NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 150800
[C] (45) PATENT MEDDELT
27. DES. 1984

(51) Int. Cl.³ C 07 D 487/04

(21) Patentsøknad nr. 782541
(22) Inngitt 24.07.78
(24) Løpedag 24.07.78

(41) Alment tilgjengelig fra 26.01.79
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 10.09.84

(30) Prioritet begjært 25.07.77, Luxembourg, nr 77829, 26.05.78, Sveits, nr 5776/78

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive tricykliske forbindelser.

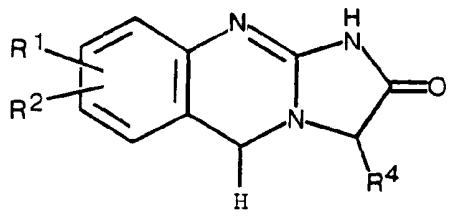
(71)(73) Søker/Patenthaver F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT,
Grenzacherstrasse 124-184,
CH-4002 Basel,
Sveits.

(72) Oppfinner MADHUKAR SUBRAYA CHODNEKAR,
Seltisberg,
ADO KAISER,
Lausen,
Sveits.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor Dr.ing. K.O. Berg, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner BRD (DE) off. skrift nr 2305575,
Svensk (SE) utl. skrift nr 407408,
J. Med Chem., 18, 1975, p. 224-225.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av nye tricykliske forbindelser, nemlig imidazo-kinazoliner med formel



I

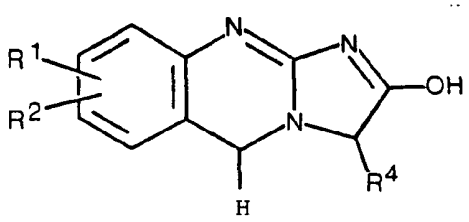
hvor R^1 og R^2 betyr hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoksy eller halogen og R^4 lavere alkyl, hydroksy-lavere-alkyl, benzyl eller fenyl,
deres tautomerer og salter av slike forbindelser.

Det her anvendte uttrykk "lavere" refererer fortrinnsvis til rester med 1-6, spesielt 1-4 C-atomer. Alkylrester kan være rettlinjet eller forgrenet. Eksempler på alkylrester er: metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl og heksyl.

Spesielt foretrukket er

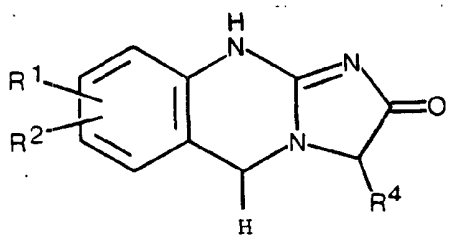
D-6-klor-1,5-dihydro-3-metyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on, og dens salter.

Forbindelsene med formel I kan foreligge i forskjellige tautomere former. Oppfinnelsen innskrenker seg derfor ikke til forbindelsene med den ovenfor viste formel I, men omfatter også de tautomere, f.eks. sådanne med formel



Ia

og



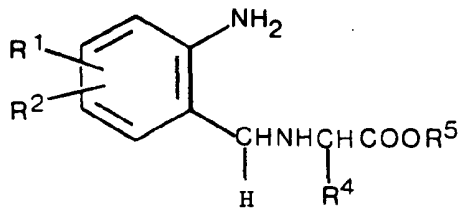
Ib

Forbindelsene med formel I og deres tautomerer, f.eks. Ia og Ib kan videre foreligge i form av racemater eller i optisk aktiv form, hvorunder alle disse former er gjenstand for oppfinnelsen.

Eksempler på fysiologisk fordragelige salter er mineralsyresalter som hydroklorider, hydrobromider, sulfater og fosfater; salter av organiske sulfonsyrer som alkylsulfater og arylsulfonater; og karboksylsyresalter som suksinater, sitrater, tartrater og maleater.

Forbindelsene med formel I og deres tautomerer kan fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at man

