

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 155524 B

(21) Patentansøgning nr.: 1374/87

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 487/04

(22) Indleveringsdag: 18 mar 1987

C 07 D 471/14

(41) Alm. tilgængelig: 19 sep 1988

(44) Fremlagt: 17 apr 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: A/S *Ferrosan; Sydmarken 5; 2860 Søborg, DK

(72) Opfinder: Frank *Watjen; DK, Holger Claus *Hansen; DK

(74) Fuldmægtig: -

(54) **Kondenserede imidazolderivater og farmaceutiske præparater indeholdende disse**

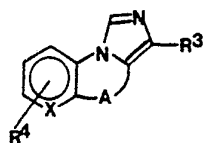
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 946/86, 2315/86, 2316/86
DK freml. skrift nr. 154837
EP 0109921 A1, EP 0150040 A1
US pat. nr. 4440929

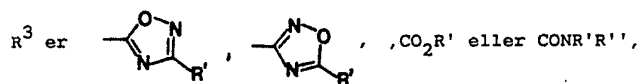
(57) Sammendrag:

1374-87

Nye heterocykliske forbindelser med den generelle formel



hvor



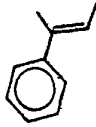
hvor R' og R'' uafhængigt er C₁₋₆-alkyl, C₃₋₇-cykloalkyl eller C₁₋₆-alkoxymethyl;

DK 155524 B

fortsættes

1374-87

-A- er $-C(=O)-NR'''-$, $-NR'''-C(=O)-$, eller



hvor R''' is C_{1-6} -alkyl;

X er C eller N; og

R^4 er hydrogen, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkynyl, trimethylsilyl- C_{1-6} -alkynyl, aryloxy som kan være substitueret med halogen, aralkoxy, C_{3-7} -cycloalkoxy, som kan være substitueret med en eller flere C_{1-6} -alkyl grupper, eller $NR''''NR''''$, hvor R'''' og R'''' uafhængigt er C_{1-6} -alkyl eller sammen med nitrogenatomet danner en 3-7 leddet heterocyklisk ring.

Forbindelserne er nyttige i psykofarmaceutiske præparater, så som antikrampemidler, anxiolytika, sovemidler og nootropica.

5 Opfindelsen angår terapeutisk aktive kondenserede imidazol-
derivater og farmaceutiske præparater, hvori forbindelserne
indgår. De nye forbindelser er fordelagtige til psykofarma-
ceutisk anvendelse d.v.s. ved behandling af sygdomme i cen-
tralnervesystemet, f.eks., som antikrampemidler eller anxi-
10 olytica.

Det er velkendt (Squires, R.F. and Braestrup, C. i Nature
(London) 266 (1977) 732-734) at specifikke områder i cen-
tralnervesystemet hos hvirveldyr udviser en stærk specifik
15 affinitet til at binde 1,4- and 1,5-benzodiazepiner. Disse
områder kaldes benzodiazepinreceptorer.

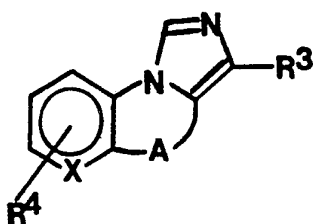
I US patentskrift nr. 4.440.929 er der omtalt imidazo[1,5-a]-
quinoxalinforbindelser, som i 3-stillingen er substitueret
20 med en carboxylfunktion. Forbindelser af denne art har angi-
veligt cardiotonisk aktivitet, men har ingen affinitet over-
for benzodiazepinreceptorer.

Det er nu fundet, at medlemmer af en ny gruppe kondenserede
25 imidazolderivater har stærk affinitet til benzodiazepinre-
ceptorerne, hvilket gør dem velegnede til anvendelse i psycho-
pharmaceutiske præparater.

Det er således opfindelsens formål at tilvejebringe sådanne
30 nye kondenserede imidazolderivater.

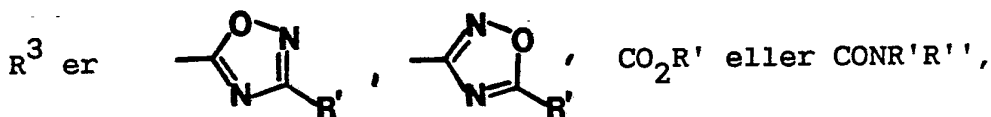
De kondenserede imidazolderivater ifølge opfindelsen har den
generelle formel I

35



(I)

hvor



5

hvor R' og R'' uafhængigt er C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cykloalkyl eller C_{1-6} -alkoxymethyl;

10

-A- er $-C(=O)-NR'''-$, eller $-NR'''-C(=O)-$

15 hvor R''' er C_{1-6} -alkyl;

X er C eller N; og

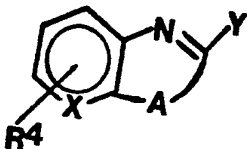
R^4 er hydrogen, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkynyl, tri-
 20 methylsilyl- C_{1-6} -alkynyl, phenyloxy som kan være substitu-
 eret med halogen, phenylalkoxy, C_{3-7} -cycloalkoxy, som kan
 være substitueret med en eller flere C_{1-6} -alkylgrupper, el-
 ler $NR''''R'''''$, hvor R'''' og R''''' uafhængigt er C_{1-6} -
 alkyl eller sammen med nitrogenatomet danner en piperidin
 25 ring, forudsat R^4 ikke er hydrogen eller halogen når A er
 $-C(=O)-NR'''-$, R^3 er oxadiazol, R' er C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cyclo-
 alkyl, og X er C, og R^4 ikke er hydrogen eller halogen når
 A er $-NR'''-C(=O)-$, R^3 er oxadiazol, og X er C, og R^3 ikke
 er CO_2R' når A er $-NR'''-C(=O)-$.

30

De omhandlede forbindelser kan fremstilles ved:

a) omsætning af en forbindelse med formlen II

35



(II)

hvor -A-, X og R⁴ har de ovenstående betydninger, og hvor Y er en afgangsgruppe, med en forbindelse med formelen III

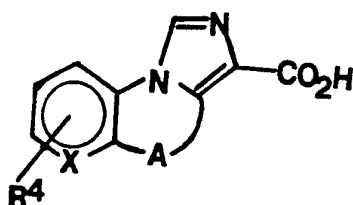


5

hvor R³ har ovenstående betydning, til dannelselse af en forbindelse ifølge opfindelsen, eller

b) omsætning af et reaktivt derivat af en forbindelse med den generelle formel IV

10



(IV)

15

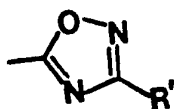
hvor -A-, X og R⁴ har de ovenstående betydninger, med en forbindelse med den generelle formel V

20



hvor R' har ovenstående betydning, til dannelselse af en forbindelse med den generelle formel I hvor R³ er

25



hvor R' har ovenstående betydning, eller

c) omsætning af en forbindelse med den generelle formel I, hvor -A-, X og R³ har de ovenstående betydninger og R⁴ er halogen, med cyanid, en alkohol, en fenol eller en amin, til dannelselse af en forbindelse med formelen I, hvor R⁴ er cyano, eller en aryloxy, aralkoxy, cycloalkoxy eller en aminogruppe, som alle kan være substitueret, eller

30

d) omsætning af et reaktivt derivat af en forbindelse med formelen IV, hvor -A-, X og R⁴ har ovenstående betydninger med en amin, til dannelse af en forbindelse med formelen I, hvor R⁴ er CONR'R'', hvor R' og R'' har ovenstående betydninger.

