

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO
Nº 95 249

NOME: A/S FERROSAN, dinamarquesa, com sede em Symarken 5,
2860 Søborg Dinamarca

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de compostos de imidazoqui-
nazolina e de composições farmacêuticas"

INVENTORES: Holger Claus Hansen e Marit Kristiansen

Reivindicação do direito de prioridade (ao abrigo do artigo
4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883):

Dinamarca em 08 de Setembro de 1989 sob o nº 4435/89



PATENTE Nº 95 249

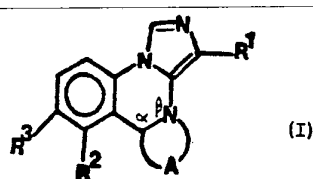
"Processo de preparação de compostos
de imidazoquinazolina e de composi-
ções farmacêuticas"

para que

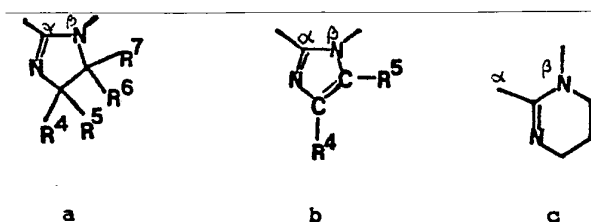
A/S FERROSAM, pretende obter
privilegio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de
compostos de imidazoquinazolina, tetracíclicos, tendo a fórmula
I:

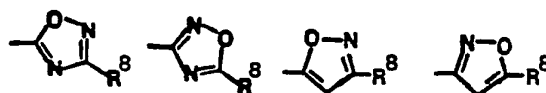


no qual A, conjuntamente com o átomo de carbono marcado com α e o
átomo de azoto marcado com β , é um dos grupos



em que R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são, independentemente uns dos outros,
hidrogénio, halogénio, alquilo- C_{1-6} , arilo ou aralquilo

R^8 é



com ou Cu_2K^3 .

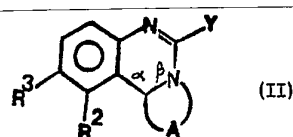
em que R^9 é hidrogénio, alquilo- C_{1-6} ou cicloalquilo- C_{3-7} ,
trifluorometilo ou (alcoxi- C_{1-6})metilo.

-2-

R^1 e R^2 são, independentemente um do outro, hidrogénio, halogénio, OH, alquilo- C_{1-6} , alcenilo- C_{2-6} , alcínilo- C_{2-6} , trifluorometilo, alcoxi- C_{1-6} , dialquilaminoalcoxi, aralcoxi, aciloxi, que podem estar substituídos com halogénio ou alcoxi, um grupo amino cíclico ou NR^9R^{10} , em que R^9 e R^{10} são, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo- C_{1-6} e dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

O processo compreende:

a) a reacção de um composto de fórmula II

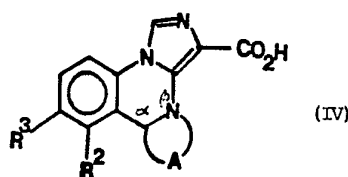


com um composto de fórmula III



ou

b) a reacção de um derivado reactivo de um composto de fórmula IV

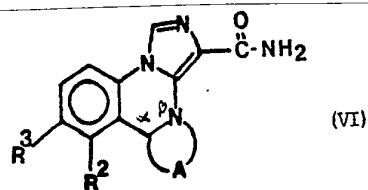


com um composto de fórmula V

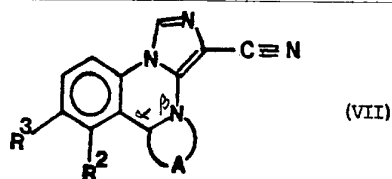


ou

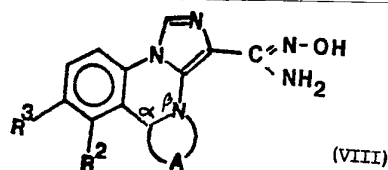
c) a reacção de um composto de fórmula VI



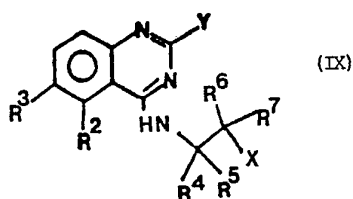
com um agente desidratante, ou
 d) a reacção de um composto de fórmula VII



com H_2O para formar um composto de fórmula VIII



e reacção deste composto com R^6COCl ou com $(R^6CO)_2O$, ou
 e) a reacção de um composto de fórmula I, adequado, com um agente
 oxidante, para formar outro composto de fórmula I, ou
 f) a reacção de um composto de fórmula IX



com um composto de fórmula III.

Os compostos assim preparados são úteis na preparação de
 composições psicofarmacêuticas, sendo utilizados como anti-
 convulsivantes, ansiolíticos, hipnóticos, anti-psicóticos,
 anti-eméticos, ou no melhoramento da função cognitiva do cérebro
 de mamíferos.

MEMÓRIA DESCRITIVA

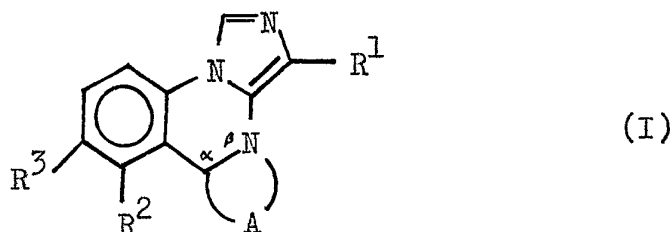
O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos de imidazoquinazolina tetracíclicos terapeuticamente activos, as composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e aos processos de tratamento com eles. Os novos compostos são úteis em aplicações psicofarmacêuticas, por exemplo, no tratamento de perturbação do sistema nervoso central, por exemplo, como anti-convulsivantes, ansiolíticos, hipnóticos, anti-ansiolíticos, anti-eméticos ou no melhoramento da função cognitiva do cérebro de mamíferos.

É bem conhecido (Squires, R.F. e Braestrup, C. em Nature (Londres) 266 (1977) 732-734) que os sítios específicos nos sistemas nervosos centrais de vertebrados exibem uma afinidade altamente específica para ligar 1,4- e 1,5-benzodiazepinas. Estes sítios são denominados receptores da benzodiazepina.

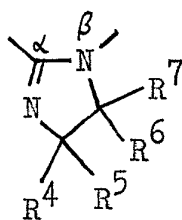
Verificou-se agora que os membros de um novo grupo de compostos de imidazoquinazolina tetracíclicos têm forte afinidade para os receptores da benzodiazepina, o que os torna úteis em preparações psicofarmacêuticas.

Por consequência, é um objectivo do invento proporcionar esses novos compostos de imidazoquinazolina tetracíclicos.

