 212-213 °C (40. vegyület),

5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-fluor-trifluormetil--diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 252-253 °C, (28. vegyület),

12-klór-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin, op.: 246-247 °C (18. vegyület).

3. példa

5-(5-Ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro--diimidazol[1,5-a:1',2'-c]kinazolin-hidrogén-L-tartarát

5-(5-Ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidrodi-imidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin (0,64 g) és L-borkősav (0,30 g) ekvimoláris mennyiségét diklór-metánban (25 ml) keverjük, amíg tiszta oldatot kapunk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot izopropil-alkoholban eldörzsöljük. A kristályos anyagot kiszűrjük és etanolból átkristályosítva kapjuk a cím szerinti vegyületet sápadt kristályok formájában, melynek olvadáspontja 160-163 °C (41. vegyület).

4. példa

12-Klór-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3--dihidro-2,2-dimetil-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin

2,5-Diklór-4-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etilamino)-kinazolin (6,6 g, 23 mmol), diklór-metán (125 ml) és tionil-klorid (3 ml, 41 mmol) keverékét 1,5 órán át reflux hőmérsékleten keverjük és szűrjük. A szűrőpogácsát diklór-metán (100 ml) és víz (100 ml) között megoszlási egyensúlyba hozzuk 25 %-os vizes ammóniaoldatot adagolunk addig, amíg a pH-érték 8-9 lesz. A szerves réteget magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradék kristályos 2,5-diklór-4-(2-klór-1,1--dimetil-amino-metil)-kinazolint (opt.: 125-126 °C) tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

2,5-Diklór-4-(2-klór-1,1-dimetil-amino-metil)-kinazolin (1,5 g, 4,9 mmol) és 5-ciklopropil-3-izocianometil-1,2,4-oxadiazol (1,1 g, 7,4 mmol) száraz dimetil-formamidban (20 ml) készült kevert oldatához szilárd kálium-t-butoxidot (0,9 g, 8

mmol) adagolunk nitrogén atmoszféra alatt 5-10 °C hőmérsékleten. A keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. A kivált cím szerinti vegyületet szűréssel összegyűjtjük, vízzel (10 ml) és acetonnal (6 ml) mossuk, majd szárítjuk. Igy bézs színű kristályokat kapunk, melynek olvadáspontja 239-240 °C (42. vegyület).

5. példa

10-Bróm-5-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolin

5-Bróm-2-klór-4-(2-hidroxi-etilamino)-kinazolin (2,3 g, 7,6 mmol) foszfor-oxikloridban ($POCl_3$, 60 ml) készült reflux hőmérsékleten hevítjük 5 órán át. A $POCl_3$ feleslegét lepároljuk és a maradékot diklór-metán (50 ml) és 1 mol/liter vizes nátrium-hidroxid-oldatban (50 ml) között megoszlási egyensúlyba hozzuk. A szerves réteget vízzel (25 ml) mossuk, nátrium--szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot éterrel (25 ml) eldörzsöljük és a kivált anyagot szűréssel összegyűjtjük. Igy kapjuk a cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában, melynek olvadáspontja 220-223 °C.

A fentiekhez hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

5,10-diklór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolin, op.: 231-234 °C, 2,5-diklór-4-(2-hidroxi-etilamino)-kinazolinból kiindulva,

5-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolin, op.: 205-209 °C, 2-klór-4-(2-hidroxi-etilamino)-kinazolinból kiindulva,

6-klór-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-c]kinazolin, op.: 307-308 °C, 2-klór-4-(3-hidroxi-propilamino)-kinazolinból kiindulva,

5-klór-2,3-dihidro-10-trifluormetil-imidazo[1,2-c]kinazolin, op.: 212-216 °C, 2-klór-4-(2-hidroxi-etilamino)-5-trifluor-metil-kinazolinból kiindulva.