Afgangsgruppen, Y, kan være enhver passende afgangsgruppe og, for eksempel, de i amerikanske patenter nr. 4,031,079 eller 4,359,420, omtalte, for eksempel, halogen, alkylthio, d.v.s., methylthio, aralkylthio, N-nitrosoalkylamino, alkoxy, mercapto, -OP(O)(OR)₂ hvor R er lavere alkyl eller -OP(O)(NR'R'') hvor R' og R'' hver især repræsenterer lavere alkyl eller fenyl, eller sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, repræsenterer et heterocyklisk radikal som for eksempel morfolin, pyrrolidin, piperidin, eller methylpiperazin. Omsætningen udføres bedst under alkaliske forhold, d.v.s. med tilstedeværelse af en base, og blandt baser foretrækkes alkalimetall, d.v.s., kalium eller natrium, alkoxider eller hydrider. Omsætningen udføres bedst, i et organisk opløsningsmiddel, som ikke reagerer med reaktanterne og produkterne fra omsætningen under omsætningsbetingelserne, specielt et vandfrit opløsningsmiddel og helst et vandfrit aprotisk opløsningsmiddel så som dimethylformamid (DMF) el.lign. Temperaturområdet, der anvendes kan ligge indenfor ethvert område, som lader omsætningen forløbe i passende hastighed og uden unødigt forsinkelse eller dekomponering, og et område fra minus fyrre (-40) grader Celsius til omkring rumtemperatur er således sædvanligvis specielt passende.

Udgangsstofferne kan fremstilles fra kommercielt tilgængelige benzenderivater ved anvendelse af velkendte syntesemetoder, og som beskrevet i Synthesis, Vol. 10, pp. 681-682.

De farmaceutiske egenskaber ved forbindelserne ifølge opfindelsen kan illustreres ved at bestemme deres evne til at

fortrænge radioaktivt mærket flunitrazepam fra benzodiazepinreceptorer.

5 Fortrængningsaktiviteten af forbindelserne ifølge opfindelsen findes ved at bestemme ED_{50} værdien. ED_{50} værdien angiver den dosis (mg/kg) af en testsubstans, som forårsager, at den specifikke binding af flunitrazepam til benzodiazepinreceptorer i en levende hjerne reduceres til 50% af kontrolværdien.

10

En sådan in vivo test udføres som følger:

Princip. Tyve minutter efter indgivelse af en dosis ^3H -flunitrazepam (^3H -FNM) (200 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$, i.v.) har den specifikke
15 binding af ^3H -FNM til hjerne-benzodiazepin receptorer nået sin maximalværdi. Denne specifikke binding af ^3H -FNM kan delvis eller helt forhindres ved samtidig eller forudgående indgift af farmakologisk aktive benzodiazepiner og nogle benzodiazepin-lignende stoffer (Chang and Snyder, Eur.J.
20 Pharmacol. 48, 212-218 (1978)).

Testprocedure. Opløsninger af testsubstanser (2 mg/ml) fremstilles i 5% Duphasol-X (TM Duphar, ricinusolie-ethylenoxid derivat til emulgering og opløsning af olie og andre vand-
25 uopløselige substanser) ved sonifikation i 10 min ved hjælp af et Branson B15 microtip ultrasonifikationsapparat (indstilling 7). Grupper på tre mus (hunner, NMR, 18-22 gram) indsprøjtes intraperitonalt med 100 mg/kg af testsubstansen. Femten minutter efter indgift af testsubstansen påføres
30 musene 4 μCi intravenøst af ^3H -FNM (70-90 Ci/mole) i 200 μl fysiologisk salt. Tyve minutter efter ^3H -FNM indgivelsen aflives musene ved afhugning af hovedet; forhjernen udtages hurtigt (inden for 30 sek) og homogeniseres i 12 ml iskold 25 mM KH_2PO_4 , pH 7.1, ved hjælp af et UltraTurrax homogeniseringsapparat udstyret med en N 10 aksel. To aliquots på 1
35 ml filtreres straks gennem Whatman GF/C glasfiber filtre og vaskes med 2 x 5 ml af ovennævnte buffer. Mængderne af

radioaktivitet på filterne bestemmes ved konventionel scintillationstalling. En gruppe ubehandlede mus fungerer som kontrol. En til tre mus indsprøjtes med 25 µg/kg clonazepam i.p. 30 minutter før ^3H -FNM til bestemmelse af mængden af non-specifik ^3H -FNM binding, som skal være mellem 8-15% af den totale binding. Når doser af 100 mg/kg hæmmer mere end 50% af den specifikke ^3H -flunitrazepam binding, indgives testsubstancer i doser, som er faktorer af 3.16 gange lavere end 100 mg/kg. ED_{50} for en testsubstans defineres som den dosis, som hæmmer 50% af den specifikke ^3H -FNM binding. Specifik binding er mængden af binding i kontroldyr minus mængden, der bindes i clonazepambehandlede mus.

Resultater. ED_{50} værdien bestemmes fra dosis-respons kurverne. Hvis kun en dosis testsubstans administreres beregnes ED_{50} værdien som følger, under forudsætning af, at hæmningen af specifik binding ligger i området 25-75%:

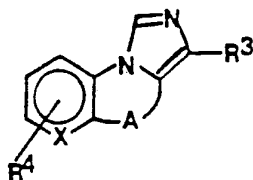
$$\text{ED}_{50} = (\text{administeret dosis}) \times \frac{1}{\left[\frac{C_0}{C_x} - 1 \right]} \text{ mg/kg}$$

hvor C_0 er specifik binding i kontroller og C_x er specifik binding i mus behandlet med testsubstans.

Testresultater, opnået ved at teste nogle af forbindelserne ifølge opfindelsen vil fremgå af følgende tabel I.

TABEL 1.