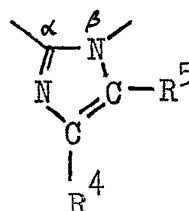
Os compostos do invento têm a fórmula geral I



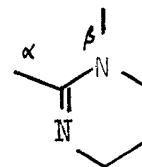
é seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, em que A, conjuntamente com o átomo de carbono marcado com α e o átomo de azoto marcado com β , é um dos grupos



a

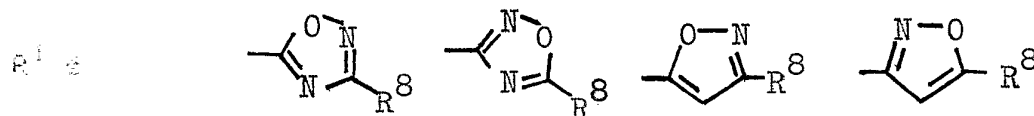


b



c

em que R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente hidrogénio, halogénio, alquilo (C_{1-6}), arilo ou aralquilo;



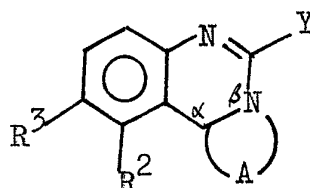
ciano ou CO_2R^8 ,

em que R^8 é hidrogénio, alquilo (C_{1-6}), ou cicloalquilo (C_{3-7}), trifluorometilo ou alcoxi (C_{1-6}) metilo,

R^9 e R^{10} são independentemente hidrogénio, halogénio, CN, alquilo (C_{1-6}), alcentilo (C_{2-6}), alcinilo (C_{2-6}), trifluorometilo, alcoxi (C_{1-6}), dialquilaminoalcoxi, aralcoxi, ariloxilo que podem ser substituídos por halogénio ou alcoxi, um grupo amina cíclico ou NR^9R^{10} , em que R^9 e R^{10} são independentemente hidrogénio ou alquilo (C_{1-6}).

O invento refere-se também aos processos de preparação dos compostos acima mencionados. Estes processos compreendem:

a) a reacção de um composto de fórmula II



(II)

71 463
1410410

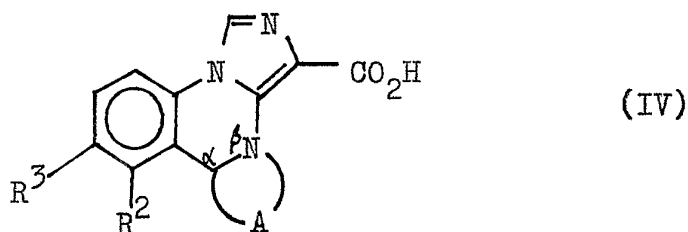
-6-

em que A, R² e R³ são como definidos acima e em que Y é um grupo abandonante, com um composto tendo a fórmula III



em que R₁ é como definido acima, para formar um composto do invento, ou

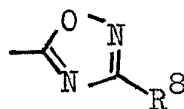
b) a reacção de um derivado reactivo de um composto tendo a fórmula geral IV



em que A, R² e R³ são como definidos acima com um composto tendo a fórmula geral V

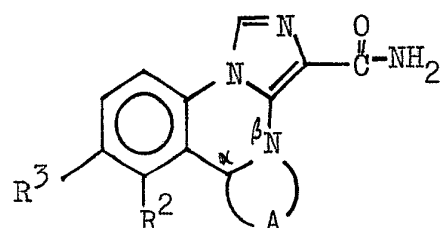


em que R⁵ é como definido acima, para formar um composto da fórmula geral I, em que R¹ é



em que R⁶ é como definido acima, ou

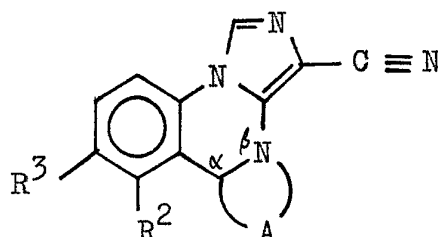
c) a reacção de um composto da fórmula geral VI



(VI)

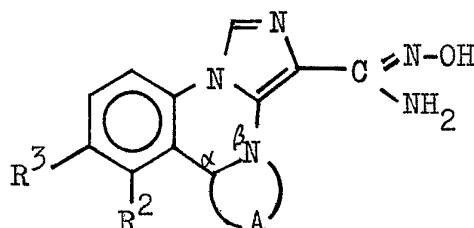
em que -A-, R^2 e R^3 têm os significados mencionados acima, com um agente desidratante, para formar um composto de fórmula I, em que -A-, R^2 e R^3 têm os significados mencionados acima e em que R^1 é ciano, ou

d) a reacção de um composto de fórmula VII



(VII)

em que -A-, R^2 e R^3 têm os significados mencionados acima, com NH_2OH , para formar um composto de fórmula VIII



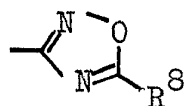
(VIII)

em que -A-, R^2 e R^3 têm os significados mencionados acima, e a reacção do composto de fórmula VIII com R^6-COCl ou com $(R^6CO)_2O$, em que R^6 é como definido acima, para formar um composto da fórmula geral I em que R^1 é

7- 325
14 Oct 10

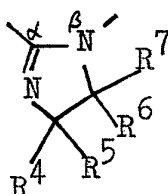
[Handwritten signature]

-3-



em que R^8 é como definido acima, ou

e) a reacção de um composto de fórmula I em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima e -A-, conjuntamente com o átomo de carbono marcado com α e o átomo de azoto marcado com β , é



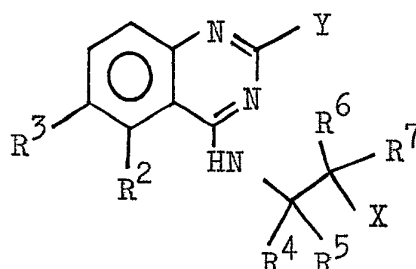
em que R^5 e R^6 são átomos de hidrogénio vicinais, com um agente oxidante, para formar um composto da fórmula geral I em que



em que R^4 e R^7 são como definidos acima, ou

f) a reacção de um composto da fórmula geral I, em que -A-, R^1 e R^3 são como definidos acima e R^2 é halogénico, com um álcool, um fenol ou uma amina, para formar um composto de fórmula I, em que R^2 é um grupo alcóxido (C_{1-6}), ariloxido, aralcoxido, dialcoxido ou amina que podem ser todos substituídos, ou

g) a reacção de um composto de fórmula IX



IX

em que Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são como definidos acima e X é um grupo abandonante, por exemplo, halogéneo, com um composto de fórmula III), para formar um composto de fórmula I.

O grupo abandonante, Y, pode ser um qualquer grupo abandonante adequado e, por exemplo, aqueles descritos nas Patentes U.S. 4 031 079 ou 4 359 420, por exemplo, halogéneo, alquilíto, por exemplo, metilíto, aralquilíto, N-nitrosoalquilamino, alcóxilo, mercapto, -OP(O)(OR)₂ em que R é um alquilo inferior ou -OP(O)(NR'R'')₂ em que R' e R'' representam cada, um alquilo inferior ou fenilo, ou conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados representam um radical heterocíclico tal como morfolino, pirrolidino, piperidino ou metilpiperazino. A reacção é preferivelmente realizada sob condições alcalinas, i.e., na presença de uma base e, de entre as bases, são preferidos os alcóxidos ou hidretos de metal alcalino (por exemplo, potássio ou sódio). A reacção é, preferivelmente, conduzida na presença de um solvente orgânico que não é reactivo com os reagentes e produtos de reacção sob as condições de reacção, especialmente, um solvente anidro e, preferivelmente, um solvente aprótico anidro tal como dimetilformamida (DMF), tetra-hidrofurano (THF), ou semelhantes. O intervalo de temperaturas adequada pode ser qualquer intervalo adequado para a reacção prosseguir a uma velocidade razoável e sem atraso ou decomposição, inconvenientes e é, por consequência, normal e particularmente adequado um intervalo de menos quarenta (-40) graus Celsius até próximo da temperatura ambiente.