a) omsetter er forbindelse med formel

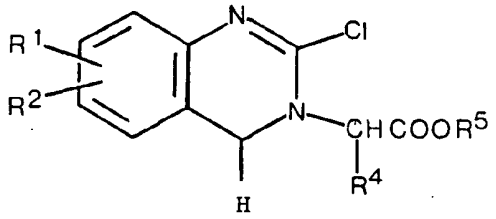


II

hvor R^1 - R^4 har ovenfor nevnte betydning og R^5 er lavere alkyl,

med bromcyan eller

b) behandler en forbindelse med formel



III

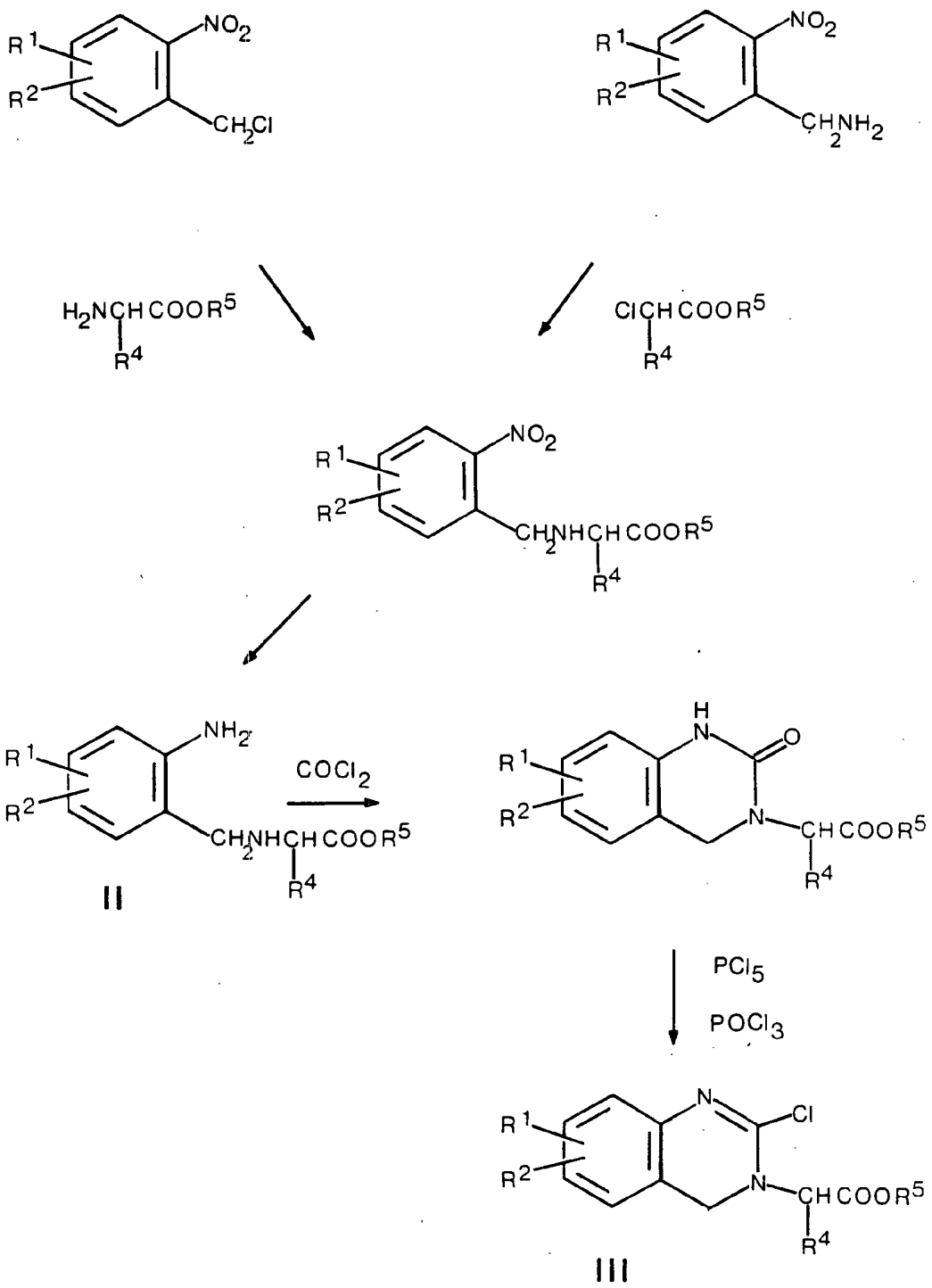
hvor R^1-R^5 har ovenfor nevnte betydning med ammoniakk.

Omsetningen av en forbindelse med formel II med bromcyan utføres fortrinnsvis under oppvarming i et løsningsmiddel som en lavere alkohol, f.eks. etanol. Omsetningen av en forbindelse med formel III med ammoniakk utføres fortrinnsvis under oppvarming i et løsningsmiddel som en lavere alkohol, f.eks. etanol og vann.

En forbindelse med formel I hvor R^1 og/eller R^2 er hydrogen kan også halogeneres på i og for seg kjent måte. Således kan man f.eks. omsette en i stillingene 6, 7, 8 og 9 usubstituert forbindelse i eddiksyre med brom til 7-bromforbindelsen.

Utgangsforbindelsene med formel II og III kan fremstilles ifølge det etterfølgende angitte formelskjema III hvori X er halogen og de øvrige symboler har ovennevnte betydning, f.eks. i analogi med de metoder som er angitt i eksemplene.