5



10

15

20

25

30

35

R ⁴	X	-A-	R ³	in vivo bind. ED ₅₀ mg/kg
6-C≡SiMe ₃	C	-C(=O)-NMe-		3.7
H	N	-NMe-C(=O)-		0.9
6-O-C ₆ H ₄ -F	C	-C(=O)-NMe-		2.9
H	N	-NEt-C(=O)-		1.4
H	N	-NEt-C(=O)-		0.7
H	C	-NEt-C(=O)-	CONMe ₂	6.0
H	N	-NMe-C(=O)-	CO ₂ Et	9.0
H	N	-NMe-C(=O)-		1.9
6-N ₂	C	-C(=O)-NMe-		< 3
6-NMe ₂	C	-C(=O)-NMe-		4.9
H	C	-C(=O)-NEt-		6.0
6-NMe ₂	C	-C(=O)-NMe-		4.3
6-C≡CH	C	-C(=O)-NMe-		12.0
6-O-C ₆ H ₃ (Cl)	C	-C(=O)-NMe-		2.2

Forbindelsen ifølge opfindelsen, sammen med et konventionelt hjælpestof, bærestof, eller fortynder, og om ønsket i form af et farmaceutisk-acceptabelt syreadditionssalt heraf, kan anvendes i form af farmaceutiske præparater og enhedsdoser 5 deraf, og kan i denne form anvendes som tørstoffer, f.eks. som tabletter eller fyldte kapsler, eller væsker, så som opløsninger, suspensioner, emulsioner, eliksirer, eller kapsler fyldt med forbindelsen, alle til oralt brug, i form af suppositorier til rectal administration; eller i form af 10 sterile injektionsopløsninger til parenteral (inklusiv subkutan) brug. Sådanne farmaceutiske præparater og enhedsdosis former deraf kan omfatte konventionelle ingredienser i konventionelle forhold, med eller uden yderligere aktive forbindelser eller principper, og sådanne enhedsdosis former 15 kan omfatte enhver passende effektivt centralnervesystem-sygdomslindrende mængde af den aktive ingrediens i overensstemmelse med den daglige dosis der tænkes anvendt. Tabletter indeholdende et (1) milligram aktiv ingrediens eller, bredere, en (1) til tredive (30) milligram, per tablet, er 20 således passende repræsentative enhedsdosis former.

Forbindelserne ifølge denne opfindelse kan således anvendes til formulering af farmaceutiske præparater, f.eks., til oral og parenteral administration til pattedyr inkl. mennesker, i overensstemmelse med konventionelle metoder for 25 galenisk farmaci.

Konventionelle excipienser er farmaceutisk acceptable organiske eller uorganiske bærestoffer, der er egnede til parenteral eller oral indgivelse, og som ikke på skadelig måde 30 reagerer med den aktive forbindelse.

Eksempler på sådanne bærestoffer er vand, saltopløsninger, alkoholer, polyethylen glycoler, polyhydroxyethoxylatet 35 ricinusolie, gelatine, lactose, amylose, magnesium stearat,

talkum, kiselsyre, fedtsyremonoglycerider and diglycerider, pentaerythritol fedtsyre estre, hydroxymethylcellulose og polyvinylpyrrolidon.

5 De farmaceutiske præparater kan steriliseres og blandes, om ønsket, med hjælpestoffer, som f.eks. smøremidler, konserveringsmidler, stabilisatorer, befugtningsmidler, emulgatorer, salt der influerer på det osmotiske tryk, buffere og/eller farvestoffer eller lignende, som ikke på skadelig måde reagerer med den aktive forbindelse.

10

Til parenteral indgivelse er injicerbare opløsninger eller suspensioner specielt velegnede, fortrinsvis vandige opløsninger, hvor den aktive forbindelse er opløst i polyhydroxyleret ricinusolie.

15

Ampuller er passende enhedsdosis former.

Til oral indgivelse er tabletter, drageer eller kapsler med talkum og/eller carbohydrat som bærestof eller binder, eller lignende, bedst egnede. Bærestoffet bør være laktose og/eller majsstivelse og/eller kartoffelstivelse. En sirup, eliksir eller lignende kan anvendes når et sødet bærestof kan bruges. Generelt, i større målestok, dispenseres forbindelsen ifølge opfindelsen i enhedsdosis former indeholdende 0.05-100 mg i et farmaceutisk-acceptabel bærestof per enhedsdosis.

20

25

En typisk tablet, som kan fremstilles ved konventionelle tabletfremstillingsteknikker indeholder:

30

	Aktiv forbindelse	1.0 mg
	Lactosum	67.8 mg Ph.Eur.
	Avicel TM	31.4 mg
35	Amberlite TM IRP 88	1.0 mg
	Magnesii stearas	0.25 mg Ph.Eur.

På grund af deres høje grad af affinitet til benzodiazepin-receptorerne, er forbindelserne ifølge opfindelsen yderst nyttige i behandlingen af sygdomme eller forstyrrelser i centralnervesystemet, når de administreres i en mængde, der
5 lindrer, bedrer eller fjerner disse. Den vigtige CNS aktivitet af forbindelserne ifølge opfindelsen omfatter både anti-konvulsive og anxiolytiske aktiviteter samt lav toxicitet, hvilket tilsammen giver et yderst gunstigt terapeutisk index. Forbindelserne ifølge opfindelsen kan således ind-
10 gives til en person d.v.s. en levende dyrekrop, inklusiv et menneske, der har behov herfor til behandling, lindring, bedring, eller fjernelse af en centralnervesystemslidelse, associeret til de såkaldte benzodiazepin receptorer, som kræver en sådan psychofarmaceutisk behandling, d.v.s., spe-
15 cielt krampe og/eller angsttilstande, om ønsket i form af et farmaceutisk- acceptabelt syreadditionssalt heraf (så som hydrobromid, hydrochlorid, eller sulfat, som altid fremstillet på den sædvanlige eller konventionelle måde, d.v.s., inddampning til tørstof af den frie base i opløsning sammen
20 med syren), sædvanligvis i forbindelse med, samtidig med, eller sammen med et farmaceutisk-acceptabelt bærestof eller fortynder, specielt og fortrinsvis i form af et farmaceutisk præparat heraf, enten oralt, rektalt, eller parenteralt (inklusiv subkutant), i en psychopharmaceutisk centralnerve-
25 systemslindrende effektiv dosis, d.v.s. en antikrampe- og/eller anxiolytisk mængde, og under alle omstændigheder en mængde, som er effektiv for lindring af en sådan sygdom i centralnervesystemet, på grund af deres benzodiazepin recep-
30 tor affinitet. Passende dosisområder er 1-200 milligram daglig, 1-100 milligram daglig, og specielt 1-30 milligram daglig, som altid afhængigt af den faktiske måde hvorpå det indgives, i hvilken form det administreres, hvilket symptom behandlingen er rettet mod, den involverede person og den involverede persons kropsvægt, samt den ansvarlige læges
35 eller dyrlæges præference og erfaring.

Opfindelsen vil nu blive beskrevet yderligere i detaljer med reference til følgende eksempler:

EKSEMPEL 1.

