

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 154838 B



(21) Patentansøgning nr.: 3166/86

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 487/04

(22) Indleveringsdag: 03 jul 1986

(24) Løbedag: 06 apr 1979

(41) Alm. tilgængelig: 03 jul 1986

(44) Fremlagt: 27 dec 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 1447/79

(30) Prioritet: 10 apr 1978 US 894464

(71) Ansøger: *BRISTOL-MYERS COMPANY; 345 Park Avenue; New York; NY 10154, US

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

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

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 6,7-dichlor-1,5-dihydroimidazo(2,1-b)-quinazolin-2(3H)-on eller et syreadditionssalt eller hydrat deraf

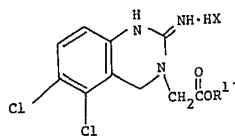
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3932407

(57) Sammendrag:

3 166-86

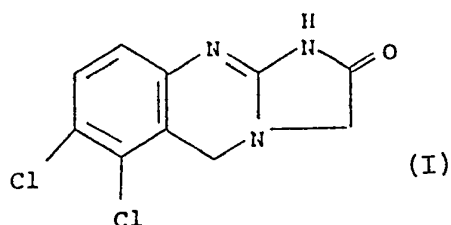
Det kendte blodplade-antiaggregerende middel 6,7-dichlor-1,5-dihydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2(3H)-on fremstilles i højt udbytte ved en særlig fremgangsmåde, under anvendelse af et hidtil ukendt mellemprodukt med formlen



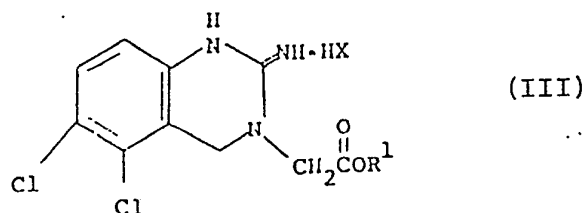
hvor R^1 betegner (lavere)alkyl, og X betegner brom, chlor eller iod.

DK 154838 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af den kendte blodpladeantiaggregerende forbindelse 6,7-dichlor-1,5-dihydroimidazo[2,1-b]-quinazolin-2(3H)-on med formlen (I):



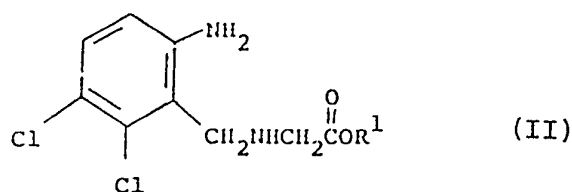
eller et syreadditionssalt eller hydrat deraf ud fra et hidtil ukendt C_{1-6} alkyl-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2(1H)-iminoquinazolin-3-acetat-hydrohalogenid-mellemprodukt med formlen (III):



hvor R^1 betegner C_{1-6} alkyl, og X betegner chlor, brom eller iod.

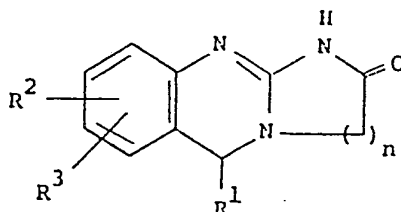
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

Mellemproduktet med formlen (III) kan fremstilles ud fra en C_{1-6} alkyl-N-(6-amino-2,3-dichlorbenzyl)glycin med formlen (II),

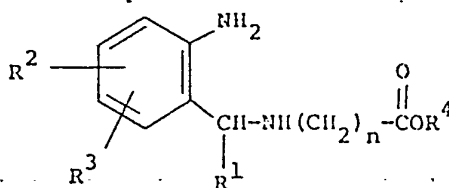


hvor R^1 betegner C_{1-6} alkyl.

