

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 152367 B



(21) Patentansøgning nr.: 4270/73

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 487/04

(22) Indleveringsdag: 03 aug 1973

(41) Alm. tilgængelig: 23 mar 1974

(44) Fremlagt: 22 feb 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 22 sep 1972 US 291450

(71) Ansøger: *BRISTOL-MYERS COMPANY; 345 Park Avenue; New York; N.Y. 10022, US

(72) Opfinder: Warren Neil *Beverung Jr.; US, Richard Anthony *Partyka; US

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af imidazo- eller pyrimido-(2,1-b)quinazolin-2-oner eller salte deraf**

(56) Fremdragne publikationer

NO freml.skrift nr. 129745

DE off.g.skrift nr. 2025248

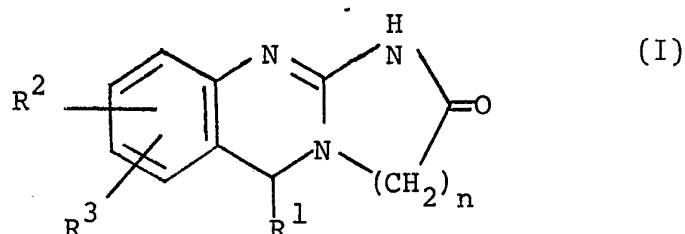
Andre publikationer. *Experienta* 27, 1971, p. 875

J. Med. Chem. 15, (7), 1972, pp 727-731

DK 152367 B

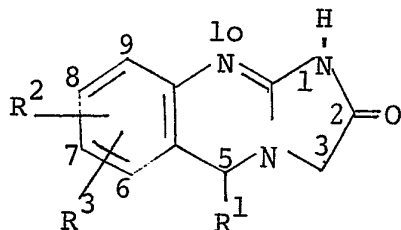
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte imidazo- eller pyrimido[2,1-b]quinoxalin-2-oner eller salte deraf, der er værdifulde som hypotensive midler og midler, som kan forhindre aggregering af blodplader.

De omhandlede forbindelser har formlen:

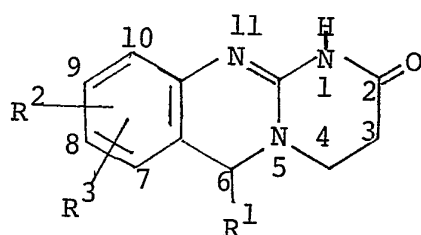


hvor R^1 betegner H, phenyl eller (C_{1-6}) alkyl, R^2 og R^3 er ens eller forskellige og betegner hydrogen, chlor, brom, fluor (C_{1-6}) alkyl, hydroxy, nitro, amino, (C_{1-6}) alkoxy eller phenyl, eller betegner tilsammen methylenedioxy, og n betegner 1 eller 2, eller farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte heraf.

Nærmere betegnet er de omhandlede forbindelser 1H-2,3,4,5-tetrahydroimidazo-[2,1-b]-quinazolin-2-oner med formlen:



eller 1,2,3,4,5,6-hexahydropyrimido-[2,1-b]-quinazolin-2-oner med formlen:



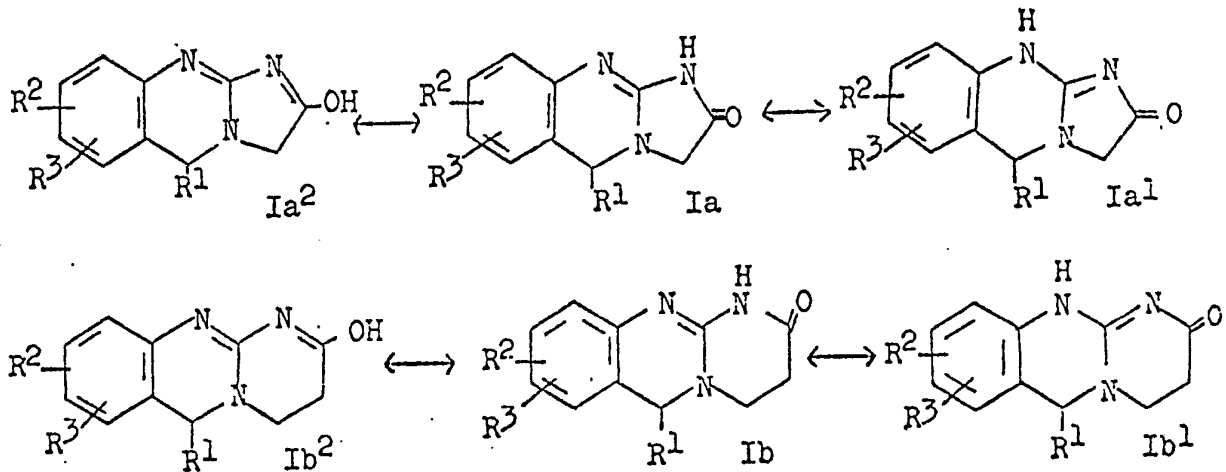
hvor R^1 betegner H, phenyl eller (C_{1-6}) alkyl, R^2 og R^3 er ens eller forskellige og betegner hydrogen, chlor, brom, fluor, (C_{1-6}) alkyl, hydroxy, nitro, amino, (C_{1-6}) alkoxy eller phenyl, eller R^2 og R^3 betegner sammen methyldioxy, eller et farmaceutisk anvendeligt syre-additionssalt af disse forbindelser.

De omhandlede forbindelser har uventet vist sig generelt at besidde anti-blodpladeaggregerende virkning og er derfor nyttige ved forebyggelse af intravaskulære tromboser, forebyggelse af coronartrombose, forebyggelse af kortvarige ischemia-episoder, forebyggelse af blodpladetrombose ved anvendelse af prostetiske anordninger (kunstige hjerteventiler, osv.). De omhandlede forbindelser er endvidere nyttige ved behandling af mild til alvorlig hypertension.

Der kendes andre imidazo- og pyrimido[2,1-b]quinazolin-derivater med anti-hypertensive egenskaber, jfr. norsk fremlæggeskrift nr. 129.745, tysk offentliggørelseskrift nr. 2.025.248, *Experienta* 27, 1971, p. 875 og *I. Med. Che.* 15(7), 1972 pp. 727-731, men for ingen af disse kendte forbindelser er en anti-blodpladeaggregerende virkning kendt. Denne sidstnævnte virkning formodes at hænge sammen med carbonyl-

gruppen i 2-stillingen, som kun findes hos de ifølge opfindelsen fremstillede derivater.