Os materiais de partida empregues nas sínteses dos compostos

de fórmula I ou são conhecidos ou podem ser preparados de uma maneira convencional a partir dos materiais disponíveis. Assim, os compostos de fórmula II podem ser produzidos por anelação de 4-cloroquinazolíνας, por exemplo, por procedimentos similares aqueles de F. Claudi *et al.*, J. Org. Chem. 39 3506 (1974); R. S. Sinyak, I.A. Mazur, Farm. Zh. (Kiev) 30, 29 (1975), (Chem. Abstr. 83 87195f); G. E. Hardtmann *et al.*, J. Med. Chem. 18, 447 (1975). As imidazo[1,2-c]quinazolíνας podem também ser produzidas por anelação de 4-aminoquinazolíνας, por exemplo, como descrito por A. Guiffer *et al.*, J. Heterocycl. Chem. 27, 421 (1990), ou por uma dupla anelação de antranilonitrilos, de acordo com E. P. Papadopoulos, J. Heterocycl. Chem. 18, 515 (1981); *idem*, 17, 1553 (1980). As 2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolíνας podem ser oxidadas para dar os análogos 2,3 insaturados, preferivelmente por oxidação com peróxido de níquel num solvente inerte.

Os isocianometiloxadiazóis de fórmula III podem ser preparados como descrito na arte anterior, por exemplo, na U.S. 4 774 245. Os 3(5)-alquil-5(3)-halometilisoxazóis, quer conhecidos quer preparados a partir dos materiais de partida apropriados, de acordo com os procedimentos conhecidos, (por exemplo U.S. 3 290 301 e Ger. Offen. DE 25 49 962), podem, pelas técnicas convencionais, ser convertidos nos 3(5)-alquil-5(3)-oxalometilisoxazóis que podem ser sucessivamente N-formilados e subsequentemente desidratados para dar isocianometilisoxazóis.

As propriedades farmacêuticas dos compostos do invento podem ser ilustradas por determinação da sua capacidade para deslocar o flunitrazepam radioactivamente marcado dos receptores da benzodiazepina.

A actividade de deslocamento dos compostos do invento pode ser verificada por determinação do valor de DE₅₀. O valor de DE₅₀ representa a dose (mg/kg) de uma substância de teste que causa a redução até 50% do valor de controlo da ligação específica do ³H-flunitrazepam aos receptores da benzodiazepina num cérebro vivo.

Um tal teste *in vivo* é realizado como descrito na U.S.

4 774 245.

Os resultados de teste obtidos por teste de alguns compostos do invento aparecem na tabela I seguinte.

Tabela I

Composto	DE ₅₀ (mg/kg)
6	0,25
1	0,47
7	0,92
8	1,7
12	0,08
19	0,08
20	0,12
21	0,26

O composto do invento, conjuntamente com um adjuvante, veículo ou diluente convencional, e se desejado na forma de um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, pode ser colocado na forma de composições farmacêuticas e suas dosagens unitárias, e em tal forma pode ser empregue como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas cheias, ou líquidos, tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires ou cápsulas cheias com o mesmo, todos para utilização oral, na forma de supositórios para administração rectal; ou na forma de soluções injectáveis estéreis para utilização parentérica (incluindo subcutânea). Tais composições farmacêuticas e suas formas de dosagem unitária podem compreender ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem composto ou princípios activos adicionais, e tais formas de dosagem unitária podem conter uma qualquer quantidade que alivia a perturbação do sistema nervoso efixa, adequada, do ingrediente activo proporcional ao intervalo de dosagem diária desejado a ser empregue. Os comprimidos



contendo um décimo (0,1) de miligrama do ingrediente activo ou, mais amplamente, um décimo (0,1) a cem (100) miligramas, por comprimido, são, por consequência, formas de dosagem unitária representativa, adequadas.

Os compostos deste invento podem ser, assim, utilizados para a formulação de preparações farmacêuticas, por exemplo, para administração oral ou parentérica a mamíferos incluindo humanos, de acordo com os processos convencionais de farmácia galénica.

Os excipientes convencionais são essas substâncias veículo, inorgânicas ou orgânicas, farmacêuticamente aceitáveis adequadas para aplicação parentérica ou oral, que não reagem deletariamente com o composto activo.

Os exemplos de tais veículos são: água, soluções salinas, alcoóis, polietileno-glicóis, óleo de ricino poli-hidroxietoxilado, gelatina, lactose, amilose, estearato de magnésio, talco, ácido silícico, monoglicéridos e diglicéridos de ácido gordo, ésteres de pentaeritritol de ácido gordo, hidroxi metilcelulose e polivinilpirrolidona.

As preparações farmacêuticas podem ser esterilizadas e misturadas, se desejado, com agentes auxiliares, tais como lubrificantes, conservantes, estabilizantes, agentes molhantes, emulsionantes, sal para influenciar a pressão osmótica, tampões e/ou substâncias corantes e semelhantes, que não reagem deletariamente com o composto activo.

São particularmente adequadas, para aplicação parentérica solução ou suspensões injectáveis, preferivelmente, soluções aquosas com o composto activo dissolvido em óleo de ricino poli-hidroxilado.

As ampolas são formas de dosagem unitária, adequadas.

São particularmente adequados, para aplicação oral, comprimidos, drageias ou cápsulas tendo talco e/ou um veículo ou lipento carbo-hidratado ou semelhantes, sendo o veículo preferivelmente lactose e/ou amido de milho e/ou amido de



batata. Quando pode ser empregue um veículo adoçante, pode ser utilizado um xarope, elixir ou semelhante. Geralmente, como para intervalos mais extensos, os compostos do invento são dispensados na forma de dosagem unitária compreendendo 0,05-100 mg num veículo farmacêuticamente aceitável por dosagem unitária.

Um comprimido típico que pode ser preparado pelas técnicas de preparação de comprimidos convencionais, contém:

Composto activo	1,0 mg
Lactose	67,8 mg Ph.Eur.
Avicel [®]	31,4 mg
Amberlite [®] IRP 88	1,0 mg
Estearato de magnésio	0,25 mg Ph.Eur.

Devido ao seu alto grau de afinidade para os receptores da benzodiazepina, os compostos do invento são extremamente úteis no tratamento de perturbações ou desordens do sistema nervoso central, quando administrados numa quantidade eficaz para o seu alívio, melhoria ou eliminação. A importante actividade dos compostos do invento sobre o SNC inclui as actividades anti-convulsivas, hipnóticas, nootrópicas e ansiolíticas juntamente com uma baixa toxicidade, apresentando em conjunto um índice terapêutico mais favorável. Por consequência, os compostos do invento podem ser administrados a um sujeito, por exemplo, a um mamífero vivo, incluindo um humano, com necessidade dos mesmos para o tratamento, alívio, melhoria ou eliminação da indicação terapêutica, associado com o sistema nervoso central e os denominados receptores da benzodiazepina, que requerem um tal tratamento psicofarmacêutico, por exemplo, especialmente os estados de convulsão, insónia, ansiedade e/ou demência, se desejado na forma de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável (tal como o bromidrato, cloridrato ou



sulfato, em qualquer caso preparado de uma maneira usual ou convencional, por exemplo, evaporação até à secura da base livre em solução, conjuntamente com o ácido), normalmente concorrentemente, simultaneamente ou conjuntamente com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável, especialmente e preferivelmente na forma de uma sua composição farmacêutica, quer por via oral, rectal ou parentérica (incluindo subcutânea), numa quantidade que alivia a perturbação do sistema nervoso central, psicofarmacêutica, eficaz, por exemplo, uma quantidade anti-convulsivante e/ou ansiolítica e em qualquer caso numa quantidade que é eficaz no alívio de uma tal perturbação do sistema nervoso central devido à sua afinidade para os receptores do benzodiazepina. Os intervalos de dosagem adequados são de 1-200 miligramas diárias, 1-100 miligramas diárias e especialmente 1-50 miligramas diárias, dependendo como habitualmente do modo exacto de administração, forma em que é administrado, a indicação para a qual está dirigida a administração, o sujeito envolvido e o peso corporal do sujeito envolvido e a preferência e experiência do médico ou veterinário assistente.