Formelskjema III



Forbindelsene med formel I, deres tautomerer og fysiologisk fordragelige salter av slike forbindelser skal finne anvendelse som legemidler. De hemmer f.eks. aggregeringen av blodplater og kan derfor anvendes for forhindring av tromboser. Dertil har de virkning på kretsløpet. Således kan de på grunn av sin positive inotrope virkning anvendes uten vesentlig tachykardi til behandling og profylakse av hjertesvikt og hjertesvakhet.

Forbindelsene med formel I og deres tautomerer kan finne anvendelse som legemidler f.eks. i form av farmasøytiske preparater som inneholder dem eller deres salter i blanding med et for enteral, perkutan eller parenteral applikasjon egnet farmasøytisk, organisk eller uorganisk inert bæremateriale som f.eks. vann, gelatin, gummi arabicum, melkesukker, stivelse, magnesiumstearat, talkum, planteolje, polyalkylenglykoler, vaseliner o.s.v. De farmasøytiske preparatene kan foreligge i fast form, f.eks. som tabletter, drageer, suppositorer, kapsler, i halvfast form, f.eks. som salver eller i flytende form, f.eks. som løsninger suspensjoner eller emulsjoner. Eventuelt er de sterilisert og henholdsvis eller inneholder hjelpestoffer som konserverings-, stabiliserings-, fukte- eller emulgeringsmidler, salter for endring av det osmotiske trykk eller puffer. De kan også inneholde andre terapeutisk verdifulle stoffer. Den orale administrering av forbindelsen ifølge oppfinnelsen er foretrukket. For voksne kommer en oral dagsdose på 0,5 til 30 mg pr. kg og en parenteral dagsdose på 0,05 til 10 mg pr. kg på tale.

Den aggregeringshemmende virkning ble vist ved aggregometermetoden til BORN [Nature 194, 927 (1962)] og MICHAL und BORN [Nature 231, 220 (1971)]. Den maksimale aggregeringshastighet ble tatt som forsøksparameter og den effektive konsentrasjonen (EC_{50}) målt fra doserings-virkningskurver.

Humant plasma erholdtes fra venøst blod spaltet med citrat (10,6 mM) ved sentrifugering. 0,18 ml plasma ble blandet med 10 µl vandig suspensjon av forsøksforbindelsene, inkubert 10 min. ved 37°C hvorpå aggregering ble innledet ved tilsetning av 10 µl collagen-fibril-suspensjon.

Kanin-plasmaet erholdtes med arterieblod spaltet med citrat

(9 mM) ved sentrifugering. 1 ml plasma ble blandet med 10 µl forsøksløsning og inkubert 1 min. ved 37°C hvorpå 8 µl collagen-fibril-suspensjon eller 10 µl adenosindifosfat (ADP) i 10^{-4} M koksaltløsning ble tilsatt. Plasma inkubert med dimetylsulfoksyd tjente som kontroll.

Resultatene er angitt i den etterfølgende tabell I.

Den positive inotrope virkning ble målt etter oral avgivning av prøvesubstanser til våkne schäferhunder. Dyrene er for dette formål utstyrt med et implantert trykk-telemetri-system hvorved trykkregistreringen er festet i venstre ventrikkel. Trykket i venstre ventrikkel sendes fra dyret gjennom den implanterte radiosenderen og mottas over et egnet antenne- og mottakersystem, demoduleres og forsterkes. Ved differensiering av den stigende delen til det venstre ventrikkulære trykket (LVP) utregnes den maksimale trykkstigningshastighet ($dLVP/dt_{max}$) hvilket gjelder som kontraktilitetsparameter. Samtidig opptas hjertefrekvensen over en kardiotakograf. Under inotropi angis den prosentuelle endring (Δ%) av $dLVP/dt_{max}$ og virkningens varighet i minutter (min). Under tachykardi angis de prosentuelle endringer av hjertefrekvensen (Δ%) etter avgivning av prøvesubstansen og virkningens varighet i minutter (min). Resultatene er gjengitt i den etterfølgende tabell II.