6. példa

S(-)-5,10-diklór-2,3-dihidro-2-metil-imidazo[1,2-c]kina-zolin

S-2,5-diklór-4-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-kinazolin (8,0 g, 29,4 mmol), diklór-metán (180 ml) és tionil-klorid (3,6 ml, 49,6 mmol) keverékét 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A keveréket szárazra pároljuk és a maradékot acetonban (350 ml) újra oldjuk. Kálium-karbonátot (35 g) és kálium-jodidot (0,5 g) adagolunk, a keveréket 5 órán át reflux hőmérsékleten hevítjük. Szobahőmérsékleten történő hűtést követően a keveréket szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot víz (30 ml) és éter (10 ml) keverékével kezeljük és így kapjuk a cím szerinti vegyületet kristályos csapadék formájában, melyet kiszűrünk és szárítunk. Olvadáspont: 161-164 °C.

$[\alpha]^{20}_D$ = -60,6 (c=2, metanolban készült 50 %-os ecetsav).

A fentiekhez hasonló módon eljárva kapjuk a következő vegyületeket:

R(+)-5,10-diklór-2,3-dihidro-2-metil-imidazo[1,2-c]kinazolin, op.: 151-162 °C, R-2,5-diklór-4-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)--kinazolinból kiindulva,

5,10-diklór-2,3-dihidro-3-fenil-imidazo[1,2-c]kinazolin, op.: 135-143 °C, 2,5-diklór-4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)--kinazolinból kiindulva,

5,10-diklór-2,3-dihidro-3-metil-imidazo[1,2-c]kinazolin, op.: 155-157 °C, 2,5-diklór-4-(2-hidroxi-2-metil-etilamino)-kinazolinból kiindulva,

5-klór-2,3-dihidro-10-trifluor-metil-imidazo[1,2-c]kinazolin, op.: 208-212 °C, 2-klór-4-(2-hidroxi-etilamino)-5-trifluor-metil-kinazolinból kiindulva,

5-klór-2,3-dihidro-10-metoxi-imidazo[1,2-c]kinazolin, op.: 212-220 °C, 2-klór-4-(2-hidroxi-etilamino)-5-metoxi--kinazolinból kiindulva,

5,9-diklór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolin, op.: 210-214 °C, 2,6-diklór-4-(2-hidroxi-etilamino)-kinazolinból kiindulva.

7. példa

5-Klór-2,3-dihidro-9-fluor-imidazo[1,2-c]kinazolin

2-klór-6-fluor-4-(2-hidroxi-etilamino)-kinazolin (7,0 g, 29 mmol) diklór-metánban (140 ml) készült szuszpenzióját 4 órán át tionil-kloriddal (4,2 ml, 58 mmol) és trietil-aminnal (8 ml, 58 mmol). A lehűtött keveréket szárazra pároljuk és vízzel (80 ml) extraháljuk. A savas vizes oldatot 25 %-oldószer vizes ammóniaoldattal semlegesítjük (kb. 7 ml) és a kapott csapadékot kiszűrjük és szárítjuk. Igy kapjuk a cím szerinti vegyületet világos sárga kristályok formájában, melynek olvadáspontja 209-211 °C.

8. példa

5-Klór-imidazo[1,2-c]kinazolin

A eljárás

5-Klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolin (1,0 g, 4,9 mmol), kloranil (2,4 g, 9,7 mmol) és o-xilol (100 ml) keverékét 150 °C-on 2 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és szűrjük. A szűrletet bepároljuk és a maradékot diklór-metánnal (25 ml) extraháljuk. A diklór-metánt eltávolítva kapjuk a nyers cím szerinti vegyületet olajos anyagként, melyet szilikagél oszlopon tisztítunk eluensként diklór-metán/ /aceton = 4:1 arányú elegyet alkalmazva. Igy színtelen kristályokat kapunk, melynek olvadáspontja 152-156 °C.