O invento será agora descrito mais detalhadamente com referência aos exemplos seguintes, que não devem ser elaborados como limitantes:

Exemplo 1

5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidroimidazo-[1,5-a:1',2'-c]quinazolina (Composto 1)

Processo A

A uma mistura agitada de 5-cloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina (4,3g, 21 mmoles) e 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol (4,1 g, 27 mmoles) em DMF seca (100 ml) sob azoto, à temperatura ambiente, foi adicionado t-butóxido de potássio sólido (3,1 g, 27 mmoles). Após agitação durante 1h o solvente foi evaporado in vácuo e o resíduo tratado com uma mistura de água (100 ml) e acetato de etilo (25 ml). O composto de título precipitado foi recolhido por filtração e seco para dar

cristais sólidos, p.f. 200-202°C.

Procedimento

A uma suspensão agitada de 2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-ol (0,94 g, 5 mmoles) em DMF seca (50 ml) sob arazo, foi adicionada uma dispersão de hidreto de sódio a 60% em óleo mineral (0,26 g, 6,5 mmoles) à temperatura ambiente. Passados 10 min. foi adicionado clorofosfato de dietila (0,9 ml, 6,5 mmoles) e a agitação continuou durante 1 h. A solução resultante foi carregada com uma solução recentemente preparada, fria, a -30°C, de 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol (0,97 g, 6,5 mmoles) e t-butoxido de potássio (0,73 g, 6,5 mmoles) em DMF seca (10 ml). A mistura foi agitada durante 1,5 h à temperatura ambiente e depois o solvente foi evaporado in vacuo. O resíduo foi triturado com uma mistura de água (10 ml) e acetato de etila (5 ml). O precipitado resultante foi dividido entre diclorometano (75 ml) e hidróxido de sódio 2 M (30 ml). A fase orgânica foi seca e evaporada e o resíduo foi feito cristalizar após tratamento com água/acetato de etila. Os cristais foram filtrados, secos e recristalizados a partir de álcool isopropílico para dar o composto do título. P.f. 204-206°C.

De uma maneira similar foram preparados os compostos seguintes:

5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-di-hidroimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 237-40°C, a partir da 5-cloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 3-ciclopropil-5-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 2).

2,3-di-hidroimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina-5-carboxilato de etila, p.f. 256-60°C, a partir da 5-cloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do isocianoacetato de etila. (Composto 3).

2,3-di-hidroimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina-5-carboxilato de t-terc-butilo, p.f. 202-5°C, a partir da 5-cloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do isocianoacetato de terc-

estável. (Composto 4).

12-cloro-2,3-di-hidro-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)diimidazo-[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 235-37°C, a partir da 5,10-dicloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 3-isocianometil-5-metil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 5).

12-cloro-5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 242-243°C, a partir da 5,10-dicloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 6).

12-bromo-5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 228-30°C, a partir da 10-bromo-5-cloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 7).

12-bromo-5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 278-81°C, a partir da 10-bromo-5-cloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 3-ciclopropil-5-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 8).

6-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)diimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 238-40°C, a partir da 5-cloroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 9).

6-(5-ciclopropil-1, 2, 4-oxadiazol-3-il)-3,4-di-hidro-2H-imidazo-[1,5-a]pirimido[1,2-c]quinazolina, p.f. 174-176°C, a partir da 6-cloro-3,4-di-hidro-2H-pirimido[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 10).

2,3-di-hidro-5-(3-metil-5-isoxazolil)diimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 290-292°C, a partir da 5-cloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-isocianometil-3-metilisoxazol. (Composto 11).

5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidro-12-trifluorometilimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 229-230°C, a partir da 3-cloro-2,3-di-hidro-10-trifluorometilimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol.

(Composto 13).

5-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-fluoro-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 220-223°C, a partir da 5-cloro-10-fluoro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 13).

5-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)diimidazo[1,5-a:1', 2'-c]-quinazolina, p.f. 259-260°C, a partir da 5-cloroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 3-ciclopropil-5-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 14).

11-Cloro-5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 278-280°C, a partir da 5,10-dicloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 3-ciclopropil-5-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 15).

11-Cloro-5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidro-3-fenilimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 141-45°C, a partir da 5,10-dicloro-2,3-di-hidro-3-fenilimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 16).

12-Cloro-5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)2,3-di-hidro-2-metilimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 227-230°C, a partir da 5,10-dicloro-2,3-di-hidro-2-metilimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 17).

12-Cloro-5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)diimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 246-247°C, a partir da 5,10-dicloroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 18).

5-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-di-hidro-12-trifluorometilimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 259-260°C, a partir da 5-cloro-2,3-di-hidro-10-trifluorometilimidazo[1,2-c]quinazolina e do 3-ciclopropil-5-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 19).

12-Cloro-5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidro-3-



-metilimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 241-243°C, a partir da 5,10-dicloro-2,3-di-hidro-3-metilimidazo[1,2-c]-quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 20).

5-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-11-fluoro-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 215-216°C, a partir da 5-cloro-3-fluoro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 21).

5-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-11-fluoro-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 305-310°C, a partir da 5-cloro-3-fluoro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 3-ciclopropil-5-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 22).

5-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-metoxi-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 207-208°C, a partir da 5-cloro-2,3-di-hidro-10-metoxiimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 23).

5-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-12-metoxi-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 230-232°C, a partir da 5-cloro-2,3-di-hidro-10-metoxiimidazo[1,2-c]quinazolina e do 3-ciclopropil-5-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 24).

11-Cloro-5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 203-205°C, a partir da 5,9-dicloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 25).

12-Cloro-2,3-di-hidro-5-(3-metilisoxazol-5-il)diimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina p.f. 297-299°C, a partir da 5,10-dicloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-isocianometil-3-metilisoxazol. (Composto 26).

12-Bromo-5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-diimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 250-251°C, a partir da 10-bromo-5-cloroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 27).

5-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-trifluorometil-diimida-

zoi[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 252-253°C, a partir da 10-trifluorometilimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 28).

8(-)-12-cloro-5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidro-2-metilimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 242-243°C a partir da 8(-)-5,10-dicloro-2,3-di-hidro-2-metilimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 29).

6-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-12-fluoro-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 229-231°C, a partir da 5-cloro-10-fluoro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 3-ciclopropil-5-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 30).

11-cloro-5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 277-278°C, a partir da 5,9-dicloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 3-ciclopropil-5-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 31).

12-bromo-5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)diimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 277-279°C, a partir da 10-bromo-5-cloroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 3-ciclopropil-5-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 32).

12-cloro-5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)diimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 261-261°C, a partir da 5,10-dicloroimidazo[1,2-c]quinazolina e do 3-ciclopropil-5-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 33).

R(+)-12-cloro-5-(ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidro-2-metilimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 243.244°C, a partir da R(+)-5,10-dicloro-2,3-di-hidro-2-metilimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 34).