5

A. Isatinsyre anhydrid

7.5 g 2-amino benzosyre hydrochlorid blev blandet med 10 ml
10 diphosgen og blandingen blev rørt i 150 ml dioxan i 40 minutter ved reflux. Den fremkomne blanding blev kølet og filtreret. Resultat: 5.7 g titelforbindelse.

På samme måde blev følgende forbindelser syntetiseret fra
15 de aktuelle aminobenzosyrer:

6-chloroisatinsyre anhydrid

6-bromoisatinsyre anhydrid

6-methylisatinsyre anhydrid

20

B. 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-2,4-dioxo-quinazolin

6 g isatinsyre anhydrid blev rørt i 100 ml tør tetrahydro-
25 furan (THF) og methylamin blev ledet gennem blandingen i 5 min. Den fremkomne opløsning blev inddampet og inddampningsresten blev igen opløst i THF (100 ml) og ladet med 15 ml 30% phosgenopløsning i toluen. Blandingens blev opvarmet ved reflux og yderligere 15 ml phosgenopløsning blev tilsat.
30 Efter 4 timers reflux blev blandingen afkølet og inddampet til tørstof. Inddampningsresten blev behandlet med vand og krystallerne blev opsamlet ved filtrering. Resultatet var 3.5 g. Smp. 240.4-240.5°C.

35 På samme måde blev følgende forbindelser syntetiseret fra passende substituerede isatinsyre anhydrid.

3-methyl-5-chloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin.
Smp. 226-229°C.

5 3-methyl-5-bromo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin.
Smp. 280°C.

3-methyl-5-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin.

10 C. 1,2,3,4-tetrahydro-3-ethyl-2,4-dioxo-quinazolin

En blanding af 12.23 g ethylamin hydrochlorid blev tilsat 35 ml 4M natrium hydroxid og 175 ml methylenchlorid blev tilsat 16,3 g isatinsyre anhydrid. Denne blanding blev omrørt i 4 timer og den vandige fase blev gjort basisk med 4 M natriumhydroxid. Den organiske fase blev inddampet in vacuo. Inddampningsresten blev opløst i 300 ml tetrahydrofuran (THF), og 75 ml phosgen opløsning (20% i toluen) blev tilsat. Den fremkomne blanding blev omrørt ved 80°C i to timer. Bundfaldet blev filtreret fra, og moderluden blev inddampet, hvorefter 5.2 g titelforbindelse blev tilbage. Smp. 189.8-189.9°C.

25 D. 1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-2,3-dioxoquinoxalin

En blanding af 12 g 98% oxalychlorid i 19.5 ml triethylamin og 50 ml toluen blev tilsat dråbevis til en omrørt opløsning af 8.5 g o-N-methylaminoanilin i 80 ml toluen. Den fremkomne blanding blev opvarmet ved reflux i en time. Bundfaldet blev vasket med æter. Bundfaldet blev omrørt med vand og filtreret, hvilket gav 1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-2,3-dioxo-quinoxalin.

35

1,2,3,4-tetrahydro-1-ethyl-2,3-dioxoquinoxalin, smp. 251-252°C blev fremstillet på nøjagtig samme måde fra o-N-ethylamino-anilin

- 5 E. 1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-2,4-dioxo-5-trimethylsilyl-ethynyl-quinazolin.
-

10 En afgasset opløsning af 5-bromo-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin (1.0g, 4.0mmol) i 20 ml DMF og 20 ml triethylamin blev tilsat trimethylsilylacetylen (1.6ml, 12 mmol), 50mg triphenylphosphin, 20mg palladium(II)acetat, og 1mg kopper(I)iodid. Blandingen blev omrørt under nitrogen, ved 70°C. Efter 7 timer blev yderligere 0.4ml trimethylsilylacetylen tilsat og opvarmningen fortsatte i 4 timer.

15 Dernæst blev blandingen inddampet in vacuo og inddampningsresten ekstraheret med 100 ml dichloromethan og 100ml vand. Det organiske lag blev vasket to gange med 100ml vand, tørret over vandfri natrium sulfat, behandlet med trækul, filtreret gennem et filter af celit, og inddampet. Inddampningsresten blev tritureret med æter/petrolæter (1:1) og filtreret fra og tørret, hvilket gav 0.50g (46%) 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-2,4-dioxo-5-trimethylsilylethynyl-quinazolin. Smp. 242-243°C.

25

- F. 3-cyclopropyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol
-

- a. 3-cyclopropyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol
-

30

En opløsning af ethyl formylaminomethyl-carboxylat (150 mmol) og cyclopropyl carboxamid oxim (100 mmol) i 100% EtOH (100 ml) blev ladet med Na (200 mg) og knust molekylesigte (4Å) (10 g). Den fremkomne blanding blev omrørt og opvarmet til reflux i 8 timer. Blandingen blev afkølet til rumtemperatur, filtreret gennem filter aid og filtratet blev ind-

dampet in vacuo. Den olieagtige inddampningsrest blev adskildt i en CHCl_3 fase, som blev tørret med Na_2SO_4 og indampet.

5 3-methyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol,
3-ethyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol, og
3-methoxymethyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol
blev fremstillet på nøjagtig samme måde fra de aktuelle
carboxamid oximer. Alle stoffer blev isoleret som olier.

10 b. 3-cyclopropyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

En omrørt blanding af 3-cyclopropyl-5-formylaminomethyl-
1,2,4-oxadiazol (60 mmol) og triethylamin (176 mmol) i $\text{CH}_2\text{-}$
15 Cl_2 (100 ml) blev ladet dråbevis med POCl_3 (60 mmol) ved
 0°C . Blandingen henstod derefter i 30 minutter under omrø-
ring ved 0°C , hvorefter en opløsning af Na_2CO_3 (60 mmol) i
 H_2O (50 ml) blev tilsat. Blandingen blev opvarmet til rum-
20 temperatur, hvorefter den organiske fase blev separeret
fra, tørret og indampet in vacuo. Inddampningsresten blev
behandlet med æter, dekanteret, og opløsningen blev inddam-
pet, hvorved titelforbindelsen fremstod som en olie. Olien
blev anvendt uden yderligere rensning. Forbindelsen var
karakteriseret ved dens IR absorptionsbånd ved 2160 cm^{-1} .

25

3-ethyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol blev fremstillet
fra 3-ethyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol på lignende
måde. IR: cm^{-1} : 2170.

30 3-methyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol blev fremstillet
fra 3-methyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol på lignen-
de måde. IR: cm^{-1} : 2170.

35 3-methoxymethyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol blev frem-
stillet fra 3-methoxymethyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxa-
diazol på lignende måde. IR: cm^{-1} : 2170.

G. 5-cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

a. Formylaminomethyl-carboxamid oxim.