USA-patentskrift nr. 3.932.407 omhandler forbindelser med formelen:

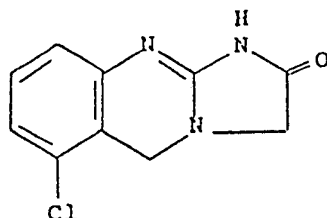


hvor R^1 betegner H, phenyl eller (lavere)alkyl, R^2 og R^3 , når de er ens, betegner H, chlor, brom, fluor, (lavere)alkyl, hydroxy eller (lavere)alkoxy, R^2 og R^3 , når de er forskellige, betegner H, chlor, brom, fluor, SO_3H , CF_3 , hydroxy, nitro, amino, phenyl, (lavere)alkyl med 1 til 3 carbonatomer eller (lavere)alkoxy med 1 til 3 carbonatomer, eller R^2 og R^3 tilsammen betegner methylenedioxy eller resten af en phenylring, og n er et helt tal på 1 eller 2, samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf. Forbindelserne, der omtales som hypotensive, blodplade-antiaggregerende og/eller bronchodilaterende midler, fremstilles inter alia ved en flertrinsfremgangsmåde, der slutter med omsætningen af CNBr med en ethanolopløsning af en forbindelse med formelen:



hvor R^1 , R^2 , R^3 og n har den ovenfor beskrevne betydning, og R^4 betegner (lavere)alkyl. Selvom ovenstående patentskrift generisk beskriver forbindelsen med formelen (I) som værende fremstillet ved ovenstående fremgangsmåde, eksemplificeres dens fremstilling kun specifikt ved chlorering af forbindelsen med formelen:

5

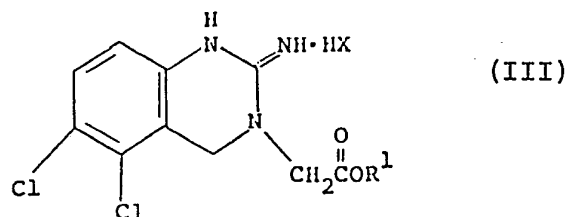


10 Når en forbindelse med formlen (II) i alkoholisk opløsning omsættes med CNBr efter fremgangsmåden ifølge den kendte teknik, dannes forbindelsen med formlen (I) direkte. Ved fremstilling af forbindelsen med formlen (I) ud fra det hidtil ukendte mellemprodukt med formlen (III) ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen opnås forbindelse (I) i
 15 væsentligt højere udbytte end ved den kendte fremgangsmåde. Forbindelse (III) kan som før nævnt fremstilles ud fra forbindelse (II), og selv hvis trinnet til fremstilling af forbindelse (III) ud fra forbindelse (II) som beskrevet nærmere i det følgende medregnes, bliver udbyttet ved fremstilling af forbindelsen med formlen (I) typisk ca. fire gange
 20 højere end det udbytte, der opnås ved den direkte omsætning af forbindelse (II) med CNBr til dannelse af forbindelse (I) ved den kendte fremgangsmåde.

I en foretrukket udførelsesform betegner X brom og R¹ methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl eller n-butyl i forbindelsen med formlen
 25 (III). I en mere foretrukket udførelsesform betegner X brom og R¹ methyl, ethyl eller n-propyl. I en yderligere foretrukket udførelsesform betegner X brom og R¹ ethyl.

Forbindelsen med formlen (III)

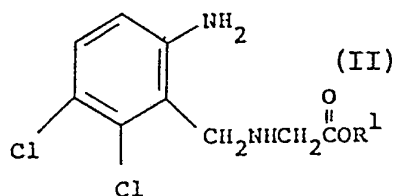
30



35

hvor R^1 betegner C_{1-6} alkyl, og X betegner chlor, brom eller iod, kan fremstilles ved, at en forbindelse med formlen:

5



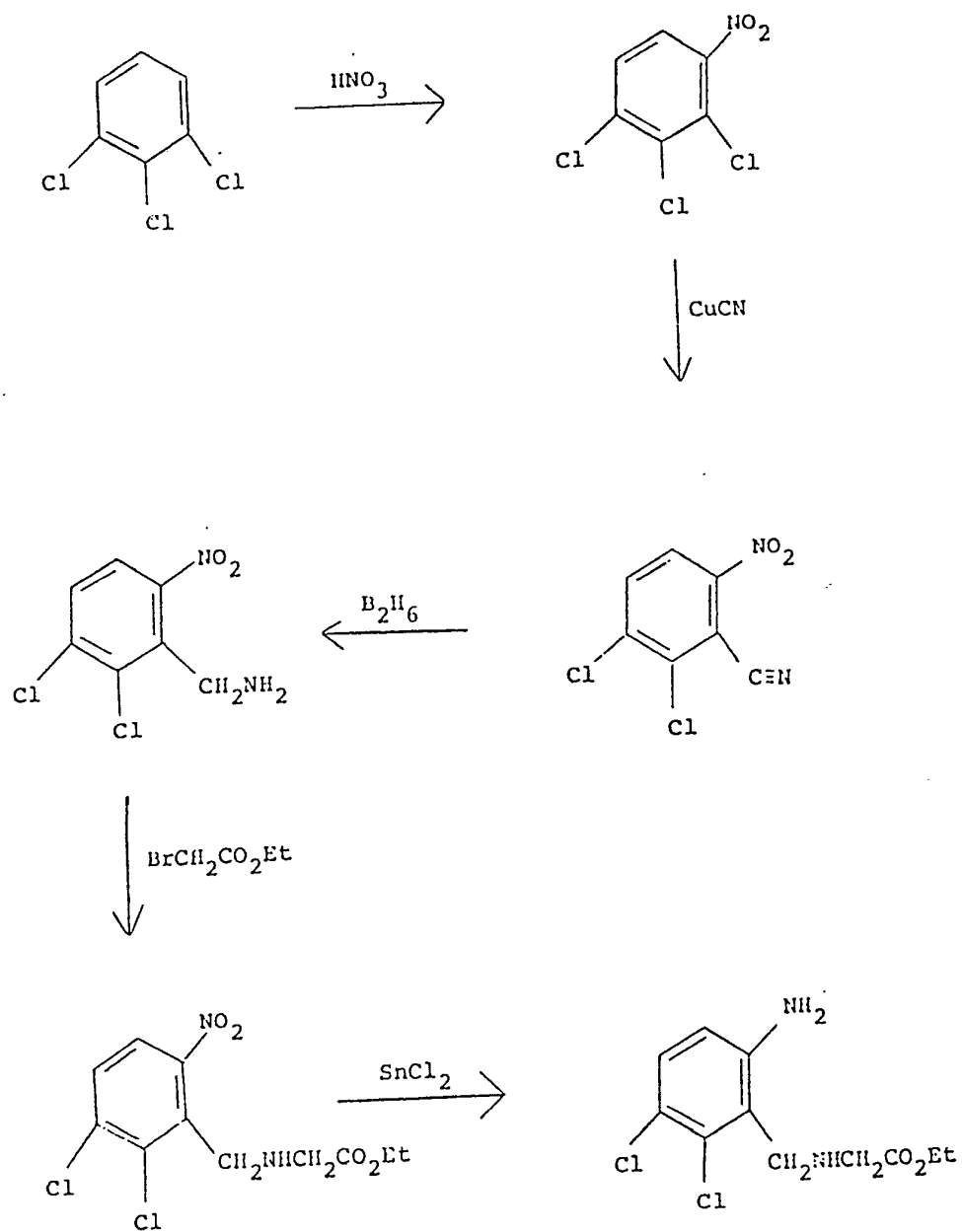
10

hvor R^1 har den ovenfor definerede betydning, omsættes med en forbindelse med formlen CNX, hvor X har den ovenfor definerede betydning, i et aprot, reaktionsinert organisk opløsningsmiddel ved en temperatur på op til ca. 200° . Et foretrukket temperaturinterval er fra ca. 50 til ca. 150° og et yderligere foretrukket interval fra ca. 80 til ca. 120° . Det foretrækkes at anvende mindst et mol CNX pr. mol forbindelse (II), og det foretrækkes yderligere at anvende ca. en ækvimolær mængde.

Egnede aprot, reaktionsinerte, organiske opløsningsmidler til anvendelse ved denne omsætning vil være åbenbare for fagmanden. Sådanne opløsningsmidler indbefatter benzen, toluen, xylene, hexan, heptan, oktan, nonan, 2,2,4-trimethylpentan, cyclopentan, cyclohexan, cycloheptan, tetrahydrofuran, dioxan, chloroform, carbontetrachlorid, di-n-propylether og di-n-butylether. Et foretrukket opløsningsmiddel er toluen.

Mellemproduktet (III) omdannes let til forbindelsen med formlen (I) ved omsætning med ca. en ækvimolær mængde af en base, fortrinsvis en organisk base, og særlig foretrukket en tertiær amin såsom triethylamin eller N,N-dimethylanilin. Omsætningen gennemføres i et ikke-reaktivt opløsningsmiddel, og fortrinsvis i en (lavere)alkanol såsom ethanol, propanol eller 2-methoxyethanol.