B eljárás

4-Amino-2-klór-kinazolint (3,75 g, 21 mmol) adunk fokozatosan szobahőmérsékleten bróm-acetaldehid-dietil--acetál (3,6 ml, 23 mmol) száraz dimetil-formamidban készült oldatához. A kapott az oldatot 5 órán át 100 °C-on tartjuk. Az oldószert eltávolítjuk és a maradékot diklór-metánban (100 ml) eldörzsöljük és szűrjük. A szűrletet 1 mol/liter hidrogén--klorid-oldattal (10 ml) extraháljuk és nátrium-szulfát és csontszén felett szárítjuk. Az oldatot bepároljuk és a maradékot éterrel (10 ml) kezeljük. Igy kapjuk a cím szerinti vegyületet kristályos csapadék formájában, melyet kiszűrünk. Olvadáspont 152-155 °C.

C eljárás

5-Klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolin (1.0 g, 4,9 mmol), nikkel-peroxid (8 g) és benzol (75 ml) keverékét 4 órán át refluxáltatjuk, majd lassan lehűtjük és szűrjük. A szűrletet bepárolva kapjuk a cím szerinti vegyületet fehér kristályok formájában, melynek olvadáspontja 151-154 °C.

A fentiekhez hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

5-klór-10-trifluormetil-imidazo[1,2-c]kinazolin, op.: 164-167 °C, 5-klór-2,3-dihidro-10-trifluormetil-imidazo[1,2-c]-kinazolinból kiindulva,

10-bróm-5-klór-imidazo[1,2-c]kinazolin, op.: 163-165 °C, 10-bróm-5-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolinból kiindulva,

5,10-diklór-imidazo[1,2-c]kinazolin, op.: 184-186 °C, 5,10--diklór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolinból kiindulva,

5-klór-9-fluor-imidazo[1,2-c]kinazolin, op.: 211-214 °C (kb. 207-208 °C-on zsugorodik), 5-klór-9-fluor-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolinból kiindulva.

9. példa

5-Bróm-2-klór-4-(2-hidroxi-etilamino)-kinazolin

5-Bróm-2,4-diklór-kinazolin (2,3 g, 8,2 mmol) és trietil--amin (1,5 ml, 11 mmol) diklór-metánban (100 ml) készült keverékéhez etanol-amint (0,64 ml, 11 mmol) adagolunk, majd a keveréket 30 percen át keverjük. Az oldószert lepároljuk és a maradékot víz (30 ml) és éter (20 ml) keverékével kezeljük. Igy kapjuk a cím szerinti vegyületet kristályos csapadék formájában, melyet szűréssel összegyűjtünk és szárítunk. Olvadáspont 165-167 °C.

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő a következő vegyületeket:

2,5-diklór-4-(2-hidroxi-etilamino)-kinazolin, op.: 169-173 °C, 2,4,5-triklór-kinazolinból kiindulva,

2-klór-4-(2-hidroxi-etilamino)-kinazolin, op.: 164-165 °C, 2,4-diklór-kinazolinból kiindulva,

2-klór-4-(3-hidroxi-propilamino)-kinazolin, op.: 106-109 °C, 2,4-diklór-kinazolinból és 3-aminopropanolból kiindulva,

2-klór-4-(2-hidroxi-etilamino)-5-trifluor-metil-kinazolin, op.: 153-155 °C, 2,4-diklór-5-trifluor-metil-kinazolinból kiindulva,

2-klór-4-(2-hidroxi-etilamino)-5-metoxi-kinazolin, op.: 176--178 °C, 2,4-diklór-5-metoxi-kinazolinból kiindulva,

2-klór-6-fluor-4-(2-hidroxi-etilamino)-kinazolin, op.: 147-150 °C, 2,4-diklór-6-fluorkinazolinból kiindulva,

2,6-diklór-4-(2-hidroxi-etilamino)-kinazolin, op.: 151-154 °C, 2,4,6-triklór-kinazolinból kiindulva,