5

0.55 mmol frisk fremstillet hydroxylamin opløst i 370 ml methanol blev tilsat til 53.6 g (0.638 mmol) N-formylamino-acetonitril. Et isbad blev brugt for at holde temperaturen under 20°C under tilførslen. Opløsningen fik lov at henstå ved rumtemperatur natten over, hvorefter den blev inddampet hvilket gav titelforbindelsen som blege krystaller. Decomp. 104-110°C.

15 b. 3-formylaminomethyl-5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol

En blanding af 35 ml ethyl cyclopropylcarboxylat, 20 g formylamino-methylcarboxamid oxim, 1 g natrium og 30 g knust molekylesigte (4Å) blev refluxet i 300 ml abs. EtOH i 8 timer, hvorefter yderligere 1 g natrium blev tilsat. Reaktionsblandingen blev filtreret og filtratet blev inddampet. Den mørke olieagtige inddampningsrest blev suspenderet i 300 ml CHCl₃, filtreret og filtratet blev inddampet hvilket gav titelforbindelsen som en olie. H-NMR (60 MHz, CDCl₃) (ppm): 1.2 (4H, m), 2.8 (1H, m), 4.5 (2H, d, J=6Hz), 7.8 (1H, bred-NH), 8.2 (1H, s).

Følgende forbindelser blev syntetiseret fra de aktuelle ethylestre på lignende måde:

3-Formylaminomethyl-5-ethyl-1,2,4-oxadiazol. H-NMR(60 MHz, CDCl₃) (ppm): 1.4 (3H, t, J=8 Hz), 2.9 (2H, q, J = 8Hz) 4.55 (2H, s) ,7.8 (1H, bred-NH), 8.25 (1H, s).

35

3-Formylaminomethyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol. H-NMR (60 MHz, CDCl_3) (ppm); 2.6 (3H, s), 4.6 (2H, d, $J=3$ Hz), 7.4 (1H, bred-NH), 8.25 (1H, s).

- 5 3-Formylaminomethyl-5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol H-NMR (60 MHz, CDCl_3) (ppm): 3.5 (3H, s), 4.7 (4H, s+d, $J=6$ Hz), 7.8 (1H, bred-NH), 8.25 (H, s).

c. 5-Cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

10

En omrørt opløsning af 5-cyclopropyl-3-formylamino-methyl-1,2,4-oxadiazol (60 mmol) og triethylamin (176 mmol) i CH_2Cl_2 (100 ml) blev ladet dråbevis med POCl_3 (60 mmol) ved 0°C .

- 15 Blandingen henstod derefter i 30 minutter under omrøring ved 0°C , hvorefter en opløsning af Na_2CO_3 (60 mmol) i H_2O (50 ml) blev tilsat. Blandingen blev opvarmet til rumtemperatur, hvorefter den organiske fase blev separeret, tørret og evaporeret in vacuo. Inddampningsresten blev behandlet
- 20 med æter, dekanteret og opløsningen blev inddampet, hvilket gav titelforbindelsen som en olie. Olien blev anvendt uden yderligere rensning. Forbindelsen blev karakteriseret ved dens IR absorptionsbånd ved 2160 cm^{-1} .

- 25 5-Ethyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol, 5-methyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol, og 5-methoxymethyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol blev fremstillet på lignende måde. Alle forbindelser var olier og blev karakteriseret ved deres IR stråkbånd ved 2160 cm^{-1} .

30

H. 3-(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin

- 35 3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-quinazolin (5 mmol) blev opløst i tør dimethyl formamid DMF (20 ml) og ladet med natriumhydrid (6 mmol). Den fremkomne opløsning blev

afkølet under N_2 til $-20^\circ C$, hvorefter chlordiethylfosfat (6 mmol) blev tilsat. Reaktionsblandingen blev holdt under N_2 under omrøring, fik lov til at nå rumtemperatur og blev derefter ladet med en $-30^\circ C$ kold opløsning af 5-ethyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol (6 mmol) og K-t-butylat (6mmol) i tør DMF (15 ml). Den fremkomne blanding blev omrørt ved rumtemperatur i en time, hvorefter reaktionsblandingen blev inddampet in vacuo. Inddampningsresten blev delt mellem ethylacetat og 4M natriumhydroxid. Den organiske fase blev tørret og inddampet. Resultat 120 mg titelforbindelse. Smp. $199.4-202.2^\circ C$.

På samme måde blev følgende forbindelser syntetiseret:

- 15 Ethyl 4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-6-chloro-imidazo(1,5-a)-quinazolin-3-carboxylat. Smp. $248-254^\circ C$ ved reaktion mellem 3-methyl-5-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-quinazolin og ethyl isocyanoacetat.
- 20 Ethyl 4,5-dihydro-4-ethyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin-3-carboxylat, smp. $203-204^\circ C$, ved reaktion mellem 3-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-quinazolin og ethyl isocyanoacetat.
- 25 Ethyl 4,5-dihydro-5-ethyl-4-oxo-imidazo(1,5-a)quinoxalin-3-carboxylat, smp. $160-161^\circ C$, ved reaktion mellem 1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,3-dioxo-quinoxalin og ethyl isocyanoacetat.
- 30 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-6-chloro-imidazo(1,5-a)quinazolin. Smp. $230-240^\circ C$ (decomp.) ved reaktion mellem 3-methyl-5-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-quinazolin og 5-cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol.

3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-6-bromo-imidazo(1,5-a)quinazolin. Smp. 206,6°C ved reaktion mellem 3-methyl-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-quinazolin og 5-cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol. Smp. 231-237°C.

3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-6-methyl-imidazo(1,5-a)quinazolin. Smp. 237-238°C ved reaktion mellem 3-methyl-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-quinazolin og 5-methyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol.

En blanding af
4,5-Dihydro-4-methyl-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-oxo-6-trimethylsilylethynyl-imidazo(1,5-a)quinazolin,
Smp. 214-217°C, og

6-ethynyl-4,5-dihydro-4-methyl-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin, Smp. 202-206°C.

ved reaktion mellem 5-methyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol og 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-2,4-dioxo-5-trimethylsilylethynyl-quinazolin. Kolonnechromatografi (kiselgel)/-etylacetat) af råproduktet gav 0.08g (12%) 4,5-dihydro-4-methyl-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin og 0.01g (1.9%) 6-ethynyl-4,5-dihydro-4-methyl-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin.

30 EKSEMPEL 2.

A. Methoxyacetamid oxim

35 2.3 g natrium i 33 ml tør methanol blev blandet med 6.55 g hydroxylamin hydrochlorid i 66 ml tør methanol. Blandingen blev filtreret og 7.8 g methoxyacetamid blev tilsat fil-

tratet dråbevis. Blandingen henstod i 48 timer. Blandingen blev derefter afkølet til 4°C. Filtrering og inddampning af filtratet giver 8.7 g af titelforbindelsen.