Fremstillingen af udgangsforbindelser med formlen (II) via to forskellige reaktionsveje er anført nedenfor, eksemplificeret ved fremstillingen af forbindelsen med formlen (II), hvor R^1 betegner ethyl.

Reaktionsskema A

2,3,4-Trichlornitrobenzen

- I en 12-liter harpiksbeholder forsynet med en effektiv mekanisk omrører og et termometer fyldtes 90% (specifik massefylde 1,48) salpetersyre (3,6 liter). Et isvandbad anvendtes til at holde
- 5 temperaturen mellem 25° og 30° , mens 1,2,3-trichlorbenzen (1,89 kg, 10,4 mol) tilsattes portionsvis i løbet af 30 minutter. Den opnåede blanding omrørtes i 30 minutter og blev så hældt i en 9,5-liter batteribeholder forsynet med en effektiv omrører og indeholdende ca. 5 kg is. Det opnåede faste stof frafiltreredes og vaskedes godt med vand.
- 10 Dette faste stof kan ikke tørres i en vakuumovn, da det sublimerer. Det blev derfor taget op i CH_2Cl_2 (ca. 3 liter), og vandlaget fraskiltes. CH_2Cl_2 -opløsningen vaskedes med vand (500 ml) og med mættet vandig NaCl (500 ml) og tørredes så over MgSO_4 . Tørningsmidlet frafiltreredes, og filtratet koncentreredes i vakuum. Før remanens-
- 15 en storknede, blev den hældt i en krystallisationsskål. Den tørredes så i en ekssikkator ved ca. 1 mm Hg tryk over P_2O_5 . Udbytte 2237 g (95%); smp. $52-54,5^{\circ}$.

2,3-Dichlor-6-nitrobenzonitril

- 20 Under nitrogenatmosfære fordeltes pyridin (42 ml, 0,52 mol) ensartet over en blanding af 2,3,4-trichlornitrobenzen (225 g, 1 mol) og cuprocyamid (89,6 g, 1 mol). Blandingen opvarmedes til 100° og blev holdt ved denne temperatur, indtil den kunne omrøres. Den omrørte blanding opvarmedes så til 165° i løbet af 1,5 timer og blev holdt ved
- 25 denne temperatur i 30 minutter. Den mørke blanding fik lov at køle, hvorefter konc. HCl (500 ml) og toluen (250 ml) tilsattes. Blandingen omrørtes kraftigt i 1,5 timer. Lagene adskiltes, og den vandige fase ekstraheredes med toluen (3 x 250 ml). De kombinerede toluen-
- 30 ekstrakter vaskedes med konc. HCl (3 x 250 ml), vand (250 ml) og mættet vandig NaCl (2 x 250 ml). Toluen-opløsningen tørredes over Na_2SO_4 , filtreredes, og opløsningsmidlet afdampedes, hvorved man fik 185 g (85%) af det i overskriften anførte benzonitril. Produktet var 87% rent og indeholdt ca. 7% trichlornitrobenzen. Omkrystallisation fra methanol (2,1 ml/g) gav et produkt med 99% renhed.

35

2,3-Dichlor-6-nitrobenzylamin

Til en opløsning af omkrystalliseret 2,3-dichlor-6-nitrobenzonitril (434 g, 2 mol) i tetrahydrofuran (THF) (2,4 liter) under N_2 sættes en

opløsning af boran i THF (4 liter 1-molær opløsning). Tilsætningen blev foretaget i løbet af 1,25 timer, og reaktionstemperaturen steg til 61⁰ (tilbagesvaling). Blandingen tilbagesvaledes i 2 timer efter tilsætningens afslutning.

- 5 Opløsningen afkøledes til 16⁰, og 1 liter vand tilsattes. Tilsætningen blev foretaget meget forsigtigt i starten, fordi de første få ml vand frembragte en masse skum. Så tilsattes konc. HCl (470 ml), og opløsningen omrørtes natten over.