Tabell I

Collagen- og ADP-indusert blodplateaggregasjon

Forbindelse	Kaninplasma		Humant plasma
	Collagen EC 50 µM	ADP EC 50 µM	Collagen EC 50 µM
D-1,5-dihydro-3,9-dimetyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid	3,0	32	26
L-1,5-dihydro-3,9-dimetyl imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid	18	60	49
D-1,5-dihydro-3,7-dimetyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid	3,1	19	3,4
L-1,5-dihydro-3,7-dimetyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2]3H)-on-hydroklorid	22	77	33
D-1,5-dihydro-3,6-dimetyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid	0,19	2,2	2,3
L-1,5-dihydro-3,6-dimetyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid	0,93	11	6,2
L-1,5-dihydro-3-hydroksy-metyl-6-metyl-imidazo-[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid	-	-	14

Tabell II

Prøvesubstans	Dose mg/kg	Inotropi Δ %	Inotropi Min	Tachycardie Δ %	Tachycardie Min	Inotropi/ Tachycardie
a	5	93	145	28	115	3,3
b	10	82	440	63	480	1,3
c	10	43	120	16	100	2,7
d	10	57	450	24	400	2,4
e	10	55	400	27	335	2
x	5	118	380	150	380	0,8
y	5	86	420	126	360	0,7
z	10	67	29x60	94	29x60	0,7

a = D-6-klor-1,5-dihydro-3-metyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid

b = D-1,5-dihydro-3,6-dimetyl--imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid

c = L-1,5-dihydro-3,9-dimetyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid

d = D-7-brom-1,5-dihydro-3-metyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)on-hydroklorid

e = L-6-brom-1,5-dihydro-3-metyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid

x = 6-klor-1,5-dihydro-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid

y = 6-metyl-1,5-dihydro-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid

z = 7-brom-1,5-dihydro-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid

De følgende eksempler anskueliggjør forbindelsen. Temperaturene er angitt i °C.

Eksempel 1

En løsning av 11,8 g N-(2-amino-3-metylbenzyl)-L-alanin-etylester i 30 ml etanol ble ved romtemperatur under røring tilsatt en løsning av 5,3 g bromcyan i 10 ml etanol. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet 1 time ved tilbakeløp og så inndampet under redusert trykk til tørrhet. Resten ble blandet med 100 ml vann og gjort alkalisk ved tilsetning av 3 N ammoniumhydroksyd under røring. Blandingen ble så rørt ytterligere 30 minutter og ekstrahert 3 ganger med 100 ml metylenklorid. De organiske ekstraktene ble vasket 2 ganger med 150 ml vann, tørket over natriumsulfat og inndampet. Resten ble omkrystallisert fra etanol og ga L-1,5-dihydro-3,9-dimetylimidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on, smeltepunkt 259-261°, $[\alpha]_D$ +15,5° (c = 1% i metanol).

Ved omkrystallisering av den således erholdte base fra 1 N saltsyre og acetonitril (3:1) fikk man hydrokloridet med smeltepunkt 272-275° (spaltning).

Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

En løsning av 91,8 g L-alanin-etylester-hydroklorid i 300 ml absolutt etanol ble i løpet av 30 minutter tildryppet en løsning av 120 ml trietylamin i 200 ml absolutt etanol. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 60° hvorved en klar løsning oppsto. Denne løsningen ble i løpet av 1 time tildryppet en løsning av 55,5 g 3-(klormetyl)-2-nitrotoluen i 300 ml absolutt etanol. Så ble temperaturen økt til 80° og reaksjonsblandingen rørt natten over ved denne temperaturen. Deretter inndampet man under redusert trykk til tørrhet og løste resten i 600 ml vann. Løsningen ble ekstrahert 3 ganger med metylenklorid og ekstraktene ble i rekkefølge vasket med vann og med mettet natriumklorid-løsning, tørket og inndampet. Det således erholdte råprodukt ble renset ved kromatografi på kiselgel med metylenklorid/5% metanol som elueringsmiddel. Man fikk N-(3-metyl-2-nitrobenzyl)-L-alanin-etylester som gul olje, $[\alpha]_D$ -36° (c = 1% i metanol).

En løsning av 26,6 g N-(3-metyl-2-nitrobenzyl)-L-alanin-etylester i 100 ml absolutt etanol ble hydrogenert i nærvær av 2 g

10%-ig Pd/C. På 5 timer ble 6,7 l hydrogen tatt opp. Etter ferdig hydrogenering ble katalysatoren frafiltrert og filtratet inndampet til tørrhet. Man fikk N-(2-amino-3-metylbenzyl)-L-alanin-etylester som gul olje, $[\alpha]_D$ -52,6° (c = 1% i metanol).