I den foreliggende beskrivelse betegnes de omhandlede forbindelser med formlerne Ia og Ib. Forbindelserne Ia og Ib kan imidlertid eksistere i flere mulige tautomere former, f.eks.:

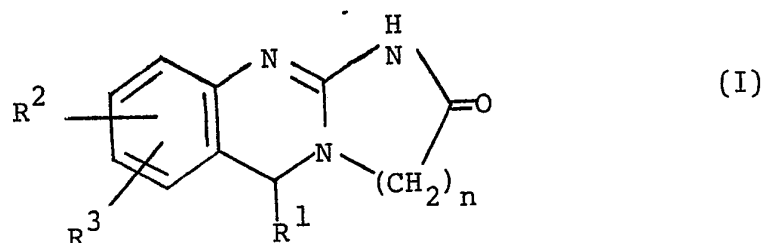


Fremstillingen af alle de tautomere former anses for at falde inden for rammerne af den foreliggende opfindelse, og alle disse former anses for at være omfattet, når forbindelserne betegnes med formlerne Ia og Ib.

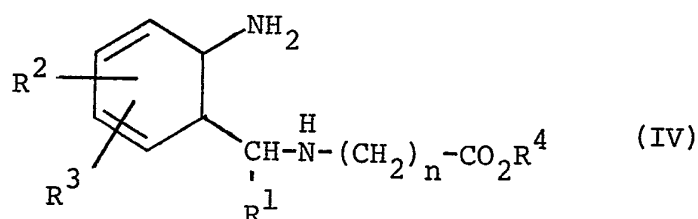
De ikke-toxiske salte, som er farmaceutisk anvendelige, omfatter hydrochloriderne, hydrobromiderne, hydroiodiderne, (lavere)alkylsulfater, (lavere)alkyl- og arylsulfonater, fosfater, sulfater, maleater, fumarater, succinater, tartrater, citrater og andre af fagfolk almindeligt anvendte salte.

Saltene, fremkommet ved variation af den anvendte syre, har i visse tilfælde særlige fordele på grund af forøget stabilitet, forøget opløselighed, sænket opløselighed, let omkrystallisation, mangel på uønsket smag, osv., men disse fordele er alle af underordnet art i forhold til den vigtigste fysiologiske virkning af den fri base, hvilken virkning er uafhængig af arten af den syre, som anvendes ved fremstillingen af saltet.

Ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstilles således en forbindelse med formlen:



hvor R^1 betegner H, phenyl eller (C_{1-6}) alkyl, R^2 og R^3 er ens eller forskellige og betegner hydrogen, chlor, brom, fluor, (C_{1-6}) alkyl, hydroxy, nitro, amino, (C_{1-6}) alkoxy eller phenyl, eller betegner til sammen methyldioxy, og n betegner 1 eller 2, eller farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte heraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man omsætter en forbindelse med formlen:

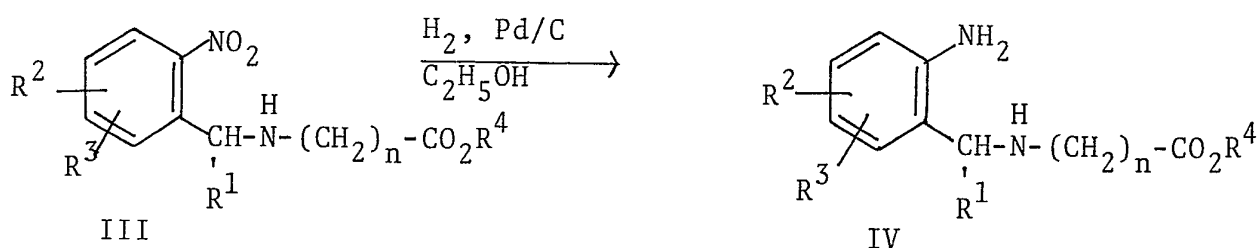


hvor R^1 , R^2 og R^3 , samt n er som defineret ovenfor, og R^4 betegner en (C_{1-6}) alkylgruppe, med cyanbromid, hvorefter man om ønsket, når R^2 og R^3 i en opnået forbindelse betegner hydrogen, halogenerer eller nitrerer denne forbindelse med halogener eller nitrogrupper til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvor R^2 og R^3 betegner chlor, brom, fluor eller nitro, hvorefter en opnået forbindelse om ønsket overføres i et salt heraf.

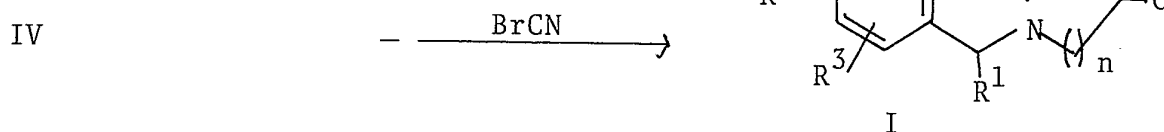
De fleste af forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan fremstilles som vist i skema I.

Skema I

Trin 1



Trin 2

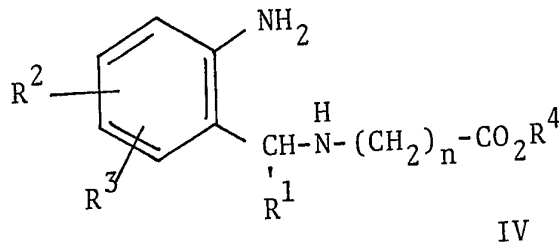


idet R^1 , R^2 og R^3 , samt n er som defineret ovenfor, og R^4 betegner (lavere)alkyl.

I andre tilfælde, i særdeleshed når R^2 eller R^3 betegner brom eller NO_2 , kan det være ønskværdigt at bromere eller nitrere efter fremstilling af forbindelsen I (se eksemplerne).

Et foretrukket udførelseseksempel på fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse består i, at man i rækkefølge udfører følgende trin:

1) i et organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis i en (lavere)alkanol, såsom ethanol, n-propanol, isopropanol eller lignende, reducerer 1 mol af forbindelsen III, fortrinsvis med en katalysator indeholdende ædelt metal, i særdeleshed 5% palladium-på-carbon, under tilstedeværelse af hydrogen under overtryk, indtil 3 mol hydrogen er absorberet til dannelsen af en forbindelse med formlen:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , samt n er som defineret ovenfor, og at man

2) behandler et mol af forbindelsen IV med mindst et mol cyanbromid, men fortrinsvis ca. 1,0 til ca. 2,0 mol, og helst ca. 1,0 til ca. 1,1 mol i en (lavere)alkanol, fortrinsvis ethanol, n-propanol, isopropanol, med eller uden tilstedeværelse af noget vand, ved hjælp af varme, fortrinsvis ca. ved tilbagesvalingstemperaturen, til fremstilling af forbindelsen I.