2,5-diklór-4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-kinazolin, op.: 89-93 °C, 2,4,5-triklór-kinazolinból és 2-amino-1-fenil-etanolból kiindulva,

S-2,5-diklór-4-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-kinazolin, op.: 175-178 °C, 2,4,5-triklór-kinazolinból és S(+)-2-amino-1-propanolból,

R-2,5-diklór-4-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-kinazolin, op.: 180-182 °C, 2,4,5-triklór-kinazolinból és R(-)-2-amino-1--propanolból kiindulva,

2,5-diklór-4-(2-hidroxi-2-metil-etilamino)-kinazolin, op.: 101--104 °C, 2,4,5-triklór-kinazolinból és 1-amino-2-propanolból kiindulva,

2,5-diklór-4-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etilamino)-kinazolin, op.: 147-150 °C, 2,4,5-triklór-kinazolinból és 2-amino-2-metil-1--propanolból kiindulva.

10. példa

5-(3-Ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-dihidrodi-imidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin

Etil-2,3-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin-5-karboxilát (1,0 g, 3,5 mmol), ciklopropán-karboxamid-oxim (1,0 g, 10 mmol), őrölt 4 Angströmös molekulaszűrő (1 g) és nátrium-hidrid (kb. 10 mg 55 %-os olajos diszperzióból) száraz DMF-ben készült keverékét szobahőmérsékleten egy héten át keverjük. A reakció során rendszeresen további katalitikus mennyiségű nátriumhidridet adagolunk (4x10 mg). Ezt követően diklór-metánt (50 ml) adagolunk és az oldhatatlan anyagot celit ágyon át végzett szűréssel eltávolítjuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel (50 ml) eldörzsöljük és a kapott csapadékot kiszűrjük. Az így kapott nyers terméket 10 percen át refluxáltatjuk víz (10 ml) etanol (5 ml) és 4 mol/liter nátrium-hidroxid (2 ml) elegyében. Ezt követően a keveréket szobahőmérsékletre hűtjük és a csapadékot kiszűrjük és szárítjuk. Igy

kapjuk a cím szerinti vegyületet, melynek olvadáspontja 235-238 °C (2. vegyület).

11. példa

5-(5-Ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-12--izopropoxi-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin

Nátriumot (30 mg, 1,3 mmol) 20 ml száraz izopropil-alkoholban oldunk. 5-(5-Ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12--fluor-2,3-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolint (0,2 g, 0,6 mmol) adagolunk és a keveréket 10 percen át refluxáltatjuk. Ezt követően az oldószert vákuumban lepároljuk és a maradékot 25 ml vízzel eldörzsöljük. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük és szárítjuk. Igy kapjuk a cím szerinti vegyületet sápadt kristályok formájában, melynek olvadáspontja 211-214 °C. Kitermelés: 0,17 g (75 %) (43. vegyület).

A fentiekhez hasonló módon eljárva állítjuk elő a következő vegyületeket:

5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-12--(2-dimetil-aminoetoxi)-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]-kinazolin, 5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-fluor-2,3-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin és 2-dimetil--aminoetanol reagáltatásával (44. vegyület),

5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-(2-fluor-fenoxi)--2,3-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]-kinazolin, op.: 212-215 °C, 5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-fluor-2,3-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin és 2-fluor-fenol DMF-ben végzett reagáltatásával (45. vegyület).

12. példa

5-(3-Ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-dihidro-12--morfolino-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin

5-(3-Ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-12-fluor-2,3--dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin (0,25 g, 0,7 mmol) morfolin (10 ml) és DMF (15 ml) keverékében készült oldatát 120 °C-on 6 órán át hevítjük. Ezt követően az oldószert lepároljuk és a szilárd maradékot 10 ml vízzel eldörzsöljük, szűrjük és szárítjuk. Igy kapjuk a cím szerinti vegyületet sápadt kristályok formájában, melynek olvadáspontja 217-220 °C Kitermelés 0,16 g (57 %) (46. vegyület).