- 5 Følgende forbindelser blev syntetiseret fra de aktuelle nitriler på analog måde:

10 Acetamid oxim
Propionamid oxim
Cyclopropyl carboxamid oxim
Isopropyl carboxamid oxim

- 15 B. 3-(3-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydro-4-ethyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin
-

20 50 mg natriumhydrid blev opløst i 50 ml tør ethanol indeholdende 3 g af en molekylesigt (4Å) og 0.5 g methoxyacetamid oxim blev tilsat denne blanding og derefter 0.5 g ethyl 4,5-dihydro-4-ethyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin-3-carboxylat. Den fremkomne blanding blev refluxet i 2 timer. Produktet blev isoleret ved filtrering, reduktion af reaktionsblandingens volumen in vacuo efterfulgt af tilsætning af
25 isvand og filtrering.

Resultat: 220mg titelforbindelse Smp. 176.0-176.3°C.

- 30 C. 3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-6-chloro-imidazo(1,5-a)quinazolin
og
3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-6-ethoxy-imidazo(1,5-a)quinazolin
-

35

50 mg natrium blev opløst i 20 ml tør ethanol indeholdende 3 g molekylesigte (4Å) og 0.5 g cyclopropylcarboxamid oxim

blev tilsat denne blanding og derefter 0.2 g ethyl 4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-6-chloro-imidazo(1,5-a)quinoxalin-3-carboxylat. Den fremkomne blanding blev refluxet i 2 timer. Produktet blev isoleret ved filtrering, reduktion af reaktionsblandings volumenen in vacuo efterfulgt af tilsætning af isvand og filtrering. T.L.C. viste indhold af to forbindelser, som blev isoleret ved chromatografi på kiselgel med ethylacetat.

10 Resultat: 5.7mg 6-chloro forbindelse Smp. 200-205°C.
5.0mg 6-ethoxy forbindelse Smp. 238-240°C.

EKSEMPEL 3.

15 6-cyano-3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin.

140 mg 6-bromo-3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin i 5 ml dimethylformamid (DMF) blev tilsat 40 mg kobber(I)cyanid. Derefter blev yderligere 5 ml DMF tilsat, og den fremkomne blanding blev opvarmet til 130-150°C i 60 minutter under omrøring. Denne blanding blev tilsat 110 mg natriumcyanid i 5 ml vand og derefter yderligere 30 ml vand. Den fremkomne blanding blev ekstraheret med 30 ml ethylacetat og derefter fire gange med 20 ml ethylacetat. Den kombinerede organiske fase blev vasket med vand og tørret med calciumchlorid. Inddampning in vacuo gav 24 mg titelforbindelse. Smp. 115-125°C.

EKSEMPEL 4.

3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-benzyloxy-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin

5

En blanding af (3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-chloro-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin (0.4 g, 1.2 mmol), benzylalkohol (0.32 g, 3 mmol), og natriumhydrid (55% opløsning i olie, 0.13 g, 3 mmol) i 20 ml tør DMF (dimethylformamid) blev omrørt i 5 timer ved 110°C, derefter afkølet til rumtemperatur og derefter udhældt i 30 ml vand og 5 ml æter. Blandingen blev derefter omrørt i 1 time ved 0°C og bundfaldet blev filtreret fra, renses med vand og tørret, hvilket gav 0.26 g (53%) 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-benzyloxy-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin, Smp. 221- 224°C.

15

EKSEMPEL 5.

20

3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-(3-chlorophenoxy)-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin

En blanding af 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-chloro-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin (0.4 g, 1.2 mmol), 3-chlorophenol (0.4 g, 3 mmol), og natriumhydrid (55% opløsning i olie, 0.14 g, 3 mmol) i 20 ml tør dimethylformamid blev omrørt i 8 timer ved 110°C, afkølet til rumtemperatur og udhældt i 30 ml vand og 5 ml æter. Blandingen blev derefter omrørt i 30 min. ved 0°C og bundfaldet blev filtreret fra, renses med vand og tørret, hvilket gav 0.28 g (57%) 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-(3-chlorophenoxy)-4,5-dihydroimidazo(1,5-a)-quinazolin, Smp. 201-203°C.

30

35

Følgende forbindelser blev fremstillet på nøjagtig samme måde fra den aktuelle 6-chloro imidazoquinazolin, fenol og 4-fluorofenol:

- 5 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-phenoxy-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin, Smp. 209.3-210.0°C.
- 10 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-(4-fluorophenoxy)-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin, Smp. 229.7-229.8°C.
- 15 3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-methyl-5-oxo-6-(4-fluorophenoxy)-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin, Smp. 270-271°C.

EKSEMPEL 6.

20 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-(1-piperidyl)-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin

25 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-chloro-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin (0.28 g, 0.8 mmol) blev opvarmet til 110°C i 2 1/2 time i en blanding af 20 ml dimethylformamid og 1 ml piperidin. Reaktionsblandingen blev derefter indampet in vacuo og indampningsresten tritureret med 5 ml vand, filtreret fra og tørret hvilket gav 0.26 g (81%) 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-

30 methyl-5-oxo-6-(1-piperidyl)-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin, Smp. 185-192°C.

EKSEMPEL 7.

3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-dimethylamino-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin

5

Luftformig dimethylamin blev ledet gennem en omrørt opløsning af 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-chloro-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin (0.4 g, 1.2 mmol) i 25 ml tør dimethylformamid ved 110°C i 2 timer. Reaktionsblandingen blev inddampet in vacuo og inddampningsresten blev tritureret med 20 ml vand, filtreret fra og tørret hvilket gav 0.35 g (86%) 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-dimethylamino-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin, Smp. 170-171°C.

15

3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-methyl-5-oxo-6-dimethylamino-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin Smp. 214°C blev fremstillet på nøjagtig samme måde fra 3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-methyl-5-oxo-6-chloro-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin.

20

EKSEMPEL 8.

3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-(O(-)-menthyl)-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin

25

En blanding af 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-chloro-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin (0.4 g, 1,2 mmol), (1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexanol (0.47 g, 3 mmol), og natriumhydrid (55% opløsning i olie, 0.12 g, 3 mmol) i 20 ml tør DMF blev omrørt i 4 timer ved 110°C. Reaktionsblandingen blev derefter afkølet til rumtemperatur, gjort sur ved tilsætning af 1 ml iseddike og inddampet in vacuo. Inddampningsresten blev rensset ved kolonnechromatografi på kiselgel under anvendelse af en 9:1 blan-

30

35

ding af ethylacetat og methanol som eluent. Resultat 0.18 g (33%) 3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6(O-(-)-menthyl)-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin, Smp. 139-144°C.