De farmaceutisk anvendelige, ikke-toxiske salte af forbindelserne med formlen I kan let fremstilles ved tilsætning af støkiometriske (eller større) mængder af den ønskede syre til en opløsning af forbindelsen I. Da forbindelsen I kun har én stærkt basisk gruppe, danner forbindelsen kun monosalte, f.eks. monohydrochlorid.

I den foreliggende beskrivelse betegner udtrykket "(lavere)alkyl" både ligekædede og forgrenede mættede alifatiske grupper med 1-6 carbonatomer. Betegnelsen "(lavere)alkanol" eller "(lavere)alkoxy" skal opfattes på samme måde og betegner således en alkohol eller en alkoxygruppe med 1-6 carbonatomer.

Farmakologisk afprøvning har vist, at de omhandlede forbindelser har hypotensiv aktivitet.

Blodtrykket hos ubedøvede rotter og hunde målt direkte ved hjælp af en transducer fastgjort i en intraarteriel kanyle og hos bedøvede hunde ved hjælp af et kviksølvmanometer, fastgjort på en carotid kanyle.

De omhandlede forbindelser afprøvedes som hydrochloridsaltene ved ovennævnte fremgangsmåde på genetisk hypertensive rotter i doser på 50 mg/kg under oral administrering.

På det foreliggende grundlag tyder det på, at forbindelserne ikke fungerer på samme måde som 2-(2,6-dichloranilino)-2-imidazolinhydrochlorid ("CATAPRES"). Forbindelsernes aktivitet kan sandsynligvis ikke henføres til en α -adrenergisk blokade eller til en ganglieblokerende virkning.

Ved behandling af hypertension hos dyr, herunder mennesker, administreres de omhandlede forbindelser oralt og/eller parenteralt i overensstemmelse med normale fremgangsmåder til administrering af hypotensive midler, i en mængde fra ca. 0,5 mg/kg/dosering til 30 mg/kg/dosering, afhængig af administreringsvejen og den særlige omhandlede forbindelse. Det foretrukne doseringsniveau for de omhandlede forbindelser ligger i intervallet fra ca. 1,0 til 15,0 mg/kg/dosis to til fire gange om dagen.

Farmakologisk afprøvning har også indikeret, at de omhandlede forbindelser har aktivitet mod sammenklumpning af blodplader.

Den af Born (1) udviklede og af Mustard et al. (2) modificerede fremgangsmåde til måling af blodpladesammenklumpning anvendtes til vurdering af aktiviteten in vitro for forskellige forbindelser med hensyn til inhibering af adenosindifosfat (ADP) og kollagenfremkaldt sammenklumpning af blodplader. Et plasma indeholdende mange blodplader fraskiltes ved centrifugering fra citreret (3,8%) kaninblod. Til frembringelse af sammenklumpningen anvendtes ADP i en slutkoncentration på 0,5 mcg/ml eller 0,05 ml kollagensuspension fremstillet i overensstemmelse med den af Evans et al. (3) beskrevne fremgangsmåde. De forskellige forbindelser, som afprøvedes, opløstes i dimethylsulfoxid (DMSO) således, at 5 ml tilsætning til plasmaet indeholdende mange blodplader ville bevirke den ønskede forsøgskoncentration. Der udførtes kontrolprøver på bæremidiet, og disse sammenlignedes med sammenklumpningen, som fremkaldtes i plasma indeholdende mange blodlegemer samt forskellige koncentrationer af forsøgsforbindelserne. Der optegnedes kurver for reaktionen i forhold til dosen, og den effektive koncentration (EC50) beregnedes.

(1) Born, G.V.R. J. Physiol., London, 162, 67P (1962).

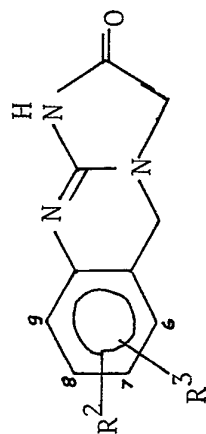
(2) Mustard, J.F., Hegardt, B. Rowse, H.C. og MacMillan, R.L.,

J. Lab. Clin. Med. 64, 548 (1964).

(3) Evans, G., Marian, M.C., Packham, M.A., Nishizawa, E.E., Mustard, J.F. and Murphy, E.A., J. Exp. Med., 128, 877 (1968).

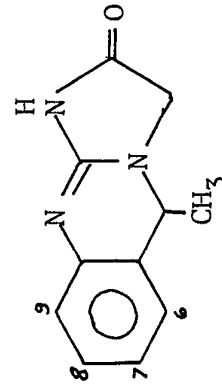
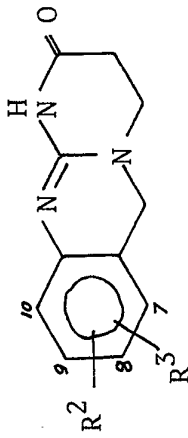
Tabel I viser den hypotensive aktivitet, samt aktiviteten mod blodpladesammenklumpning for visse af de foretrukne forbindelser, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse.

Tabel I



Forbindelse nr.	R-stilling			Blodtryk % ændring hos rotter P.O. 50 mg/kg	In vitro		In vivo/In vitro *	
	6	7	8		EC ₅₀ (mg/ml)	Kollagen ADP	Kaniner I.P. ED ₅₀ (mg/kg)	Hunde P.O. 5 mg/kg ADP % inhibering
1	H	H	H	-36±6	6	2	>72	
2	Cl	H	H	-37±8	1	0,02	2	
3	H	Cl	H	-4±5	0,5	0,2	>10	
4	H	H	Cl	-14	6	1,5	18	
5	H	H	H	-10±1	7	0,3	6	
6	H	Br	H	-8±3	0,4	0,2	5	
7	H	H	F	-27±3	6	2	>10	
8	H	NO ₂	H	5±2	2	0,2	>10	
9	H	NH ₂	H	-10±14	50	6		
10	CH ₃	H	H	-37±8	0,5	0,1	0,6	76
11	H	CH ₃	H		2	0,3	>10	
12	H	H	H	-22±10	4	3	>10	
13	OME	H	H	-20±14	0,5	0,2	4	19
14	H	OME	H	-19±4	1	0,2	4	17
15	H	H	H	-16±3	NA	NA		
16	OME	OME	H	+26	0,4		0,7	
17	H	OME	OME		5		4	0
18	H	O	O	-25±12	0,7	0,07	>50	

Tabel I (fortsat)



Forbindelse nr.	R-stilling			Blodtryk % ændring hos rotter P.O. 50 mg/kg	In vitro		In vivo/In vitro *	
	7	8	9		EC ₅₀ (mg/mL)	ADP ↓ Collagen	Kaniner I.P. ED 50 (mg/kg)	Hunde P.O. 5 mg/kg ADP % inhibering
19	H	H	H	-32+4	25	4		
20	Cl	H	H	-12+1	6	0,7	8	
21	H	Br	H	toxisk	3	1,5	9	
22	CH ₃	H	H	-26+9	3	0,3	>10	
23	H	CH ₃	H	-7+2	16	2		
24	H	H	H	-19	NA	NA		
25	OME	H	H	-5+3	2	0,4	8	
26	H	OME	H	-19+6	6	1,5	>10	
27	H	H	OME	+1+4	NA	NA		
28	H	OME	OME	+7+2	NA	32		
29	R-stilling			-28			7	35
	6	7	8					
	H	H	H					
			9					

+ betegner en forøgelse i blodtryk

- betegner en sænkning i blodtryk.