2-cloro-5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-fluorodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 270-273°C, a partir da 2,5-dicloro-10-fluoroimidazo[1,2-c] e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 35).

5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-11-fluorodimidazo[1,5-a:1',2'-c]quinazolina, p.f. 312-314°C (dec.), a partir da 5-cloro-9-fluorodimidazo[1,2-c]quinazolina e do 3-ciclopropil-5-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 36).

5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-11-fluorodimidazo[1,5-a:1',2'-c]quinazolina, p.f. 261-263°C, a partir da 5-cloro-9-fluorodimidazo[1,2-c]quinazolina e do 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol. (Composto 37).

Exemplo 2

5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-12-fluorodimidazo[1,5-a:1',2'-c]quinazolina

Uma mistura da 5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il) 12-fluoro-2,3-di-hidroimidazo[1,5-a:1',2'-c]quinazolina (2,0 g, 5,9 mmoles), peróxido de níquel (10 g) e benzeno (125 ml) foi aquecida a refluxo durante 3,5 horas, ligeiramente arrefecida e filtrada. O filtrado foi evaporado para dar o composto do título como cristais amarelo-pálidos, p.f. 266-268°C. (Composto 38).

De uma maneira similar foram preparados os compostos seguintes, a partir dos compostos de 2,3-di-hidro apropriados:

5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-fluorodimidazo[1,5-a:1',2'-c]quinazolina, p.f. 239-240°C. (Composto 39).

12-cloro-5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metildimidazo[1,5-a:1',2'-c]quinazolina, p.f. 212-213°C. (Composto 40).

5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-trifluorometildimidazo[1,5-a:1',2'-c]quinazolina, p.f. 252-253°C. (Composto 28).

12-cloro-3-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)diimidazo[1,5-a:1',2'-c]quinazolina-p.f. 246-247°C. (Composto 18).

Exemplo 3

Sódico L-tartarato de 5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidroimidazo[1,5-a:1',2'-c]quinazolina

Quantidades equimolares da 5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-



3-il)-2,3-di-hidroimidazo[1,5-a: 1', 2'-c]quinazolina (0,64 g) e ácido L-tartárico (0,30 g) foram agitadas em diclorometano (25 ml) até ser obtida uma solução límpida. O solvente foi removido por evaporação in vácuo e o resíduo foi triturado com álcool isopropílico. O precipitado cristalino foi filtrado e recristalizado a partir de etanol rendendo o composto do título como cristais pálidos, p.f. 160-163°C. (Composto 41).

Exemplo 4

11-cloro-5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidro-2,2-dimetilimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina.

Uma mistura de 2,5-dicloro-4-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil-amino)quinazolina (6,6 g, 23 mmoles), diclorometano (125 ml) e cloreto de tionila (3 ml, 41 mmoles) foi agitada durante 1,5 horas à temperatura ambiente, e filtrada. O bolo filtrado foi dividido entre diclorometano (100 ml) e água (100 ml) e foi adicionado amoníaco aquoso a 25%, até pH = 8-9. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo de 2,5-dicloro-4-(2-cloro-1,1-dimetilaminometil)quinazolina cristalina, p.f. 125-126°C, foi utilizado sem posterior purificação.

A uma mistura agitada de 2,5-dicloreto-4-(2-cloro-1,1-dimetilaminometil)quinazolina (1,5 g, 4,9 mmoles) e 5-ciclopropil-3-isocianometil-1,2,4-oxadiazol (1,1 g, 7,4 mmoles) em DMF seca (20 ml) foi adicionado t-butóxido de potássio sólido a (0,9 g, 8 mmoles) sob azoto e a 5-10°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O composto do título precipitado foi recolhido por filtração, lavado com água (10 ml) e acetona (8 ml), e seco para dar cristais bege, p.f. 239-240°C. (Composto 42).

Exemplo 5

10-Bromo-5-cloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina

Uma suspensão de 5-bromo-2-cloro-4-(2-hidroxi-etilamino)-quinazolina (2,9 g, 7,6 mmoles) em oxicloreto fosforoso (POCl₃) (60 ml) foi aquecida a refluxo durante 5 h. O excesso de POCl₃ foi evaporado e o resíduo dividido entre diclorometano (50 ml) e



hidróxido de sódio aquoso 1 M (50 ml). A fase orgânica foi lavada com água (25 ml), seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo foi triturado com éter (25 ml) e o precipitado recolhido por filtração para dar o composto do título como cristais incolores, p.f. 220-23°C.

Da mesma maneira, foram preparados os compostos seguintes:

8,10-dicloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina, p.f. 231-234°C a partir da 2,5-dicloro-4-(2-hidroxietilamino)quinazolina

2-cloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina, p.f. 205-209°C, a partir da 2-cloro-4-(2-hidroxietilamino)quinazolina

6-cloro-5,6-di-hidro-2H-pirimido[1,2-c]quinazolina, p.f. 307-308°C, a partir da 2-cloro-4-(3-hidroxiopropilamino)quinazolina

8-cloro-2,3-di-hidro-10-trifluorometilimidazo[1,2-c]quinazolina, p.f. 212-16°C a partir da 2-cloro-4-(2-hidroxietilamino)-5-trifluorometilquinazolina

Exemplo 6

S(-)-5,10-dicloro-2,3-di-hidro-2-metilimidazo[1,2-c]quinazolina

Uma mistura de S-2,5-dicloro-4-(2-hidroxietilamino)quinazolina (6,0 g, 29,4 mmoles), diclorometano (100 ml) e cloreto de tionilo (3,6 ml, 49,6 mmoles) foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura foi evaporada até à secura e o resíduo resolvido em acetona (350 ml). Foi adicionado carbonato de potássio (35 g) e iodeto de potássio (0,5 g) e a mistura foi aquecida a refluxo durante 5 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada e o filtrado evaporado até à secura. O resíduo foi tratado com uma mistura de água (30 ml) e éter (10 ml) para dar o composto do título, um precipitado cristalino, que foi filtrado e seco, p.f. 111-114°C.

$[\alpha]_D^{20} = -60,6$ (C=2; ácido acético a 50% em metanol)

Da mesma maneira, foram obtidos os compostos seguintes:

R(+)-5,10-dicloro-2,3-di-hidro-2-metilimidazo[1,2-c]quinazolina,
p.f. 151-162°C a partir da R-2,5-dicloro-4-(2-hidroxi-1-
-metiletilamino)quinazolina

5,10-dicloro-2,3-di-hidro-3-fenilimidazo[1,2-c]quinazolina, p.f.
133-143°C, a partir da 2,5-dicloro-4-(2-hidroxi-2-
-feniletilamino)quinazolina

5,10-dicloro-2,3-di-hidro-3-metilimidazo[1,2-c]quinazolina, p.f.
150-157°C, a partir da 2,5-dicloro-4-(2-hidroxi-2-
-metiletilamino)quinazolina

5-cloro-2,3-di-hidro-10-trifluorometilimidazo[1,2-c]quinazolina,
p.f. 206-212°C, a partir da 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-
-trifluorometilquinazolina

5-cloro-2,3-di-hidro-10-metoximidazo[1,2-c]quinazolina, p.f.
216-229°C, a partir da 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-
-metoxiquinazolina

5,9-dicloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina, p.f. 210-
214°C, a partir da 2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-
-etilamino)quinazolina

Exemplo 7

5-Cloro-2,3-di-hidro-9-fluoroimidazo[1,2-c]quinazolina

Uma suspensão de 2-cloro-6-fluoro-4-(2-hidroxi-2-
-etilamino)quinazolina (7,0 g, 29 mmoles) em diclorometano (140 ml) foi
aquecida a refluxo durante 4 horas com cloreto de tionilo (4,2
ml, 58 mmoles) e trietilamina (8 ml, 58 mmoles). A mistura
arrefecida foi evaporada até à secura e extraída com água (80
ml). A solução de água acida foi neutralizada com amoníaco
aquecido a 25% (aprox. 7 ml) e o precipitado resultante foi
filtrado e seco para dar o composto de título como cristais
amarelo-claro, p.f. 209-211°C.