13. példa

5-(5-Ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-12-dimetilamino-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin

Dimetil-amint buborékoltatunk át 5-(5-ciklopropil-1,2,4--oxadiazol-3-il)-12-fluor-2,3-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'--c]kinazolin (1,0 g, 3 mmol) száraz DMF-ben (25 ml) készült szuszpenzióján 5 percig a környezet hőmérsékletén. 2 óra múlva ismét dimetil-amint vezetünk át a reakciókeveréken 5 percen át, majd a keverést 1 órán át folytatjuk. A kapott oldatot vákuumban bepároljuk és a maradékot 4 ml 1 mol/literes NaOH--oldattal és 20 ml vízzel keverjük. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük, szűrőn addig öblítjük, míg a mosólé már nem bázikus, majd szárítjuk. Izopropil-alkoholból végzett átkristályosítással kapjuk a cím szerint vegyületet sápadt sárga kristályok formájában, melynek olvadáspontja 148-150 °C. Kitermelés 0,50 g (47 %) (47. vegyület).

14. példa

5-Klór-10-fluor-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kinazolin

10-fluor-2,3,5,6-tetrahidro-5-oxo-imidazo[1,2-c]kinazolin (1,45 g, 7 mmol), tripropil-amin (5,4 ml, 7 mmol) és foszfor--oxiklorid (2,7 ml) kevert elegyét 140 °C-on 45 percen át hevítjük. A forró oldatot ezt követően erőteljes keverés mellett 200 ml őrölt jég és víz keverékére öntjük, majd addig keverjük, amíg homogén iszapszerű anyagot kapunk. A keveréket szűrjük, majd a savas szűrletet 25 %-os vizes ammóniaoldattal semlegesítjük és a kivált anyagot szűrjük és szárítjuk. Igy kapjuk a cím szerinti vegyületet sárgás barna színű kristályok formájában, melynek olvadáspontja 281-285 °C. Kitermelés: 1,2 g (76 %).

Hasonló módon állítjuk elő a 2,5-diklór-10-fluor-imidazo[1,2-c]kinazolint 10-fluor-2,3,5,6-tetrahidro-2,5--dioxo-imidazo[1,2-c]-kinazolinból kiindulva.

15. példa

2,3-Dihidro-5-(5-trifluormetil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin

Trifluorecetsav-anhidridet (TFAA, 2 g) adagolunk 2,3-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin-5-karboxamid-oxim (2,5 g, 9 mmol) kevert szuszpenziójához. 3 óránként két további 1 grammos TFAA adagot adagolunk, majd a keverést egész éjen át folytatjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot szilikagél oszlopon tisztítjuk eluensként etil-acetátot alkalmazva. A cím szerinti vegyületet sápadt kristályok formájában kapjuk, melynek olvadáspontja 220-224 °C (48. példa).

16. példa

2,3-Dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin-5-karboxamid-oxim

5-Ciano-2,3-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2']kinazolin (3 g, 13 mmol) hidroxil-amin-hidrogén-klorid (1,4 g, 20 mmol), kálium-karbonát (3,4 g, 25 mmol), víz (2 ml) és etanol (40 ml) keverékét 80 °C-on 3 órán át keverjük, majd ezt követően 0 °C-ra hűtjük és szűrjük. A szűrőpogácsát 30 ml vízzel mossuk és szárítjuk. Igy 2,7 g (78 %) cím szerinti vegyületet kapunk, melynek olvadáspontja 209-212 °C.

17. példa

5-Ciano-2,3-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin

2,3-Dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin-5-karboxamid (1 g, 4 mmol) (standard eljárásokkal előállítva a megfelelő karbonsav-etil-észterből, 3. vegyület) és foszfor-pentaklorid (0,9 g, 4,1 mmol) foszfor-oxikloridban (10 ml) készült keverékét 3 órán át reflux hőmérsékleten keverjük, majd ezt követően szárazra pároljuk. A maradékot 25 ml víz és 25 ml diklór-metán között megoszlási egyensúlyba hozzuk. A szerves réteget 4x25 ml 10 %-oldószer ecetsavval extraháljuk. Az egyesített vizes fázisok pH-értékét 11 körüli értékre állítjuk, majd az elegyet 0 °C-ra hűtjük. A kivált csapadékot szűrjük és szárítjuk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet sárga kristályok formájában, melynek olvadáspontja 227-240 °C (bomlik). Kitermelés: 0,53 g (57 %) (49. vegyület).