× In vivo/in vitro-afprøvning:

Før prøven doseres til dyrene udtages blodprøver. Blodet centrifugeres til opnåelse af et plasma indeholdende mange blodplader. Sammenklumpningen af dette plasma frembringes med ADP eller kollagen. Dette er kontrolprøven.

Derpå doseres dyrene (oralt eller parenteralt) forbindelserne, som skal afprøves. Afhængig af administreringsvejen lader man en eller to timer gå efter doseringen. Blod udtages, og samme fremgangsmåde anvendes ved kontrol af ubehandlede dyr.

Den påkrævede dosis til frembringelse af 50% inhibering for sammenklumpningen bestemmes af de data med hensyn til dosis og reaktion, der opnås på denne vis.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler. Smeltepunkterne er ukorrigerede. Temperaturerne er udtrykt i °C og trykkene i mm kviksølv.

Eksempel 1

Fremstilling af N-(o-nitrobenzyl)ethylglycin

En suspension af 55,9 g ($4,0 \times 10^{-1}$ mol) ethylglycinhydrochlorid i 300 ml absolut ethylalkohol tilsattes langsomt (ca. 5 minutter) under en nitrogenatmosfære en opløsning af 70 ml ($5,0 \times 10^{-1}$ mol) triethylamin i 200 ml absolut ethylalkohol. Blandingen opvarmedes til tilbagesvaling, og der tilsattes i løbet af et tidsrum på 1 1/2 time en opløsning af 17,2 g ($1,0 \times 10^{-1}$ mol) o-nitrobenzylchlorid i 200 ml absolut ethylalkohol. Efter afslutning af omsætningen lod man blandingen tilbagesvale i 18 timer, hvorpå den afkøledes til stuetemperatur, og opløsningsmidlet fjernedes i vakuum. Den faste remanens tilsattes 500 ml vand og tilstrækkelig 10% saltsyre til at danne en sur opløsning med pH-værdien ca. 3. Den sure opløsning udvaskedes med methylenchlorid (2 x 150 ml), neutraliseredes (pH-værdien ca. 7) ved tilsætning af mættet natriumhydrogencarbonat, og den uopløselige olie ekstraheredes med methylenchlorid (2 x 150 ml). Methylenchloridekstrakterne forenedes, udvaskedes med vand (250 ml), tørredes (K_2CO_3), og fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum tilvejebragte en gul olie. På grund af oliens ustabilitet ved destillation anvendtes forbindelsen som sådan ved den efterfølgende omsætning.

Eksempel 2Fremstilling af N-(o-aminobenzyl)ethylglycin

En opløsning af 13,0 g ($5,46 \times 10^{-2}$ mol) N-(o-nitrobenzyl)ethylglycin i 200 ml absolut ethylalkohol tilsattes langsomt 0,76 g (5 vægtprocent) 10% Pd/C-katalysator, og blandingen anbragtes i et Paar-hydrogeneringsapparat. Blandingen omrystedes, indtil den teoretiske hydrogenmængde ($16,4 \times 10^{-2}$ mol) var blevet absorberet, fjernedes derpå fra Paar-apparatet, og blandingen filtreredes med sugning. Katalysatoren udvaskedes med ethylalkohol, og opløsningsmidlet fjernedes i vakuum, hvorved tilvejebragtes en gul olie. Oliens rensning bevirkedes ved destillation, hvorved tilvejebragtes 8,8 g (77% udbytte) farveløs olie med kogepunktet $124-126^{\circ}\text{C}$ (0,03 mm).

Analyse beregnet for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 63,44; H, 7,74; N, 13,45.

Fundet: C, 63,57; H, 7,89; N, 13,57.

Eksempel 3Fremstilling af 1-H-2,3,4,5-tetrahydroimidazo- $\bar{2}$,1-b $\bar{7}$ -quinazolin-2-on(1)

En opløsning af 6,24 g ($3,0 \times 10^{-2}$ mol) N-(o-aminobenzyl)ethylglycinat i 150 ml 95% ethylalkohol tilsattes ved stuetemperatur en opløsning af 3,19 g ($3,0 \times 10^{-2}$ mol) cyanbromid i 30 ml 95% ethylalkohol. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 15 minutter, opvarmedes til tilbagesvaling i 18 timer, afkøledes til stuetemperatur, hvorpå opløsningsmidlet fjernedes i vakuum. Til den fremkomne, halvfast masse sættes 200 ml vand, og der blev gjort basisk (pH-værdien 10) ved til sætning af en mættet natriumhydrogencarbonatopløsning. Efter 1/2 times omrøring ved stuetemperatur blev bundfaldet frafiltreret, udvasket med vand, tørret under højt vakuum/ P_2O_5 , hvorved tilvejebragtes 3,33 g (65% udbytte) farveløst pulver med smeltepunkt $>285^{\circ}\text{C}$. Rensning kunne bevirkes ved omkrystallisation fra varm dimethylformamid eller ved dannelse af hydrochloridsaltet ved anvendelse af acetonitril blandet med ether som opløsningsmiddel.

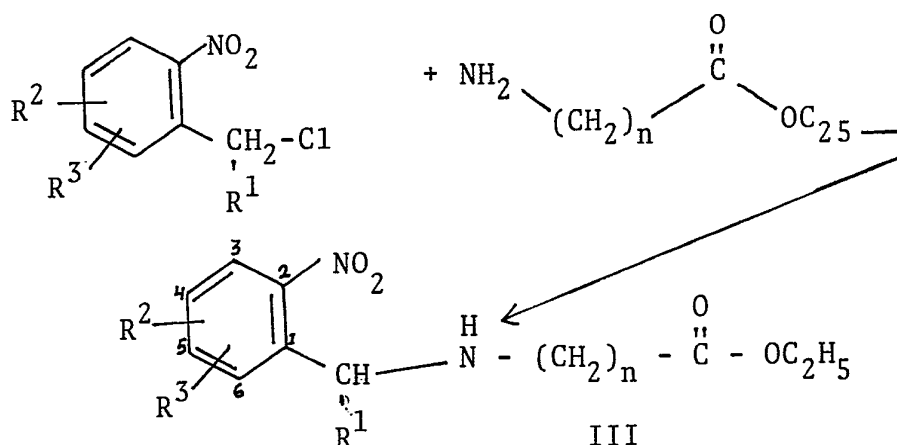
1-H-2,3,4,5-tetrahydroimidazo- $\bar{2}$,1-b $\bar{7}$ -quinazolin-2-on hydrochlorid, smeltepunkt $259-263^{\circ}$ under dekomponering.