5

EKSEMPEL 9.

a. 3-amino-2(N-methylamino)-pyridin, hydrochlorid

10

2-chloro-3-nitro-pyridin (16g) blev opløst i tør tetrahydrofuran (200ml). Opløsningen blev tilledt luftformig methylamin indtil reaktionen til N-methylamino-3-nitro-pyridin var tilendebragt. Blandingen blev filtreret og filtratet blev inddampet. Den gule inddampningsrest blev opløst i 96% EtOH (250ml) og ladet med 5% Pd/C (1g) og hydrogeneret under standardbetingelser. Da hydrogeneringen var afsluttet blev en vandig opløsning af hydrochlorsyre tilsat (50ml, 4N), Pd katalysatoren blev filtreret fra og filtratet blev inddampet, hvilket gav titelforbindelsen som en olie.

15

20

På samme måde blev 3-amino-2(N-ethyl amino) pyridin, hydrochlorid fremstillet fra 2-chloro-3-nitropyridin og ethylamin.

25

b. 1,2,3,4-tetrahydro-4-methyl-2,3-dioxo-pyrido(2,3-b)pyrazin

3-amino-2-(N-methylamino)-pyridin (0.1mol) og oxalsyre dihydrat (0,12mol) blev opløst i 4N HCl (400ml). Opløsningen blev refluxet i 8 timer og derefter afkølet til rumtemperatur, hvorved titelforbindelsen blev udskildt som krystaller. Krystallerne blev separeret ved filtrering og derefter vasket med vand. Smp. 271-272°C.

30

35

På samme måde blev 4-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,3-dioxo-pyrido(2,3-b)pyrazin fremstillet fra 3-amino-2(N-ethylamino)pyridin og oxalsyre. Smp. 238-239°C.

5 c. 1,2-dihydro-2-oxo-4-phenyl-quinolin

En blanding af o-aminobenzophenon (10g) og eddikesyreanhydrid (10ml) i tetrahydrofuran (150ml) blev refluxet i 8
10 timer. Blandingen blev derefter inddampet og inddampningsresten blev delt mellem mættet vandig NaHCO₃ (20ml) og diethylæter (150ml). Den organiske fase blev tørret og inddampet, hvilket gav en gul olie, som blev genopløst i dimethylformamid (150ml). Denne opløsning blev tilsat NaH (5g)
15 og blandingen blev omrørt ved 110°C i 1 1/2 time, hvorefter den blev afkølet til rumtemperatur, og udhældt i vand (300ml). Denne behandling resulterede i bundfældelse af titelforbindelsen som blege krystaller, som blev opsamlet ved filtrering. Krystallerne blev vasket med vand og tørret.
20 Smp. 244-247°C.

d. Ethyl 4,5-dihydro-5-methyl-4-oxo-imidazo(1,5-a)pyrido(2,3-e)pyrazin-3-carboxylat

25

En omrørt opløsning af 1,2,3,4-tetrahydro-4-methyl-2,3-dioxo-pyrido(2,3-b)-pyrazin (5g) i 50 ml tør dimethylformamid (DMF) blev tilsat kalium-t-butylat (4g). Blandingen henstod under omrøring ved rumtemperatur i 15 min hvorefter
30 den blev afkølet til -25°C og ladet med diethyl chlorofosfat (5ml). Omrøringen fortsatte ved 0°C i 15 min, dernæst blev den afkølet til -20°C hvorefter en præfabrikeret -30°C kold opløsning af ethyl isocyanoacetat (3.9ml) og kalium-t-butylat (4g) i 30ml tør DMF blev tilsat. Den fremkomne
35 opløsning fik lov til at nå rumtemperatur før den blev tilsat eddikesyre (1,5ml). DMF'en blev fjernet ved inddampning

in vacuo, hvorefter inddampningsresten blev behandlet med vand, hvilket gav den rå titelforbindelse som blege krystaller. Recryst i 96% ETOH. Smp. 233-234°C.

5 Følgende forbindelser blev fremstillet på lignende måde:

4,5-dihydro-5-methyl-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-oxo-imidazo(1,5-a)pyrido(2,3-e)pyrazin startende fra
1,2,3,4-tetrahydro-4-methyl-2,3-dioxo-pyrido(2,3-b)pyrazin
10 og 3-isocyanomethyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol. Smp. 260.1-
260.2°C.

Ethyl 5-ethyl-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo(1,5-a)pyrido(2,3-e)-
pyrazin-3-carboxylat blev fremstillet fra 4-ethyl-1,2,3,4-
15 tetrahydro-2,3-dioxo-pyrido(2,3-e)pyrazin og ethyl isocyano-
acetat. Smp. 215.5-216.8°C.

3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-ethyl-4,5-dihydro-
4-oxo-imidazo(1,5-a)pyrido(2,3-e)pyrazin blev fremstillet
20 fra 4-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,3-dioxo-pyrido(2,3-e)-
pyrazin og 3-isocyanomethyl-5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol.
Smp. 254.3-255.4°C.

Ethyl 5-phenyl-imidazo(1,5-a)quinolin-3-carboxylat blev
25 fremstillet fra 1,2-dihydro-2-oxo-4-phenyl-quinolin og
ethyl isocyanoacetat. Smp. 176-185°C.

EKSEMPEL 10.

30 3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-phenyl-imidazo-
(1,5-a)quinolin

35 Natrium (70mg) blev opløst i 60ml absolut tør alkohol. Den-
ne opløsning blev tilsat ethyl 5-phenyl-imidazo(1,5-a)qui-
nolin-3-carboxylat (200mg), cyclopropyl carboxamidoxim
(300mg) og knust molekylesigte (5g, 4Å), og blandingen blev

refluxet i 24 timer. Blandingen blev derefter afkølet og filtreret gennem filter aid, hvorefter filtratet blev koncentreret til 10ml in vacuo. Tilførsel af vand (50ml) resulterede i bundfældelse af titelforbindelsen som blege krystaller. Krystallerne blev opsamlet og vasket med vand. Smp. 268-269°C.

På lignende måde, med undtagelse af variation i reflux-tid, blev følgende forbindelser fremstillet:

10

3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydro-5-methyl-4-oxo-imidazo(1,5-a)pyrido(2,3-e)pyrazin blev fremstillet fra ethyl 4,5-dihydro-5-methyl-4-oxo-imidazo(1,5-a)pyrido(2,3-e)pyrazin-3-carboxylat og cyclopropyl carboxamidoxim. Refluxetid 1 time. Smp. 266.1-268.6°C.

15

5-ethyl-4,5-dihydro-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-oxo-imidazo(1,5-a)pyrido(2,3-e)pyrazin blev fremstillet fra ethyl 5-ethyl-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo(1,5-a)pyrido(2,3-e)pyrazin-3-carboxylat og methyl carboxamidoxim. Refluxetid 1 time. Smp. 251-252°C.