Analogt ble følgende forbindelser fremstilt

fra 3-(klormetyl)-2-nitrotoluen og D-alanin-etylester-hydroklorid N-(3-metyl-2-nitrobenzyl)-D-alanin-etylester, gul olje, $[\alpha]_D$ + 31,4° (c = 1% i metanol);
fra α^3-klor-4-nitro-m-xylen og L-alanin-etylester-hydroklorid N-(5-metyl-2-nitrobenzyl)-L-alanin-etylester, rød olje, $[\alpha]_D$ -12,6° (c = 1% i metanol);
fra α^3-klor-4-nitro-m-xylen og D-alanin-etylester-hydroklorid N-(5-metyl-2-nitrobenzyl)-D-alanin-etylester, rød olje, $[\alpha]_D$ + 11,4° (c = 1% i metanol);
fra α^2-klor-3-nitro-o-xylen og L-alanin-etylester-hydroklorid N-(2-metyl-6-nitrobenzyl)-L-alanin-etylester, rød olje, $[\alpha]_D$ +35,8° (c = 1% i metanol);
fra α^2-klor-3-nitro-o-xylen og D-alanin-etylester-hydroklorid N-(2-metyl-6-nitrobenzyl)-D-alanin-etylester, rød olje, $[\alpha]_D$ -34° (c = 1% i metanol);
fra α^2-klor-3-nitro-o-xylen og L-serin-etylseter-hydroklorid N-(2-metyl-6-nitrobenzyl)-L-serin-etylester, rød olje, n_D^{24} = 1,5474;
fra α^2-klor-3-nitro-o-xylen og D-α-fenylglysin-etylester-hydroklorid N-(2-metyl-6-nitrobenzyl)-D-α-fenylglysin-etylester, rød olje, n_D^{24} = 1,5261;
fra 2-nitrobenzylklorid og L-alanin-etylester-hydroklorid 2-nitrobenzyl-L-alanin-etylester, mørkerød olje, $[\alpha]_D$ -5,4° (c = 1% i etanol);
fra 2-nitrobenzylklorid og D-alanin-etylester-hydroklorid (2-nitrobenzyl)-D-alanin-etylester, rød olje, $[\alpha]_D$ +5,4° (c = 1% i metanol);
fra N-3-metyl-2-nitrobenzyl-D-alanin-etylester N-(2-amino-3-metylbenzyl)-D-alanin-etylester, lysegul olje, $[\alpha]_D$ +51° (c = 1% i metanol);
fra N-(5-metyl-2-nitrobenzyl)-L-alanin-etylester N-(2-amino-5-metylbenzyl)-L-alanin-etylester, $[\alpha]_D$ -45° (c = 1% i metanol);

fra N-(5-metyl-2-nitrobenzyl)-D-alanin-etylester N-(2-amino-5-metylbenzyl)-D-alanin-etylester, rød olje, $[\alpha]_D$ +34,2° (c = 1% i metanol);
fra N-(2-metyl-6-nitrobenzyl)-L-alanin-etylester N-(2-amino-6-metylbenzyl)-L-alanin-etylester, gul olje, $[\alpha]_D$ -34,7° (c = 1% i metanol);
fra N-(2-metyl-6-nitrobenzyl)-D-alanin-etylester N-(2-amino-6-metylbenzyl)-D-alanin-etylester, rødlig olje, $[\alpha]_D$ +36,8° (c = 1% i metanol);
fra N-(2-metyl-6-nitrobenzyl)-L-serin-etylester N-(2-amino-6-metylbenzyl)-L-serin-etylester, rød olje, n_D^{24} = 1,5468;
fra N-(2-metyl-6-nitrobenzyl)-D-α-fenylglysin-etylester N-(2-amino-6-metylbenzyl)-D-α-fenylglysin-etylester, gul olje, n_D^{24} = 1,5665;
fra (2-nitrobenzyl)-L-alanin-etylester 2-amino-benzyl-L-alanin-etylester, rød olje, $[\alpha]_D$ -55,1° (c = 1% i etanol);
fra 2-nitrobenzyl-D-alanin-etylester, 2-amino-benzyl-D-alanin-etylester, mørkerød olje, $[\alpha]_D$ +57,2° (c = 1% i etanol.

Eksempel 2

Analogt med eksempel 1 fikk man fra N-(2-amino-3-metylbenzyl)-D-alanin-etylester D-1,5-dihydro-3,9-dimetylimidazo[2,1-b] kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid. Smeltepunkt 270-275° (spaltning). Den frie basen smelter ved 262-265°.

Eksempel 3

Analogt eksempel 1 fikk man fra N-(2-amino-5-metylbenzyl)-L-alanin-etylester L-1,5-dihydro-3,7-dimetyl-imidazo[2,1-b] kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid. Lysegule krystaller, smeltepunkt 173-176°. Den frie basen smelter under spaltning over 300°.

Eksempel 4

Analogt eksempel 1 fikk man fra N-(2-amino-5-metylbenzyl)-D-

alanin-etylester D-1,5-dihydro-3,7-dimetyl-imidazo[2,1-b] kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid. Lysegule krystaller, smeltepunkt 173-176° (spaltning). Den frie base smelter under spaltning ved 310-314°.