Analyse beregnet for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}$:

C, 53,70; H, 4,51; N, 18,79; Cl, 15,85.

Fundet:

C, 53,57; H, 4,79; N, 18,93; Cl, 15,77.

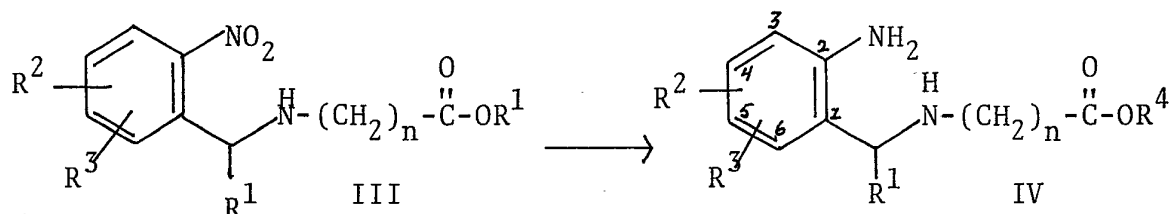
Eksempel 4Fremstilling af substituerede N-(o-nitrobenzyl)-ethylglycinater

Ved at substituere det i fremgangsmåden fra eksempel 1 anvendte o-nitrobenzylchlorid med en ækvimolær mængde af en passende R^1 , R^2 , R^3 substitueret o-nitrobenzylchlorid fremstilles forbindelserne med formelen III, hvori n , R^1 , R^2 og R^3 er som anført.

<u>Forbindelse nr.</u>	<u>R^1</u>	<u>R^2</u>	<u>R^3</u>	<u>n</u>
2A	H	H	6-Cl	1
3A	H	H	5-Cl	1
4A	H	H	4-Cl	1
5A	H	H	3-Cl	1
7A	H	H	4-F	1
10A	H	H	6-CH ₃	1
11A	H	H	5-CH ₃	1
12A	H	H	3-CH ₃	1
13A	H	H	6-OCH ₃	1
14A	H	H	5-OCH ₃	1
15A	H	H	3-OCH ₃	1
16A	H	5-OCH ₃	6-OCH ₃	1
17A	H	4-OCH ₃	5-OCH ₃	1
18A	H	R^2 og R^3 er methylenedioxy		1
19A	H	H	H	2
20A	H	H	6-Cl	2
22A	H	H	6-CH ₃	2
23A	H	H	5-CH ₃	2
24A	H	H	3-CH ₃	2
25A	H	H	6-OCH ₃	2
26A	H	H	5-OCH ₃	2
27AA	H	H	3-OCH ₃	2

Forbindelse nr.	R ¹	R ²	R ³	n
28A	H	4-OCH ₃	5-OCH ₃	2
29A	CH ₃	H	H	1
30A	CH ₃	H	H	2

Eksempel 5



Ved at substituere det i fremgangsmåden fra eksempel 2 anvendte N-(o-nitrobenzyl)ethylglycin med en ækvimolær mængde af den passende R¹, R², R³ substituerede forbindelse med formelen III frembringes forbindelserne med formelen IV:

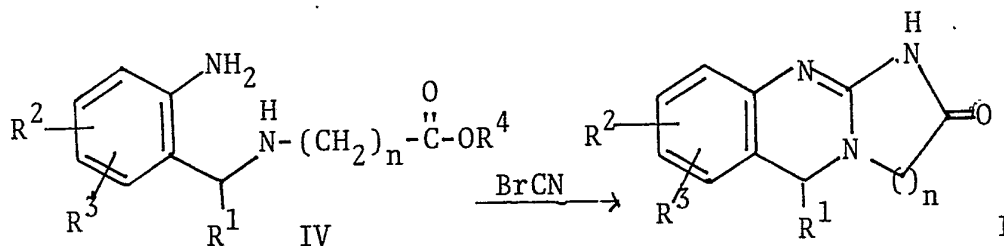
Forbindelse nr.	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	kogepunkt (mm)	% udbytte
2B	1	H	H	6-Cl	Et	xx smeltepunkt 185-186°C som 2, HCl	x 80% råprodukt
3B	1	H	H	5-Cl	Et	xx	x
4B	1	H	H	4-Cl	Et	xx	x
5B	1	H	H	3-Cl	Et	xx	xx
7B	1	H	H	4-F	Et	138°C(0,35)	x 63 (råprodukt)
10B	1	H	H	6-CH ₃	Et	170°C(0,3)	
11B	1	H	H	5-CH ₃	Et	129-133°C(0,1)	
13B	1	H	H	6-OCH ₃	Et	xx	
14B	1	H	H	5-OCH ₃	Et	162-164°C(0,3)	98 (råprodukt)
15B	1	H	H	3-OCH ₃	Et	xx	
16B	1	H	5-OCH ₃	5-OCH ₃	Et	xx	
17B	1	H	4-OCH ₃	6-OCH ₃	Et	x smeltepunkt 202-203°C	93 (råprodukt)
18B	1	H	R ² og R ³ er methyendioxy		Et	xx	99 (råprodukt)
19B	2	H	H	H	Et	smeltepunkt 178-180°C som HCl	52
20B	2	H	H	6-Cl	Et	smeltepunkt 191-193°C som 2HCl	x

Forbindelse nr.	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	kogepunkt (mm)	% udbytte
22B	2	H	H	6-CH ₃	Et	smeltepunkt 204-206°C som 2·HCl	
23B	2	H	H	5-CH ₃	Me	126-129°C (0,06)	
24B	2	H	H	3-CH ₃	Me	136°C(0,07)	
25B	2	H	H	6-OCH ₃	Me	xx	
26B	2	H	H	5-OCH ₃	Me	xx	
27B	2	H	H	3-OCH ₃	Me	xx	
28B	2	H	4-OCH ₃	5-OCH ₃	Me	xx	
29B	1	CH ₃	H	H	Et	xx	
30B	2	CH ₃	H	H	Me	xx	

* Disse reduktioner udførtes under tilstedeværelse af to ækvivalenter saltsyre.

xx Forbindelserne kunne ikke destilleres: anvendtes som råprodukt ved de efterfølgende omsætninger.