20

3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-ethyl-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo(1,5-a)pyrido(2,3-e)pyrazin blev fremstillet fra ethyl 5-ethyl-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo(1,5-a)pyrido(2,3-e)pyrazin-3-carboxylat og cyclopropyl-carboxamidoxim. Refluxetid 1/2 time. Smp. 262-263°C.

25

5-ethyl-3-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo(1,5-a)pyrido(2,3-e)pyrazin blev fremstillet fra ethyl 5-ethyl-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo(1,5-a)pyrido(2,3-e)pyrazin-3-carboxylat. Smp. 220.6-220.7°C.

30

33

EKSEMPEL 11.

5-ethyl-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo(1,5-a)quinoxalin-3-N,N-dimethyl-carboxamid.

5

En blanding af natriumhydroxydopløsning (4,5ml,4N), vand (15ml), 96% ethanol (5ml) og ethyl 5-ethyl-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo(1,5-a)quinoxalin-3-carboxylat (2g) blev refluxet på dampbad i 15 min. Opløsningen blev afkølet og 5 ml 4N hydrochlorsyre blev tilsat. Ethanolen blev inddampet og de bundfældede krystaller blev filtreret fra og tørret, hvorefter krystallerne blev suspenderet i tetrahydrofuran (20ml) og N,N-carbonyl diimidazol (1,6g) blev tilsat. Blandingen blev refluxet i 6 timer, hvorefter en strøm af luftformig dimethylamin blev ledet gennem reaktionsblandingen i 10 min. Den blev derefter afkølet til rumtemperatur og filtreret. Filtratet blev inddampet, hvilket gav titelforbindingen som hvide krystaller. Smp. 130.4-132.2°C.

20

EKSEMPEL 12.

a. 6-Chlor-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin-3-carboxylsyre

25

Ethyl 6-chloro-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)-quinazolin-3-carboxylat (2.27g,7.4mmol) i en blanding af 50ml ethanol, 25ml vand og 4.6ml 4M vandig natriumhydroxid blev refluxet i 1 time. Blandingen blev derefter afkølet til 0°C og neutraliseret ved tilsætning af 4.6ml 4M hydrochlorsyre. Bundfaldet blev filtreret fra, renses med vand og tørret, hvilket gav 2.1g (100%) 6-chloro-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin-3-carboxylsyre. Smp. 285-286°C.

35

b. 1-((6-Chlor-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)-quinazolin-3-yl)carbonyl)-imidazol.

5 En omrørt suspension af 6-chloro-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin-3-carboxylsyre (2.1g,7.4mmol) i 50ml tetrahydrofuran blev gradvist tilsat 1,1'-carbonyldimidazol (1.74g,10.7mmol) ved rumtemperatur, hvorefter blandingen blev refluxet i 7 timer. Reaktionsblandingen blev
10 inddampet in vacuo og inddampningsresten tritureret med 30ml vand. Bundfaldet blev filtreret fra, rensset med vand og tørret, hvilket gav 1.56g (64%) 1-((6-Chlor-4,5-dihydro-4methyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin-3-yl)carbonyl)-imidazol. Smp. 242-243°C.

15

c. 6-Chlor-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin-3-N,N-dimethylcarboxamid.

20

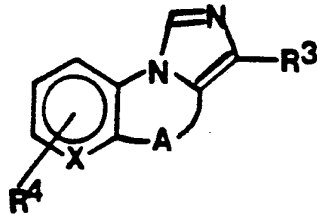
Luftformig dimethylamin blev ledet gennem en omrørt opløsning af 1-((6-chloro-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin-3-yl)carbonyl)-imidazol (0.70g,2.1mmol) i 50 ml reflux'ende tetrahydrofuran i 30 timer. Blandingen
25 blev inddampet in vacuo og inddampningsresten blev trituret i 20ml vand. Bundfaldet blev filtreret fra, rensset med vand og tørret. Råproduktet (1g) blev rensset ved kolonnechromatografi på kiselgel under anvendelse af en olie-blanding af ethylacetat og methanol som eluent. Resultat: 0.09g
30 (14%) 6-chloro4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-imidazo(1,5-a)quinazolin-3-N,N-dimethylcarboxamid. Smp. >300°C.

35

KRAV

1. Kondenserede imidazolderivater, KENDETEGNET VED, at de har den generelle formel I

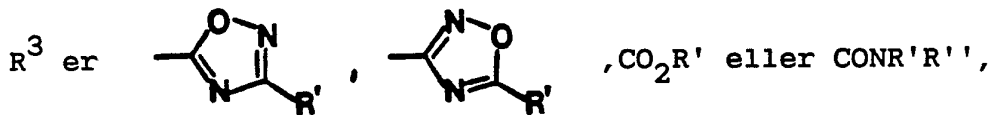
5



(I)

10

hvor



15

hvor R' og R'' uafhængigt er C₁₋₆-alkyl, C₃₋₇-cykloalkyl eller C₁₋₆-alkoxymethyl;

20

-A- er -C(=O)-NR'''-, eller -NR'''-C(=O)-

25

hvor R''' er C₁₋₆-alkyl;

X er C eller N; og

30

R⁴ er hydrogen, halogen, CN, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkynyl, trimethylsilyl-C₁₋₆-alkynyl, phenyloxy som kan være substitueret med halogen, phenylalkoxy, C₃₋₇-cycloalkoxy, som kan være substitueret med en eller flere C₁₋₆-alkylgrupper, eller NR''''R''''', hvor R'''' og R'''' uafhængigt er C₁₋₆-alkyl eller sammen med nitrogenatomet danner en piperidin-

35

ring, forudsat R^4 ikke er hydrogen eller halogen når A er
-C(=O)-NR''', R^3 er oxadiazol, R' er C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cyclo-
alkyl, og X er C, og R^4 ikke er hydrogen eller halogen når
A er -NR'''-C(=O)-, R^3 er oxadiazol, og X er C, og R^3 ikke
5 er CO_2R' når A er -NR'''-C(=O)-.

2. Imidazolderivat ifølge krav 1 KENDETEGNET VED, at det er
3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-methyl-5-oxo-6-
(4-fluorophenoxy)-4,5-dihydro-imidazo(1,5-a)quinazolin.

10

3. Imidazolderivat ifølge krav 1 KENDETEGNET VED, at det er
3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-ethyl-4,5-dihydro-
4-oxo-imidazo(1,5-a)pyrido(2,3-e)pyrazin.

15 4. Farmaceutisk præparat egnet til brug i behandlingen af
en sygdom i centralnervesystemet, KENDETEGNET VED, at det
indeholder en mængde af en forbindelse ifølge krav 1 som er
effektiv ved lindring af en sådan lidelse, sammen med et
farmaceutisk- acceptabelt bærestof eller fortynder.

20

5. Farmaceutisk præparat ifølge krav 4 KENDETEGNET VED, at
det er fremstillet som en oral dosisenhed indeholdende
1-100 mg af den aktive forbindelse.

25

30

35