- Opløsningen koncentreredes i vakuum for at fjerne THF, filtreredes, 10 og remanensen vaskedes med diethylether. Filtratet ekstraheredes med diethylether (3 x 500 ml). Så afkøledes den vandige opløsning, og den blev gjort basisk (pH 8) med 40% vandig NaOH (ca. 600 ml). Den alkaliske opløsning ekstraheredes med diethylether (3 x 500 ml). Etherekstrakterne kombineredes og vaskedes med H₂O (250 ml), derefter 15 med mættet vandig NaCl (250 ml) og tørredes så over Na₂SO₄. Filtrering og afdampning af opløsningsmidlet gav 305 g (69%) af det i overskriften anførte produkt som et orange, krystallinsk fast stof. Gaskromatografi viste, at produktet var ca. 77% rent, men det anvendtes som sådant i det næste trin. En analytisk prøve af ovenstående produkt (opnået via 20 rensning af dets hydrochlorid) smeltede ved 51-53⁰.

Ethyl-N-(2,3-dichlor-6-nitrobenzyl)glycin,hydrochlorid

- En opløsning af ethylbromacetat (157 ml, 1,41 mol) i dioxan (1 liter) sattes dråbevis til en under tilbagesvaling værende opløsning af 25 2,3-dichlor-6-nitrobenzylamin (306,2 g, 1,38 mol) og triethylamin (193 ml, 1,38 mol) i dioxan (1 liter). Tilsætningen varede 2 timer, og blandingen tilbagesvaledes i 16 timer efter tilsætningens afslutning. Den afkølede blanding filtreredes for at fjerne TEA, HBr, remanensen vaskedes med dioxan, og filtratet og vaskevæskerne kombineredes, og 30 opløsningsmidlet blev afdrevet. Remanensen suspenderedes i absolut ethanol (2 liter), og blandingen afkøledes i et vandbad med is, mens den mættedes med gasformig HCl. Vandfri ether (2 liter) tilsattes, og den opnåede blanding omrørtes i ca. 1 time, hvorefter den filtreredes. Remanensen vaskedes med vandfri ether, tørredes så under vakuumpumpe 35 (0,5-1 mm Hg). Der opnåedes et udbytte på 238 g (50%). Gaskromatografi af den frie base viste ingen kontaminanter. En analytisk prøve opnået ved omkrystallisation af saltet fra en ethanol-ether-blanding smeltede ved 203-205⁰.

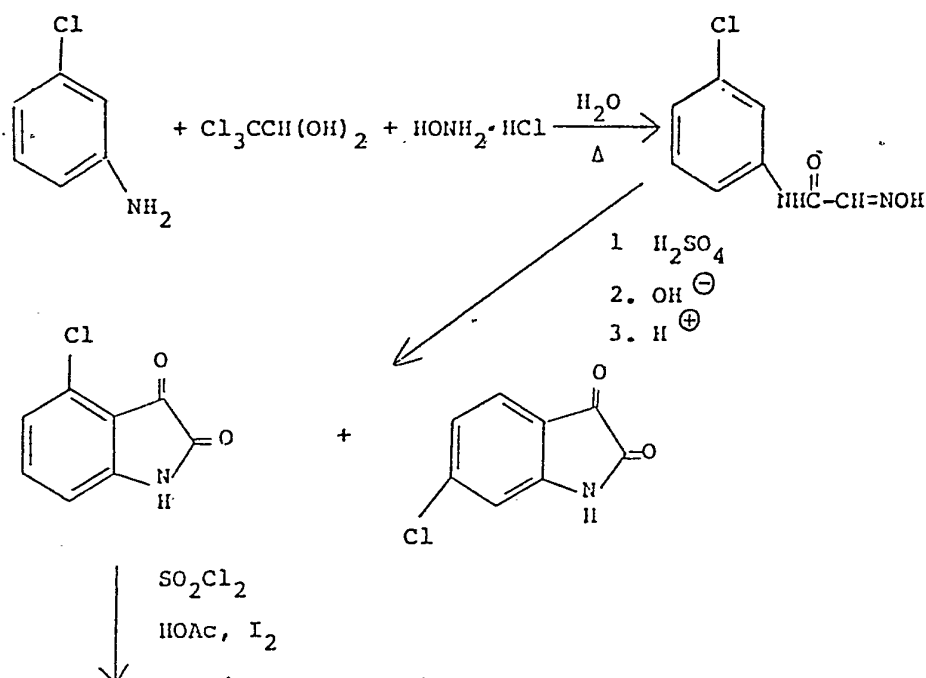
N-(6-amino-2,3-dichlorbenzyl)glycin-ethylester