Eksempel 6



Ved at erstatte det i fremgangsmåden fra eksempel 3 anvendte N-(o-aminobenzyl)ethylglycinat med en ækvimolær mængde af den i eksempel 5 beskrevne forbindelse med formlen IV frembragtes de nedenfor anførte forbindelser med formlen I:

Forbindelse nr.	n	R ¹	R ²	R ³	smeltepunkt (HCl)°C
2	1	H	H	6-Cl	245° m./dekomponering
3	1	H	H	7-Cl	>250° x
4	1	H	H	8-Cl	251-53° m./dekomp.
5	1	H	H	9-Cl	261-64° m./dekomp.
7	1	H	H	8-F	280° m./dekomp.
10	1	H	H	6-CH ₃	>250°
11	1	H	H	7-CH ₃	265-70°
12	1	H	H	9-CH ₃	>280°

<u>Forbindelse nr.</u>	<u>n</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>smeltepunkt (HCl)^oC</u>
13	1	H	H	6-OCH ₃	288-290 ^o
14	1	H	H	7-OCH ₃	267-70 ^o m./dekomp.
15	1	H	H	9-OCH ₃	262-264 ^o
16	1	H	6-OCH ₃	7-OCH ₃	263-65 ^o x
17	1	H	8-OCH ₃	7-OCH ₃	227-28 m./dekomp. x
18	1	H	R ² og R ³ er 7,8-methylenedioxy		>250 ^o x
19	2	H	H	H	260-64 ^o x
20	2	H	H	7-Cl	>280 ^o x
22	2	H	H	7-CH ₃	>280 ^o x
23	2	H	H	8-CH ₃	269-72 ^o (fri base) x
24	2	H	H	10-CH ₃	192-95 ^o (fri base) x
25	2	H	H	7-OCH ₃	274-81 ^o dekomp. x
26	2	H	H	8-OCH ₃	254-56 ^o x
27	2	H	H	10-OCH ₃	272-74 ^o x
28	2	H	9-OCH ₃	8-OCH ₃	269-73 ^o x
29	1	CH ₃	H	H	266-67 ^o x
30	2	CH ₃	H	H	>275 ^o x

Analyser

Forbindelse nr.

2. Analyse beregnet for C₁₀H₈ClN₃O·HCl:

C, 46,53; H, 3,51; N, 16,28; Cl, 27,47.

Fundet: C, 46,60; H, 3,69; N, 16,14; Cl, 27,32.
3. Analyse beregnet for C₁₀H₈ClN₃O:

C, 54,19; H, 3,64; N, 18,96; Cl, 16,00.

Fundet: C, 54,35; H, 3,73; N, 19,19; Cl, 15,87.
4. Analyse beregnet for C₁₀H₈ClN₃O·HCl·1/2H₂O:

C, 44,96; H, 3,77; N, 15,73; Cl, 26,54.

Fundet: C, 45,07; H, 3,99; N, 15,82; Cl, 25,90.
5. Analyse beregnet for C₁₀H₈ClN₃O:

C, 54,19; H, 3,64; N, 18,96; Cl, 16,00.

Fundet: C, 54,35; H, 3,87; N, 19,22; Cl, 16,18.
7. Analyse beregnet for C₁₀H₈FN₃O·HCl:

C, 49,70; H, 3,75; N, 17,39.

Fundet: C, 50,07; H, 3,86; N, 17,96.
- 10: Analyse beregnet for C₁₁H₁₁N₃O·HCl·0,5H₂O:

C, 52,91; H, 5,25; N, 16,83; Cl, 14,20

Fundet: C, 53,20; H, 5,28; N, 17,00; Cl, 14,28.

11. Analyse beregnet for $C_{11}H_{11}N_3O \cdot H_2O$:
 C, 51,66; H, 5,52; N, 16,43; Cl, 13,86.
 Fundet: C, 52,07; H, 5,74; N, 16,57; Cl, 13,96.
12. Analyse beregnet for $C_{11}H_{11}N_3O \cdot HCl$:
 C, 55,59; H, 5,09; N, 17,68.
 Fundet: C, 55,59; H, 5,25; N, 17,87.
13. Analyse beregnet for $C_{11}H_{11}N_3O_2 \cdot HCl$:
 C, 52,08; H, 4,77; N, 16,56.
 Fundet: C, 51,54; H, 4,84; N, 16,69.
14. Analyse beregnet for $C_{11}H_{11}N_2O_2 \cdot HCl$:
 C, 52,08; H, 4,77; N, 16,56; Cl, 13,98.
 Fundet: C, 51,82; H, 4,92; N, 16,70; Cl, 14,22.
15. Analyse beregnet for $C_{11}H_{11}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$:
 C, 50,29; H, 4,99; N, 15,99.
 Fundet: C, 50,60; H, 4,99; N, 16,07.
16. Analyse beregnet for $C_{12}H_{13}N_3O_3 \cdot HCl$:
 C, 50,80; H, 4,97; N, 14,81.
 Fundet: C, 50,64; H, 5,12; N, 14,51.
17. Analyse beregnet for $C_{12}H_{13}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$:
 C, 49,23; H, 5,17; N, 14,36; Cl, 12,11.
 Fundet: C, 49,46; H, 4,92; N, 14,48; Cl, 12,28.
18. Analyse beregnet for $C_{11}H_9N_3O_3$:
 C, 57,14; H, 3,92; N, 18,17.
 Fundet: C, 57,13; H, 4,01; N, 18,48.
19. Analyse beregnet for $C_{11}H_{11}N_3O$:
 C, 65,67; H, 5,51; N, 20,88.
 Fundet: C, 65,61; H, 5,62; N, 20,70.
20. Analyse beregnet for $C_{11}H_{10}ClN_3O \cdot HCl$:
 C, 48,55; H, 4,08; N, 15,44.
 Fundet: C, 48,28; H, 4,37; N, 15,21.
22. Analyse beregnet for $C_{12}H_{13}N_3O \cdot HCl$:
 C, 57,26; H, 5,61; N, 16,69; Cl, 14,08.
 Fundet: C, 56,96; H, 5,66; N, 16,90; Cl, 14,15.
23. Analyse beregnet for $C_{12}H_{13}N_3O$:
 C, 66,95; H, 6,09; N, 19,52.
 Fundet: C, 67,09; H, 6,35; N, 19,40.
24. Analyse beregnet for $C_{12}H_{13}N_3O$:
 C, 66,95; H, 6,09; N, 19,52.
 Fundet: C, 66,87; H, 6,34; N, 19,85.
25. Analyse beregnet for $C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot 1/2H_2O$:
 C, 60,01; H, 5,46; N, 17,49.
 Fundet: C, 60,12; H, 5,74; N, 17,54.