Eksempel 5

Analogt eksempel 1 fikk man fra N-(2-amino-6-metylbenzyl)-L-alanin-etylester L-1,5-dihydro-3,6-dimetyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on hydroklorid. Fargeløse krystaller med smeltepunkt 285-288° (spaltning). Den frie base smelter over 340° under spaltning.

Eksempel 6

Analogt eksempel 1 fikk man fra N-(2-amino-6-metylbenzyl)-D-alanin-etylester D-1,5-dihydro-3,6-dimetyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid. Lysegule krystaller med smeltepunkt 287-290° (spaltning). Den frie base smelter over 340°

Eksempel 7

Analogt eksempel 1 fikk man fra N-(2-amino-6-metylbenzyl)-L-serin-etylester L-1,5-dihydro-3-hydroksymetyl-6-metyl-imidazo-[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid. Gule krystaller med smeltepunkt 320-325° (spaltning).

Eksempel 8

Analogt eksempel 1 fikk man fra N-(2-amino-6-metylbenzyl)-D-α-fenylglysin-etylester D-1,5-dihydro-3-fenyl-6-metyl-imidazo-[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid. Lysegule krystaller med smeltepunkt på ca. 320° (spaltning).

Eksempel 9

Analogt eksempel 1 fikk man fra 2-amino-bensyl-L-alanin-etylester L-1,5-dihydro-3-metyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid. Brune krystaller med smeltepunkt 223-226°. Den frie base smelter ved 300-305° under spaltning.

Eksempel 10

Analogt eksempel 1 fikk man fra 2-amino-benzyl-D-alanin-etylester D-1,5-dihydro-3-metyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid. Gule krystaller med smeltepunkt 225-227°. Den frie base smelter ved ca. 300° under spaltning.

Eksempel 11

En løsning av 11,9 g N-(2-amino-6-klorbenzyl)-L-alaninetylester i 20 ml etanol ble ved romtemperatur under røring tildryppet en løsning av 5 g bromcyan i 20 ml etanol. Så ble reaksjonsblandingen kokt 1 time ved tilbakeløp, inndampet til tørrhet, resten blandet med 150 ml vann og gjort alkalisk under røring med 3N NH_4OH. Etter 30 minutters røring ble fellingen frafiltrert og omkrystallisert fra 1N HCl og acetonitril. Man fikk 9,1 g (68% utbytte) L-6-klor-1,5-dihydro-3-metylimidazo-[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid som gule krystaller med smeltepunkt 260-263°, $[\alpha]_D$ +34,2° (DMSO).

D-6-klor-1,5-dihydro-3-metylimidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid fikk man på analog måte fra N-(2-amino-6-klorbenzyl)-D-alanin-etylester, smeltepunkt 263-266°, $[\alpha]_D$ -23,9° (DMSO); smeltepunktet til den frie base 275-280°.

Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

18,24 g L-alaninetylester-hydroklorid i 60 ml etanol ble tildryppet en blanding av 25 ml trietylamin i 60 ml etanol og blandingen oppvarmet ved 80°C. Den dannede løsning ble ved denne temperaturen tildryppet en løsning av 15 g α-brom-2-

klor-6-nitrotoluen i 60 ml etanol. Blandingen ble rørt natten over ved 80° og så inndampet til tørrhet, resten blandet med 150 ml ionefritt vann og ekstrahert 2 ganger med 100 ml metylenklorid. Metylenkloridekstrakten ble vasket med vann, tørket og inndampet. Det således erholdte produkt ble renset ved kromatografi på kiselgel med metylenklorid/5% metanol. Man fikk 15,75 g (19% utbytte) N-(2-klor-6-nitrobenzyl-L-alaninetylester, n_D^{20} 1,5267.

N-(2-klor-6-nitrobenzyl)-D-alaninetylester fikk man på analog måte fra D-alaninetylester og α-brom-2-klor-6-nitrotoluen, n_D^{25}: 1,5247.

En løsning av 14,3 g N-(2-klor-6-nitrobenzyl)-L-alaninetylester i 50 ml absolutt etanol ble hydrogenert i nærvær av 1 g Raney-Nickel. Etter ferdig hydrogenering ble katalysatoren frafiltrert og filtratet inndampet til tørrhet. Man fikk 12,6 g (99% utbytte) N-(2-amino-6-klorbenzyl)-L-alaninetylester, n_D^{22} 1,5430.

N-(2-amino-6-klorbenzyl)-D-alaninetylester fikk man på analog måte ved hydrogenering av N-(2-klor-6-nitrobenzyl)-D-alaninetylester, n_D^{23} 1,5405.