Exemplo 8

5-Cloroimidazo[1,2-c]quinazolina

Processo A



Uma mistura de 5-cloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina (1,9 g, 4,8 mmoles), ciananilo (2,4 g, 9,7 mmoles) e o-xileno (100 ml) foi agitada a 150°C durante 2 h, arrefecida à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo extraído com diclorometano (25 ml). A remoção do diclorometano deixou o composto do título, em bruto, como uma substância oleosa, que foi purificada numa coluna de sílica eluída com diclorometano-acetona (4:1). Cristais incolores, p.f. 151-53°C.

Processo 8

A 4-amino-2-cloroquinazolina (3,75 g, 21 mmoles) foi gradualmente adicionada à temperatura ambiente a uma solução de dietilacetil-bromoacetaldeído (3,6 ml, 28 mmoles) em dimetilformamida seca. A solução resultante foi mantida a 100°C durante 5 h. O solvente foi removido e o resíduo foi triturado com diclorometano (100 ml) e filtrado. O filtrado foi extraído com ácido clorídrico 1 M (10 ml) e seco sobre sulfato de sódio e carvão. O solvente foi evaporado e o resíduo tratado com éter (10 ml) dando o composto do título como um precipitado cristalino, que foi filtrado, p.f. 152-55°C.

Processo 9

Uma mistura de 5-cloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina (1,9 g, 4,8 mmoles), peróxido de níquel (8 g) e benzeno (75 ml) foi aquecida a refluxo durante 4 horas, ligeiramente arrefecida e filtrada. O filtrado foi evaporado para dar o composto do título como cristais brancos, p.f. 151-154.

De uma maneira similar foram preparados os compostos seguintes:

5-Cloro-10-trifluorometilimidazo[1,2-c]quinazolina, p.f. 164-167°C, a partir da 5-cloro-2,3-di-hidro-10-trifluorometilimidazo[1,2-c]quinazolina.

10-unter-5-cloroimidazo[1,2-c]quinazolina, p.f. 163-165°C, a partir da 10-bromo-5-cloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina.

71 463
1496et16

-25-

5,10-dicloroimidazo[1,2-c]quinazolina, p.f. 164-166°C, a partir da 5,10-dicloro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina.

5-cloro-9-fluoroimidazo[1,2-c]quinazolina, p.f. 211-214°C (sedimenta a cerca de 207-208°C), a partir da 5-cloro-9-fluoro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina.

Exemplo 9

5-Bromo-2-cloro-4-(2-hidroxi-etilamino)quinazolina

A uma mistura agitada de 5-bromo-2,4-dicloroquinazolina (2,3 g, 8,1 mmoles) e trietilamina (1,5 ml, 11 mmoles) em diclorometano (100 ml) foi adicionada etanolamina (0,64 ml, 11 mmoles) e a mistura foi agitada durante 30 min. O solvente foi evaporado e o resíduo tratado com uma mistura de água (30 ml) e éter (20 ml) dando o composto do título como um precipitado cristalino que foi recolhido por filtração e seco, p.f. 165-67°C.

Da mesma maneira, foram obtidos os compostos seguintes:

2,5-dicloro-4-(2-hidroxi-etilamino)quinazolina, p.f. 169-73°C, a partir da 2,4,5-tricloroquinazolina

2-cloro-4-(2-hidroxi-etilamino)quinazolina, p.f. 164-165°C, a partir da 2,4-dicloroquinazolina

2-cloro-4-(3-hidroxi-propilamino)quinazolina, p.f. 106-109°C, a partir da 2,4-dicloroquinazolina e do 3-aminopropanol

2-cloro-4-(2-hidroxi-etilamino)-5-trifluorometilquinazolina p.f. 162-155°C, a partir da 2,4-dicloro-5-trifluorometilquinazolina

2-cloro-4-(2-hidroxi-etilamino)-5-metoxiquinazolina, p.f. 176-178°C, a partir da 2,4-dicloro-5-metoxiquinazolina

2-cloro-6-fluoro-4-(2-hidroxi-etilamino)quinazolina, p.f. 147-150°C, a partir da 2,4-dicloro-6-fluoroquinazolina

2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etilamino)quinazolina, p.f. 152-154°C, a partir da 2,4,6-tricloroquinazolina

2,5-dicloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilamino)quinazolina, p.f. 89-90°C, a partir da 2,4,5-tricloroquinazolina e do 2-amino-1-

1.4.2
1.10.813

-26-

etanol, etanol

S-2,5-dicloro-1-(2-hidroxi-1-metiletilamino)quinazolina, p.f. 175-178°C, a partir da 2,4,5-tricloroquinazolina e do S(+)-2-amino-1-propanol

R-2,5-dicloro-4-(2-hidroxi-1-metiletilamino)quinazolina, p.f. 180-182°C, a partir da 2,4,5-tricloroquinazolina e do R(-)-2-amino-1-propanol

2,5-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metiletilamino)quinazolina, p.f. 101-104°C, a partir da 2,4,5-tricloroquinazolina e do 1-amino-2-propanol

2,5-dicloro-4-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etilamino)quinazolina, p.f. 141-150°C, a partir da 2,4,5-tricloroquinazolina e do 2-amino-2-metil-1-propanol

Exemplo 10

S-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]quinazolina

Uma mistura de 2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]quinazolina-5-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,5 mmoles), oxima de ciclopropanocarboxamida (1,0 g, 10 mmoles), peneiros moleculares de 4Å triturados (1 g), e hidreto de sódio (aprox. 10 mg de uma dispersão de óleo a 55%) em DMF seca foi agitada à temperatura ambiente durante uma semana. Foram regularmente adicionadas quantidades catalíticas adicionais de NaH, durante a reação (4 x 10 mg). Depois foi adicionado diclorometano (50 ml) e o material insolúvel foi removido por filtração através de celite. O filtrado foi evaporado in vacuo, o resíduo triturado com água (50 ml) e o precipitado resultante foi filtrado. O produto bruto assim obtido foi aquecido a refluxo durante 10 min. numa mistura de água (10 ml), etanol (5 ml), e hidróxido de sódio 4N (2 ml). Depois, a mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e o precipitado foi filtrado e seco para dar o composto do título, p.f. 235-238°C. (Composto 2).

Exemplo 11

5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidro-12-
-isopropoxidiimidazo [1,5-a:1', 2'-c]quinazolina

Foi dissolvido sódio (30 mg, 1,3 mmoles) em 20 ml de álcool isopropílico seco. Foi adicionada 5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-fluoro-2,3-di-hidrodiimidazo [1,5-a:1', 2'-c]-quinazolina (0,2 g, 0,6 mmoles) e a mistura foi aquecida a refluxo durante 10 min.. Depois, o solvente foi evaporado in vacuo e o residuo foi triturado com 25 ml de água. O material insolúvel foi filtrado e seco para dar o composto do título como cristais pálidos, p.f. 211-214°C. Rendimento 0,17 g (75%). (Composto 43).