26. Analyse beregnet for $C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$:
 C, 53,84; H, 5,27; N, 15,70.
 Fundet: C, 53,77; H, 5,47; N, 15,45.
27. Analyse beregnet for $C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$:
 C, 52,08; H, 5,46; N, 15,19.
 Fundet: C, 51,78; H, 5,13; N, 15,08.
28. Analyse beregnet for $C_{13}H_{15}N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$:
 C, 57,77; H, 5,97; N, 15,55.
 Fundet: C, 57,42; H, 6,02; N, 15,36.
29. Analyse beregnet for $C_{11}H_{11}N_3O$:
 C, 65,66; H, 5,51; N, 20,88.
 Fundet: C, 65,40; H, 5,56; N, 20,51.
30. Analyse beregnet for $C_{12}H_{13}N_3O$:
 C, 66,96; H, 6,09; N, 19,52.
 Fundet: C, 67,07; H, 6,36; N, 19,34.

IR-spektrene (infrarød) og NMR-spektrene (kernemagnetisk resonans) passede for alle forbindelser med strukturen.

Eksempel 7

Ethyl- β -(o-nitrobenzylamin)-propionat (se J.A.C.S., 80, 1168 (1958))

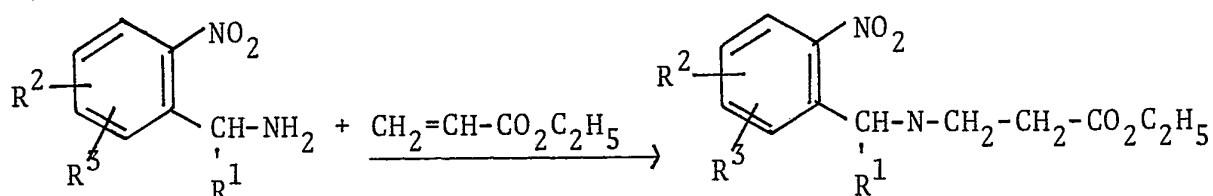
o-nitrobenzylaminhydrochlorid (20,4 g, 0,114 mol) opløstes i mindst muligt vand, og opløsningen blev gjort stærk basisk ved tilsætning af 10% natriumhydroxid. Den klare olie, som dannedes, ekstraheredes med to 120 ml portioner ether. Etheren tørredes med 10 g vandfri natriumsulfat, filtreredes og tørredes til slut over "Drierite" (varemærke). Den tørrede opløsning filtreredes og inddampedes, hvorved der blev en gul olie tilbage. Olien opløstes i 100 ml absolut ethanol, og der tilsattes 11,4 g (0,114 mol) nydestilleret ethylacrylat. Denne opløsning lod man henstå natten over, hvorpå opløsningsmidlet fjernedes ved destillation på dampbad. Den olieagtige remanens opløstes i 200 ml tør ether, hvorpå opløsningen afkøledes i is-bad og behandledes med tør hydrogenchlorid. Efter at udfældningen var ført til ende, frafiltreredes faststoffet, og det opløstes i 120 ml kogende absolut ethanol. Hydrochloridet omkrystalliseredes fra denne opløsning ved afkøling, og der tilvejebragtes herved 20,7 g aminopropionathydrochlorid med smeltepunktet $137,5-139,0^{\circ}$. Ved inddampning og afkøling af moderluden opnåedes yderligere 5 g med smeltepunktet $136,5-138,5^{\circ}$, og ved at gentage denne fremgangsmåde fik man 1,1 g med smeltepunktet $136-139^{\circ}$, hvorved det totale udbytte forøgedes til 26,8 g (81,4%). Prøven til analyse omkrystalliseredes flere gange fra absolut ethanol til opnåel-

se af et smeltepunkt på 138,5-139,0°.

Analyse beregnet for $C_{12}H_{17}O_4N_2Cl$: C, 49,91; H, 5,94; N, 9,70.

Fundet: C, 49,9; H, 5,94; N, 9,51.

Eksempel 8



Ved at erstatte den i fremgangsmåden fra eksempel 6 anvendte o-nitrobenzylamin med en ækvimolær mængde af den passende R^1 , R^2 , R^3 substituerede o-nitrobenzylamin frembringes forbindelserne med formlen III, hvori R^1 , R^2 , og R^3 er som defineret i den foreliggende beskrivelse.

Eksempel 9

Fremstilling af 1-H-7-brom-2,3,4,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-on

Under kraftig omrøring tilsættes ved stuetemperatur dråbevis 1,60 g (0,01 mol) brom til en opløsning af 1,87 g (0,01 mol) 1-H-2,3,4,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-on i 40 ml iseddike. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time, hvorpå der tilsættes 50 ml vand, og volumenet reduceres i vakuum til 10-15 ml. Der tilsættes yderligere 50 ml vand, opløsningen gøres basisk med ammoniumhydroxid, opvarmes, og uopløseligt materiale frafiltreres med sugning. Det farveløse faststof udvaskes med vand, tørres og omkrystalliseres fra 50 ml 5% saltsyre, hvorved tilvejebringes 0,8 g (30% udbytte) farveløst faststof med smeltepunkt højere end 275°. Til dannelse af det omhandlede produkt rensedes ved omkrystallisation ud fra methanol/ether, og man fik smeltepunktet 275°.

Analyse beregnet for $C_{10}H_8BrN_3O.HCl$: C, 39,70; H, 3,00; N, 13,89.

Fundet: C, 39,34; H, 3,20; N, 13,88.

Eksempel 10

Fremstilling af 1-H-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-on

Under omrøring sættes dråbevis ved 0° 83,0 g af en 5% salpetersyre/svovlsyre-opløsning ($6,6 \times 10^{-2}$ mol salpetersyre) til en sus-

pension af 11,20 g ($6,0 \times 10^{-2}$) 1-H-2,3,4,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-on i acetonitril (150 ml). Blandingen omrørtes ved 0° i 45 minutter, opvarmedes til stuetemperatur og omrørtes i yderligere 2 timer. Blandingen udhældtes i 700 ml isvand, det organiske lag fraskiltes, den sure vandige opløsning udvaskedes med methylenchlorid (2 x 100 ml) og filtreredes. Den vandige opløsning blev gjort basisk (pH-værdi 8) ved dråbevis tilsætning af 40% natriumhydroxid, hvorpå den basiske opløsning omrørtes i 30 minutter, og bundfaldet frafiltreredes ved sugning. Det gule faststof udvaskedes med vand, og derpå med acetone, hvorefter det tørredes under højt vakuum (næsten kvantitativt udbytte). Faststoffet suspenderedes i vand (350 ml), opløsningen mættedes med hydrogenchlorid, opvarmedes til kogning og filtreredes. Der tilsattes mættet natriumchloridopløsning (100 ml), blandingen afkøledes, og bundfaldet isoleredes, hvorved tilvejebragtes 6,92 g (43% udbytte) gult pulver med smeltepunkt $>280^{\circ}$. Spektraldataene passede med den tildelte struktur: 1-H-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-on hydrochlorid anvendtes på den foreliggende form ved den efterfølgende omsætning.