Eksempel 12

På analog måte med eksempel 11 ble følgende forbindelser fremstilt:

D-6,7-diklor-1,5-dihydro-3-metylimidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid, smeltepunkt > 280°,
L-6,7-diklor-1,5-dihydro-3-metylimidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid, smeltepunkt > 290°,
D-7-brom-1,5-dihydro-3-metylimidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid, smeltepunkt 268-270°,
L-7-brom-1,5-dihydro-3-metylimidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid, smeltepunkt, 280-284° (spaltning),
L-6-klor-7-metoksy-1,5-dihydro-3-metylimidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid, smeltepunkt > 280°.

Eksempel 13

På analog måte med eksempel 11 ble følgende forbindelser fremstilt:

fra N-(2-klor-6-nitrobenzyl)-3-fenyl-D-alanin-etylester, $[\alpha]_D$ -21,2° (c = 1% i etanol) over N-(2-amino-6-klorbenzyl)-3-fenyl-D-alanin-etylester, $[\alpha]_D$ +40,7° (c = 1% i etanol), D-3-benzyl-6-klor-1,5-dihydroimidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid, smeltepunkt 260-265°(spaltning): basens smeltepunkt 270-275° (spaltning);
fra N-(2-klor-6-nitrobenzyl)-D-leucin-etylester, over N-(2-amino-6-klorbenzyl)-D-leucin-etylester, $[\alpha]_D$ +8,5° (c = 1% i etanol) D-6-klor-1,5-dihydro-3-isobutylimidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid, smeltepunkt 290-293°; Basens smeltepunkt 280-285°;
fra N-(2-klor-6-nitrobenzyl)-D-serin-etylester, $[\alpha]_D$ 2,7° (c = 1% i etanol), over N-2-(amino-6-klorbenzyl)-D-serin-etylester, smeltepunkt 73-75°, $[\alpha]_D$ +65,5° (c = 1% i etanol) D-6-klor-3-hydroksymetyl-1,5-dihydro-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid, basens smeltepunkt $>$ 300° (spaltning);
fra D-N-(2-klor-6-nitrobenzyl)-2-fenylglysin-etylester, $[\alpha]_D$ -21° (c = 1% i etanol), over D-N-(2-amino-6-klorbenzyl)-2-fenylglysin-etylester, $[\alpha]_D$ -4,5° (c = 1% i etanol) D-6-klor-3-fenyl-1,5-dihydroimidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid, smeltepunkt $>$ 300° (spaltning); basens smeltepunkt 260-265° (spaltning).

Eksempel 14

En blanding av 6 g etyl-D-2,5-diklor-α-metyl-3-(4H)-kinazolinacetat, 20 ml absolutt etanol og 25 ml 5%ig alkoholisk ammoniakk ble oppvarmet natten over i trykkrør ved 110°. Trykkrøret ble avkjølt i isbad og åpnet. Det dannede krystallisat ble frafiltrert og vasket med kald etanol. De erholdte krystaller ble oppløst i 1N saltsyre og filtrert. Filtratet ble inndampet til tørrhet og resten omkrystallisert fra 1N saltsyre og acetonitril som D-6-klor-1,5-dihydro-3-metyl-imidazo[2,1-b]-kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid (4,3 g, 74% utbytte), smelte-

punkt 275-278°.

Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

En blanding av 18,24 g D-alaninetylester-hydroklorid i 60 ml etanol ble tildryppet en blanding av 25 ml trietylamin i 60 ml etanol og reaksjonsblandingen oppvarmet til 80°. Den erholdte løsning ble ved denne temperaturen tildryppet en løsning av 15 g 2-klor-6-nitrobenzylbromid i 60 ml etanol. Blandingen ble rørt natten over ved 80°, så inndampet til tørrhet, resten blandet med 150 ml ionefritt vann og ekstrahert 2 ganger med 100 ml metylenklorid. Metylenkloridekstraktene ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat og inndampet. Det således erholdte produkt ble renset ved kromatografi på kiselgel med metylenklorid/5% metanol. Man fikk 16 g (93% utbytte) N-(2-klor-6-nitrobenzyl)-D-alaninetylester, n_D^{25} 1,5247; $[\alpha]_D$ -6,9° (c = 1%, C_2H_5OH).

En løsning av 14,3 g N-(2-klor-6-nitrobenzyl)-D-alaninetylester i 50 ml etanol ble hydrogenert med 1 g Raney-Nickel. På 2 timer ble 3,35 l hydrogen opptatt. Så ble katalysatoren frafiltrert og filtratet inndampet til tørrhet. Man fikk 12,6 g (99% utbytte) N-(2-amino-6-klorbenzyl)-D-alaninetylester, n_D^{23} 1,5405, $[\alpha]_D$ +55,8° (c = 1%, C_2H_5OH).