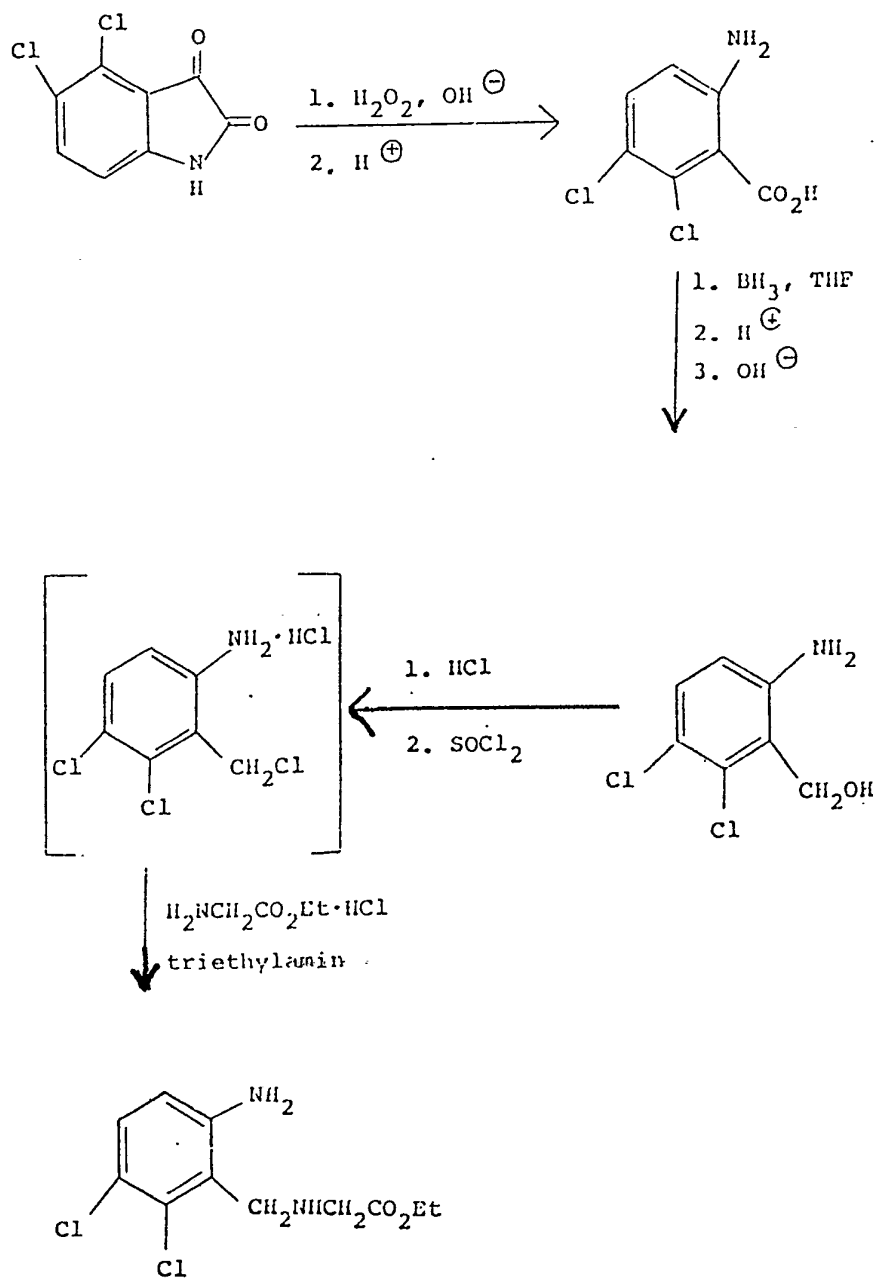
En opløsning af stannochloridhydrat (1051,4 g, 5,06 mol) i konc. HCl (3,8 liter) sættes raskt (35 min.) til en kølet opløsning af ethyl-N-(2,3-dichlor-6-nitrobenzyl)glycin,hydrochlorid (344 g, 1,00 mol) i 5 konc. HCl (2,8 liter). Temperaturen blev holdt på $22^{\circ} \pm 5^{\circ}$ under tilsætningen. Blandingen opvarmedes langsomt (omkring 0,5 time) til 40° efter tilsætningen og blev holdt ved denne temperatur i 1 time. Efter kortvarig omrøring uden opvarmning afkøledes blandingen til 15° og 10 filtreredes så gennem et filter af sintret glas. Remanensen vaskedes med en smule iskoldt vand.