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik - a képletben

A jelentése az α-jelű szénatommal és a ß-jelű nitrogénatommal együtt egy (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport - ahol R^4, R^5, R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, C_{1-6} alkil- vagy fenilcsoport,

R^1 jelentése (d), (e), (f) vagy (g) általános képletű csoport vagy ciano- vagy CO_2R^8 csoport, ahol R^8 jelentése hidrogénatom, C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-, trifluormetil- vagy C_{1-6} alkoximetil-csoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, C_{1-6} alkil-, C_{2-6} alkenil-, C_{2-6} alkinil-, trifluor-metil-, C_{1-6} alkoxi-, dimetil-amino-etoxi-, adott esetben halogénatommal vagy C_{1-4} alkoxicsoporttal szubsztituált fenoxicsoport, egy ciklikus aminocsoport, vagy egy NR^9R^{10} általános képletű csoport ahol R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy C_{1-6} alkilcsoport.

2. 5-(5-Ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin.

3. 12-Klór-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-2,2-dimetil-diimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin.

4. 12-bróm-5-(5-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3--dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin.

5. 12-bróm-5-(3-ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-

-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin.

6. 5-(5-Ciklopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]kinazolin.

7. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet, továbbá gyógyászatilag elfogadható hordozókat vagy oldószereket tartalmaz.

8. Gyógyászati készítmény központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület hatásos mennyiségét gyógyászatilag elfogadható hordozókkal vagy higítóanyagokkal tartalmazza.

9. A 7. vagy 8. igénypontok szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy 0,1 - 100 mg aktív hatóanyagot tartalmazó orálisan alkalmazható dózisegység.

10. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek - a képletben

A jelentése az α-jelű szénatommal és a ß-jelű nitrogénatommal együtt egy (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport - ahol R^4, R^5, R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, C_{1-6} alkil- vagy fenilcsoport,

R^1 jelentése (d), (e), (f) vagy (g) általános képletű csoport vagy ciano- vagy CO_2R^8 csoport, ahol R^8 jelentése hidrogénatom, C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-, trifluormetil- vagy C_{1-6} alkoximetil-csoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, C_{1-6} alkil-, C_{2-6} alkenil-, C_{2-6} alkinil-,

trifluor-metil-, C_{1-6} alkoxi-, dimetil-amino-etoxi-, adott esetben halogénatommal vagy alkoxicsoporttal szubsztituált fenoxicsoport, egy ciklikus aminocsoport, vagy egy NR^9R^{10} általános képletű csoport ahol R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy C_{1-6} alkilcsoport - és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben A, R^2 és R^3 jelentése a fentiekben megadott és Y jelentése egy távozó csoport - egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben R^1 jelentése a fentiekben megadott - reagáltatjuk,

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállításánál, melyeknél R^1 jelentése egy (d) általános képletű csoport - a képletben R^8 jelentése a fentiekben megadott -, egy (IV) általános képletű reaktív származékot - a képletben A, R^2 és R^3 jelentése a fentiekben megadott - egy (V) általános képletű vegyülettel - a képletben R^8 jelentése a fentiekben megadott - reagáltatjuk,

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállításánál, melyeknél R^1 jelentése cianocsoport egy (VI) általános képletű vegyületet - a képletben A, R^2 és R^3 jelentése a fentiekben megadott egy dehidratáló szerrel reagáltatunk,