En løsning av 71,75 g N-(2-amino-6-klorbenzyl)-D-alaninetylester i 400 ml tørr tetrahydrofuran ble under nitrogengjennomblåsning og røring porsjonsvis tilsatt 52 g N,N' karbonyldiimidazol. Blandingen ble rørt 2 timer og oppvarmet 18 timer under tilbakeløp og inndampet til tørrhet og resten ekstrahert med 1500 ml metylenklorid, Den organiske fasen vasket med to ganger 400 ml 1N saltsyre og så med 400 ml vann, tørket og inndampet. Den således erholdte olje ble renset ved kromatografi på kiselgel med metylenklorid/5% metanol. Utbytte: 79 g (99% utbytte) etyl-D-5-klor-1,4-dihydro-α-metyl-2-okso-3(2H)-kinazolinacetat, $[\alpha]_D^{25}$ -40,8° (c = 1%, C_2H_5OH).

50,9 g etyl-D-5-klor-1,4-dihydro-α-metyl-2-okso-3(2H)-kinazolinacetat ble løst i 135 ml fosforoksyklorid og oppvarmet 3 timer

under røring ved 110°. Etter kjøling ble reaksjonsblandingen inndampet til tørrhet, resten løst i 250 ml kloroform, løsningen fortynnet med 300 ml isvann og innstilt på pH 7-8 ved dråpevis tilsetning av 40%ig natriumhydroksyd. Kloroformfasen ble fraseparert, tørket og inndampet. Produktet ble renset ved kromatografi på kiselgel med metylenklorid/5% metanol. Utbytte: 37,4 g (70% utbytte) etyl-D-2,5-diklor-α-metyl-3(4H)-kinazolinacetat, n_D^{22} 1,5775.

Eksempel 15

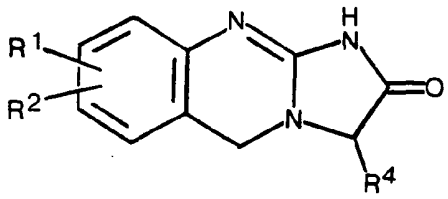
En løsning av 5 g D-1,5-dihydro-3-metylimidazo-[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on i 80 ml iseddikk ble dråpevis tilsatt 1,5 ml brom. Blandingen ble rørt 1 1/2 time ved romtemperatur, fortynnet med 100 ml vann, inndampet til 30 ml, fortynnet igjen med 100 ml vann, stilt alkalisk med 3N ammoniumhydroksyd, vasket og filtrert. Det utfeldte produkt ble vasket med vann og omkrystallisert fra 100 ml 2N HCl. Man fikk 3,9 g (56%) D-7-brom-1,5-dihydro-3-metyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid, smeltepunkt 268-270°.

Eksempel 16

På analog måte med eksempel 15 bromeres 4,7 g L-1,5-dihydro-3-metylimidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on til 4,2 g (64%) L-7-brom-1,5-dihydro-3-metyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on-hydroklorid, smeltepunkt 280-284° (spaltning).

Patentkrav

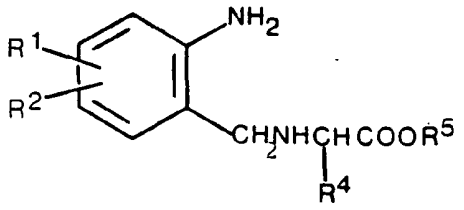
1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive trisykliske imidazokinazoliner med formelen



I

hvor R^1 og R^2 betyr hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoksy eller halogen, og R^4 lavere alkyl, hydroksy-lavere-alkyl, benzyl eller fenyl,
og deres tautomerer samt salter av slike forbindelser
karakterisert ved at man

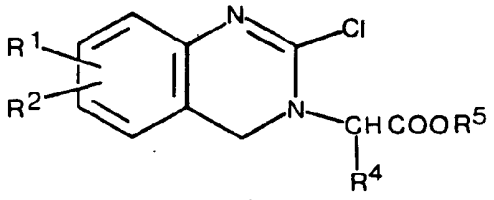
a) omsetter en forbindelse med formel



II

hvor R^1 - R^4 har ovennevnte betydning og R^5 er lavere alkyl,
med bromcyan, eller

b) behandler en forbindelse med formel



III

hvor R^1 - R^5 har overnevnte betydning, med ammoniakk,

c) om ønsket halogenerer en erholdt forbindelse med formel I hvori R^1 og/eller R^2 er hydrogen.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av D-6-klor-1,5-dihydro-3-metylimidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on og salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender det tilsvarende utgangsmateriale med enten formel II eller formel III.