De uma maneira similar, foram preparados os compostos seguintes:

5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il) 2,3-di-hidro-12-(2-dimetilaminoetoxi)diimidazo [1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, por reacção da 5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-fluoro-2,3-di-hidro-diimidazo [1,5-a:1', 2'-c]quinazolina com o 2-dimetilaminoetanol. (Composto 44).

5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-(2-fluorofenoxi)-2,3-di-hidrodiimidazo [1,5-a:1', 2'-c]quinazolina, p.f. 212-215°C, a partir da 5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-fluoro-2,3-di-hidrodiimidazo [1,5-a:1', 2'-c]quinazolina e do 2-fluorofenol e DMF. (Composto 45).

Exemplo 12

5-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-di-hidro-12-
-morfolinodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina

Uma solução de 5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-12-fluoro-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a: 1', 2'-c]quinazolina (0,25 g, 0,7 mmole) numa mistura de morfina (10 ml) e DMF (15 ml) foi aquecida a 120°C durante 6 h. Depois, o solvente foi evaporado e o residuo sólido foi triturado com 10 ml de água, filtrado e seco para dar o composto do título como cristais pálidos, p.f. 217-



-220°C. Rendimento 0,16 g (57%). (Composto 46).

Exemplo 13

5-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidro-12-
-dimetilaminodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]quinazolina

Foi borbulhada, dimetilamina, através de uma suspensão agitada de 5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-12-fluoro-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1',2'-c]quinazolina (1,0 g, 3 mmoles) em DMF seca (25 ml) durante 5 min., à temperatura ambiente. Novamente após 2 h, foi passada dimetilamina através da mistura reaccional durante 5 min. e a agitação continuou durante uma hora mais. A solução resultante foi evaporada in vacuo e o residuo foi tratado com 4 ml de NaOH 1 M e 20 ml de água. O material insolúvel foi filtrado, lavado no filtro até que a água de lavagem já não estivesse básica, e seco. A recristalização a partir de álcool isopropílico deu o composto do título como cristais amarelo pálidos, p.f. 148-150°C. Rendimento 0,50 g (47%). (Composto 47).

Exemplo 14

5-Cloro-10-fluoro-2,3-di-hidroimidazo[1,2-c]quinazolina

Uma mistura agitada de 10-fluoro-2,3,5,6-tetra-hidro-5-oxoimidazo[1,2-c]quinazolina (1,45 g, 7 mmoles), tripropilamina (5,4 ml, 7 mmoles) e oxiclureto fosforoso (2,7 ml) foi aquecida a 140°C durante 45 min. A solução quente foi então deitada, com vigorosa agitação, em 200 ml de gelo triturado e água, e agitada até ser obtida uma pasta homogênea. A mistura foi filtrada e o filtrado ácido foi neutralizado com amoníaco líquido a 25% e o precipitado resultante foi filtrado e seco para dar o composto do título como cristais castanho-amarelado, p.f. 281-285°C. Rendimento 1,2 g (76%).

Da mesma forma, foi preparada a 2,5-dicloro-10-fluoroimidazo[1,2-c]quinazolina a partir da 10-fluoro-2,3,5,6-tetra-hidro-2,5-dioxoimidazo[1,2-c]quinazolina.



Exemplo 15

2,3-di-hidro-5-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)di-
imidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina

Foi adicionado anidrido trifluoroacético (TFAA, 2 g) a uma suspensão agitada de oxima de 2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina-5-carboxamida (2,5 g, 9 mmoles). Foram adicionadas duas porções de 1 g, adicionais, de TFAA, com intervalos de 3 h e a agitação continuou durante a noite. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado numa coluna de sílica utilizando acetato de etilo, como eluente. O composto do título foi obtido como cristais pálidos, p.f. 220-224°C. (Composto 48).

Exemplo 16

Oxima de 2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina-
-5-carboxamida

Uma mistura de 5-ciano-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina (3 g, 13 mmoles), cloridrato de hidroxilamina (1,4 g, 20 mmoles), carbonato de potássio (3,4 g, 25 mmoles), água (2 ml) e etanol (40 ml) foi agitada a 80°C durante 3 h e depois arrefecida a 0°C e filtrada. O bolo filtrado foi lavado com 30 ml de água e seco, dando 2,7 g (78%) do composto do título, p.f. 202-212°C.

Exemplo 17

5-Ciano-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina

Uma mistura de 2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina-5-carboxamida (1 g, 4 mmoles) (preparada pelos processos padrão a partir do éster de etilo do ácido carboxílico correspondente, Composto 3) e pentacloreto fosforoso (0,9 g, 4,1 mmoles) em oxicloreto fosforoso (10 ml) foi agitada a refluxo durante 1 h e depois evaporada à secura. O resíduo foi dividido entre 15 ml de água e 25 ml de diclorometano. A fase orgânica foi extraída com 4 x 25 ml de ácido acético a 10%. As fases aquosas combinadas foram ajustadas a um pH próximo de 11 e arrefecidas a 0°C. O precipitado que se formou foi filtrado e

77-425

14100510

-30-

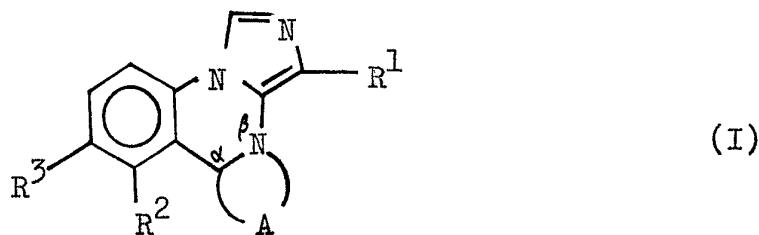


deu, dando o composto do título como cristais amarelos, p.f.
217-140°C (decomposição). Rendimento 0,53 g (57%). (Composto
49.)

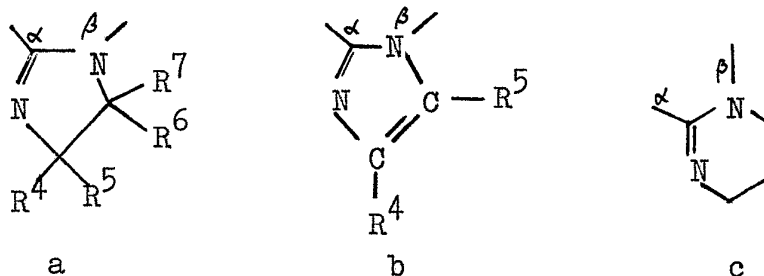


REIVINDICAÇÕES

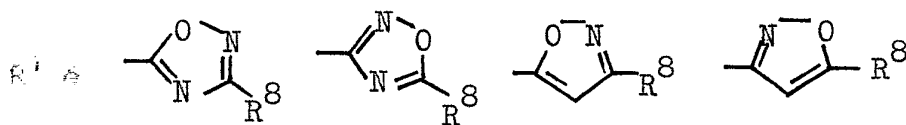
10. - Processo de preparação de compostos de imidazocuinazolina, tetracíclicos, tendo a fórmula I:



na qual A, conjuntamente com o átomo de carbono marcado com α e o átomo de azoto marcado com β , é um dos grupos



em que R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são, independentemente uns dos outros, hidrogénio, halogénios; alquilo- C_{1-6} , arilo ou aralquilo



ciano ou CO_2R^6 ,

em que R^6 é hidrogénio, alquilo- C_{1-6} ou cicloalquilo- C_{3-7} , trifluorometilo ou (alcoxi- C_{1-6})metilo,