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállításánál, melyeknél R^1 jelentése egy (e) általános képletű csoport - a képletben R^8 jelentése a fentiekben megadott -, egy (VII) általános képletű vegyületet - a képletben A, R^2 és R^3 jelentése a fentiekben megadott - NH_2OH-val reagáltatjuk és a kapott (VIII) általános képletű vegyületet - a képletben R^2 és R^3 jelentése a

fentiekben megadott - egy R^8-COCl-lel vagy egy $(R^8CO)_2O$ általános képletű vegyülettel (a képletben R^8 jelentése a fentiekben megadott) reagáltatjuk,

e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállításánál, melyeknél az (i) általános képletű részlet jelentése egy (j) általános képletű csoport - a képletben R^4 és R^7 jelentése a fentiekben megadott - egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynél A jelentése az α-jelű szénatommal és a ß-jelű nitrogénatommal egy (h) általános képletű csoport alkot - a képletben R^5 és R^6 jelentése vicinális hidrogénatom - egy oxidáló szerrel kezelünk,

f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, melyeknél R^2 jelentése C_{1-6} alkoxi-, fenoxi- vagy aminocsoport, melyek közül mindegyik szubsztituált lehet - egy olyan (I) általános képletű vegyületet - melynél R^2 jelentése halogénatom, egy alkohollal, fenollal vagy egy aminnal reagáltatunk,

g) egy (IX) általános képletű vegyületet - a képletben Y, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 és R^7 jelentése a fentiekben megadott és X jelentése egy távozó csoport, előnyösen halogénatom - egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

11. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóinak alkalmazása központi idegrendszeri megbetegedések kezelésére alkalmazható gyógyászati készítmények előállításánál.

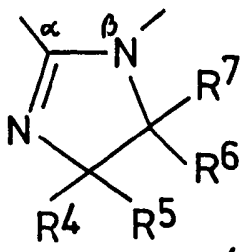
A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
29.

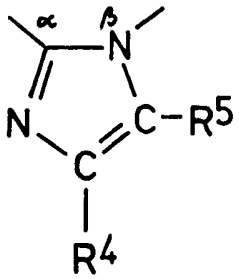
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

63423

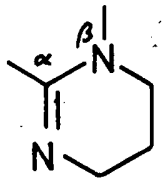
3/1



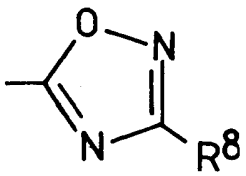
(a)



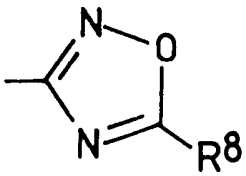
(b)



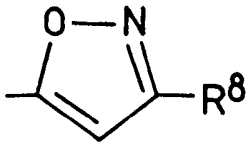
(c)



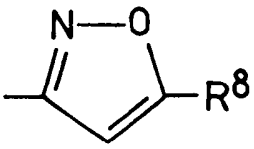
(d)



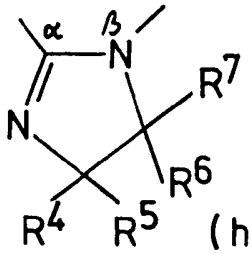
(e)



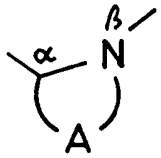
(f)



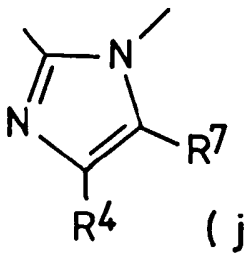
(g)



(h)

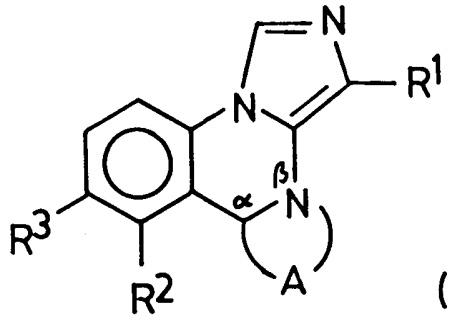


(i)

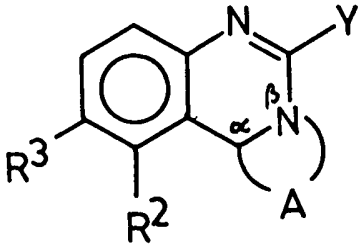


(j)

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
29.