Eksempel 11

Fremstilling af 1-H-7-amino-2,3,4,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-on

En suspension af 9,18 g ($3,4 \times 10^{-2}$ mol) 1-H-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-on hydrochlorid i 95% ethanol (300 ml) tilsættes 10 ml koncentreret saltsyre og 0,45 g 10% Pd/C katalysator. Blandingen anbragtes i et Paar-hydrogeneringsapparat og rystedes, indtil der var absorberet den teoretiske hydrogenmængde, fjernedes fra apparatet, og der tilsattes 150 ml vand til opløsning af bundfaldet. Blandingen filtreredes med sugning, katalysatoren udvaskedes med 95% ethanol, og blandingen inddampedes til tørhed, hvorved tilvejebragtes 9,02 g gult pulver. Den frie base rensedes, hvorved tilvejebragtes 1-H-7-amino-2,3,4,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-on, med et smeltepunkt $>275^{\circ}$.

Analyse beregnet for $C_{10}H_{10}N_4O$: C, 59,39; H, 4,98; N, 27,71.

Fundet: C, 59,14; H, 5,16; N, 28,03.

Eksempel 12

Fremstilling af 1-H-6-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-on

En blanding af 16,0 g ($6,91 \times 10^{-2}$ mol) 1-H-6-methoxy-2,3,4,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-on og 750 ml 48% vandig brom-

brinte opvarmedes til tilbagesvaling i 22 timer, hvorpå blandingen afkøledes ved istilsætning, og bundfaldet frafiltreredes med sugning, udvaskedes med vand og tørredes. Bundfaldet opløstes i den mindst mulige mængde 1N saltsyre, behandlede med trækul, filtreredes og afkøledes til 4° natten over. Til frembringelse af den omhandlede forbindelse isoleredes bundfaldet, hvorpå det tørredes, og der tilvejebragtes 4,65 g farveløse krystaller med smeltepunkt $>280^{\circ}$.

Analyse beregnet for $C_{10}H_9N_3O_2 \cdot HCl$: C, 50,11; H, 4,21; N, 17,53.

Fundet: C, 49,82; H, 4,30; N, 17,33.

Eksempel 13

Fremstilling af 1-H-7-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydroimidazo-[2,1-b]-quinazolin-2-on.

Ved at erstatte den i fremgangsmåden fra eksempel 12 anvendte 1-H-6-methoxy-2,3,4,5-tetrahydroimidazo-[2,1-b]-quinazolin-2-on med en ækvimolær mængde af 1-H-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydroimidazo-[2,1-b]-quinazolin-2-on frembragtes det omhandlede produkt, smeltepunkt 300° .

Analyse beregnet for $C_{10}H_9N_3O_2 \cdot HCl$: C, 50,11; H, 4,21; N, 17,53.

Fundet: C, 50,31; H, 4,46; N, 17,42.

Eksempel 14

Fremstilling af 8-brom-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrimido-[2,1-b]-quinazolin-2-on

Ved at erstatte den i fremgangsmåden fra eksempel 9 anvendte 1-H-2,3,4,5-tetrahydroimidazo-[2,1-b]-quinazolin-2-on med en ækvimolær mængde 1,2,3,4,5,6-hexahydropyrimido-[2,1-b]-quinazolin-2-on ved ca. 60° frembragtes den omhandlede forbindelse. Smeltepunkt $267-269^{\circ}C$ (dekomponering).

Analyse beregnet for $C_{11}H_{10}BrN_3O \cdot 1/3H_2O$: C, 46,18; H, 3,76; N, 14,69.

Fundet: C, 46,23; H, 3,63; N, 14,96.

Eksempel 15

Fremstilling af 1-H-6-methyl-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydroimidazo-[2,1-b]-quinazolin-2-on.

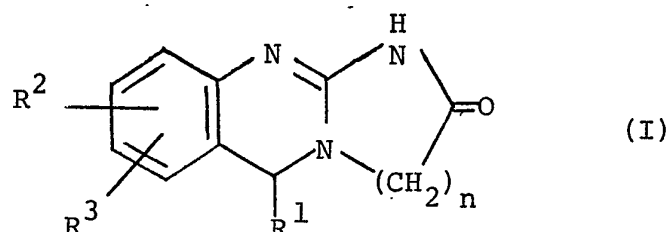
Ved at erstatte den i fremgangsmåden fra eksempel 10 anvendte 1-H-2,3,4,5-tetrahydroimidazo-[2,1-b]-quinazolin-2-on med en ækvimolær mængde 1-H-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydroimidazo-[2,1-b]-quinazolin-2-on tilvejebragtes den omhandlede forbindelse. Smeltepunkt $>300^{\circ}$.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{10}N_4O_3 \cdot HCl$: C, 46,75; H, 3,92; N, 19,82; Cl, 12,54.

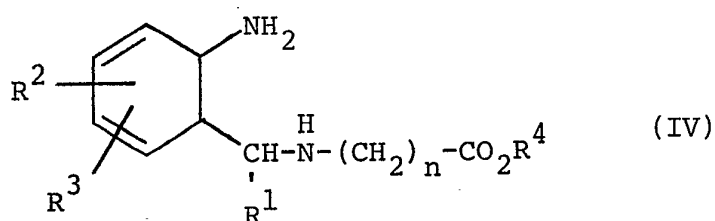
Fundet: C, 46,95; H, 4,10; N, 19,66; Cl, 12,63.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåde til fremstilling af imidazo- eller pyrimido[2,1-b]quinazolin-2-oner med den almene formel



hvor R^1 betegner H, phenyl eller (C_{1-6}) alkyl, R^2 og R^3 er ens eller forskellige og betegner hydrogen, chlor, brom, fluor, (C_{1-6}) alkyl, hydroxy, nitro, amino, (C_{1-6}) alkoxy eller phenyl, eller betegner tilsammen methylenedioxy, og n betegner 1 eller 2, eller farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte heraf, k e n d e t e g n e t v e d, at man omsætter en forbindelse med formlen



hvor R^1 , R^2 og R^3 , samt n er som defineret ovenfor, og R^4 betegner en (C_{1-6}) alkylgruppe, med cyanbromid, hvorefter man om ønsket, når R^2 og R^3 i en opnået forbindelse betegner hydrogen, halogenerer eller nitrerer denne forbindelse med halogener eller nitrogrupper til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvor R^2 og R^3 betegner chlor, brom, fluor eller nitro, hvorefter en opnået forbindelse om ønsket overføres i et salt heraf.