R^2 e R^3 são, independentemente um do outro, hidrogénio, halogénios, OH, alquilo- C_{1-6} , alcenilo- C_{2-6} , alcínilo- C_{2-6} , trifluorometilo, alcoxi- C_{1-6} , dialquilaminoalcoxi, aralcoxi, arilalcoxi que podem estar substituídos com halogénios ou alcoxi, um grupo amino cíclico ou NR^9R^{10} , em que R^9 e R^{10} são, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo- C_{1-6} e dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

caracterizado por compreender os seguintes passos:

a) reação de um composto de fórmula II

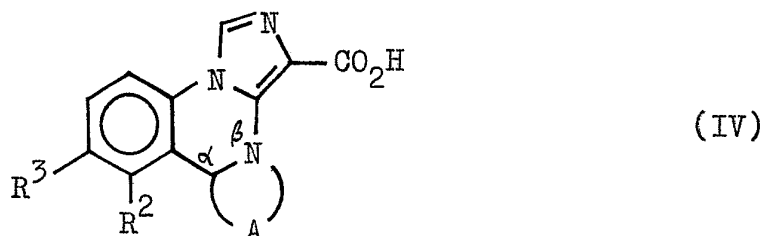


na qual A, R² e R³ são definidos como anteriormente e na qual Y é um grupo que se despede, com um composto tendo a fórmula III



na qual R¹ é definido como anteriormente, para formar um composto de invento, ou

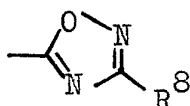
b) reação de um derivado reactivo de um composto tendo a fórmula geral IV



na qual A, R² e R³ são definidos como anteriormente, com um composto tendo a fórmula geral V

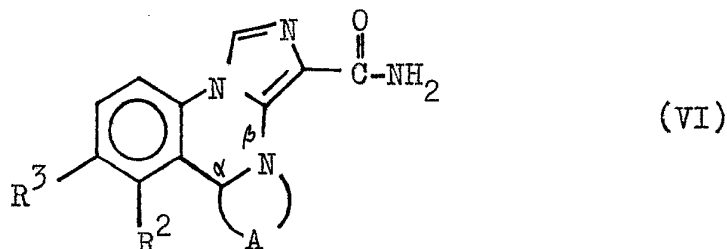


na qual R⁶ é definido como anteriormente, para formar um composto de fórmula geral I em que R¹ é



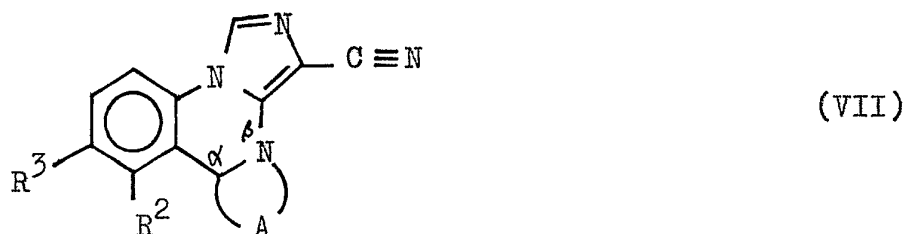
em que R^4 é como definido acima, ou

c) reacção de um composto da fórmula geral VI

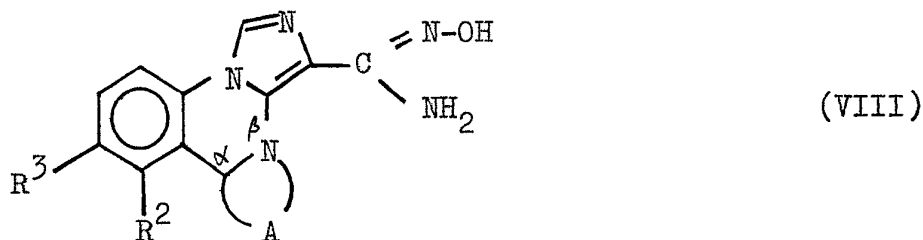


na qual -A-, R^2 e R^3 têm os significados mencionados anteriormente, com um agente desidratante, para formar um composto da fórmula I, na qual -A-, R^2 e R^3 têm os significados mencionados anteriormente e, em que R^1 é ciano, ou

d) reacção de um composto da fórmula VII



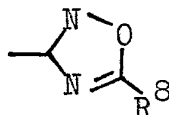
na qual -A-, R^2 e R^3 têm os significados mencionados anteriormente, com NH_2OH , para formar um composto da fórmula VIII



na qual -A-, R^2 e R^3 têm os significados mencionados anteriormente, e reacção do composto de fórmula VIII com R^5-CCCl ou com $(R^5CO)_2O$, em que R^5 é como definido anteriormente, para

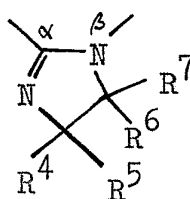


formar um composto de fórmula geral I, em que R^1 é

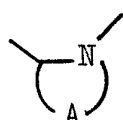


em que R^2 é definido como anteriormente, ou

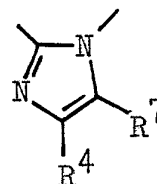
h) reacção de um composto de fórmula I na qual R^1 , R^2 e R^3 são definidos como anteriormente e -A-, conjuntamente com o átomo de carbono marcado com α e o átomo de azoto marcado com β , é



na qual R^5 e R^6 são átomos de hidrogénio vicinais, com um agente oxidante, para formar um composto da fórmula geral I na qual



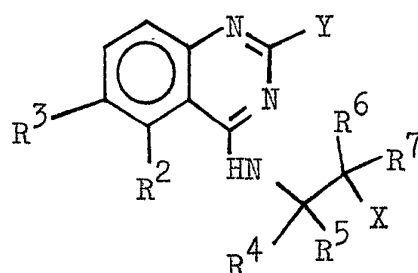
é



em que R^4 e R^7 são definidos como anteriormente, ou

i) reacção de um composto da fórmula geral I, na qual -A-, R^1 e R^3 são definidos como anteriormente e R^2 é halogénico, com um álcool, um fenói ou uma amina, para formar um composto de fórmula I, na qual R^2 é um grupo alcoxi- C_1-C_6 , ariloxi, arilalcoxi, cicloalcoxi ou amina que podem estar todos substituídos, ou

g) reacção de um composto de fórmula IX

(IX)

na qual Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são definidos como anteriormente, e X é um grupo que se despede, por exemplo halogêneo, com um composto de fórmula III, para formar um composto de fórmula I.

18. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser a 5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]-quinazolina.

19. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser a 12-cloro-5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina.

20. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser a 12-bromo-5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina.

21. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser a 12-bromo-5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina.

22. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser a 5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-11-fluoro-2,3-di-hidrodiimidazo[1,5-a:1', 2'-c]quinazolina.

23. - Processo de preparação de uma composição farmacêutica adequada para utilização no tratamento de uma perturbação do sistema nervoso central, caracterizado por compreender a associação de uma quantidade de um composto de acordo com a

71 469

Intipitio

-36-

reivindicação 1, eficaz no alívio de uma tal perturbação, com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

68. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por a composição farmacêutica estar na forma de uma unidade de dosagem oral, contendo 0,1-100 mg do composto ativo.

Lista, -7. 31. 1995

Por A/S FERROSAN

- O AGENTE OFICIAL -