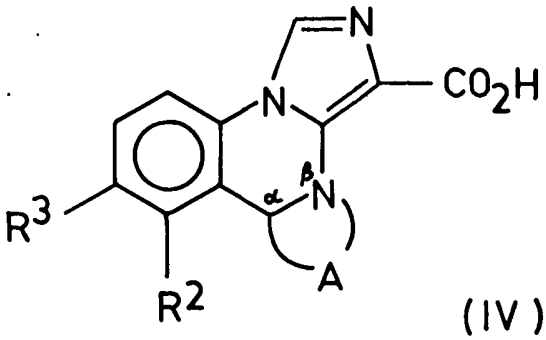
(I)



(II)

$$CN-CH_2-R^1$$

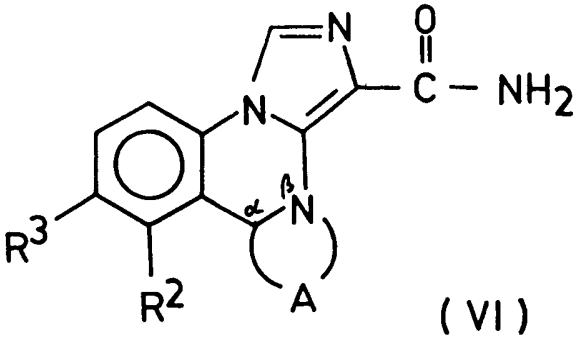
(III)



(IV)

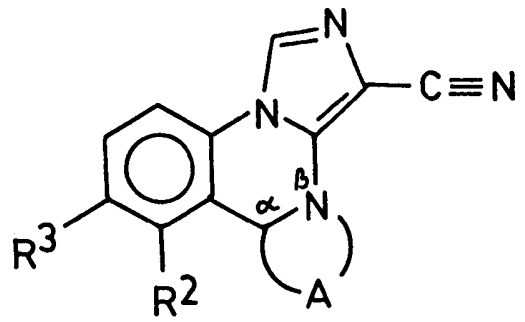
$$R^8-C(=NOH)NH_2$$

(V)

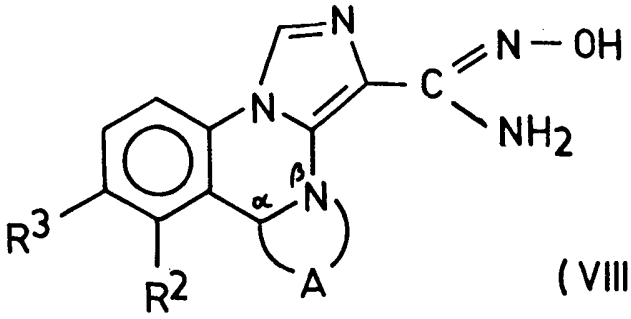


(VI)

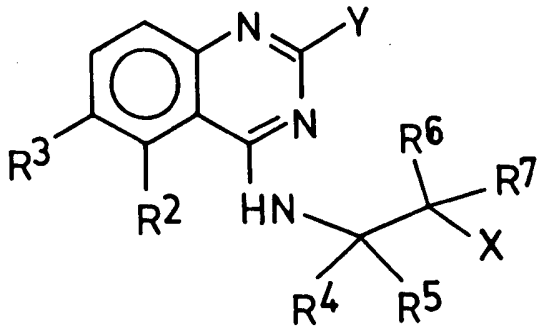
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
29.



(VII)



(VIII)



(IX)

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
29.