Det faste stof suspenderedes i vand (3,5 liter), og blandingen blev gjort basisk med ammoniumhydroxid, idet den afkøledes i et vandbad med is. Den opnåede blanding ekstraheredes med ether (3 x 1 liter). Ether-ekstrakterne kombineredes og vaskedes med vand (250 ml) og mættet 15 vandig NaCl (250 ml) og tørredes så over Na_2SO_4 . Filtrering og af-dampning af opløsningsmidlet gav 242 g (87%) af det i overskriften anførte produkt, smp. $56-60^{\circ}$. Dette materiale viste sig ved gas-kromatografi at være 92% rent.

Reaktionsskema B

20



Reaktionsskema B fortsat

iso-Nitroso-m-chloracetanilid

Dette materiale fremstilledes i 91% udbytte ved fremgangsmåden ifølge A.E. Senear, et al., J. Am. Chem. Soc., 68, 2695 (1946).

5 4-Chlorisatin

En blanding af 4-chlor- og 6-chlor-isomerene fremstilledes ved fremgangsmåden ifølge Senear, et al., ovenfor. Efter adskillelse af de isomere ved hjælp af fremgangsmåden ifølge P.W. Sadler, J. Org. Chem., 21, 169 (1956), gav omkrystallisation af 4-chlorisatin fra ethanol et 23% produktudbytte. Ved et forsøg i stor målestok opnåedes 4-chlorisomerer i 42% udbytte, og omkrystallisation krævedes ikke.

4,5-Dichlorisatin

Chlorering af 4-chlorisatin med sulfurylchlorid efter fremgangsmåden ifølge B.R. Baker, et al., J. Org. Chem., 17, 149 (1952) gav et 70% udbytte af den i overskriften anførte forbindelse.

5,6-Dichloranthranilsyre

Dette materiale opnåedes ud fra 4,5-dichlorisatin i 91% udbytte ved hjælp af fremgangsmåden ifølge B.R. Baker, et al., J. Org. Chem., 17, 141 (1952).

6-Amino-2,3-dichlorbenzylalkohol

En opløsning af boran (0,55 mol) i 550 ml tetrahydrofuran sattes langsomt i løbet af 1 time til en opløsning af 5,6-dichloranthranilsyre (44,5 g, 0,216 mol) i tetrahydrofuran (1200 ml). Opløsningen opvarmedes til tilbagesvaling i 18 timer, kølede og behandledes langsomt med 550 ml 1n HCl. Tetrahydrofuranen fjernedes i vakuum ved 30°, og den vandige blanding vaskedes med ether og blev så gjort basisk med konc. NH₄OH. Det opnåede faste stof ekstraheredes med ether, tørredes (K₂CO₃), og opløsningsmidlet afdampedes, hvorved 31,5 g (76%) af den i overskriften anførte forbindelse blev ladet tilbage som svagt lyserøde nåle, smp. 133,5°-135°. En analytisk prøve fremstilledes ved omkrystallisation fra benzen; hvide nåle, smp. 134-135,5°.

35

Beregnet for C₇H₇Cl₂NO: C, 43,78; H, 3,67; N, 7,30.

Fundet: C, 43,79; H, 3,87; N, 7,17.

N-(6-Amino-2,3-dichlorbenzyl)glycin-ethylester

En opløsning af 6-amino-2,3-dichlorbenzylalkohol (10,0 g, 0,0521 mol) i 250 ml kogende benzen behandlede med en langsom strøm af tør hydrogenchlorid i 0,5 time. Den findelte suspension afkøledes let, 5 thionylchlorid (12,4 g, 0,104 mol) tilsattes i én portion, og tilbagesvaling fortsattes i 2,5 timer. Opløsningen inddampedes i vakuum for at fjerne overskydende thionylchlorid og hydrogenchlorid, og remanensen genopløstes i 250 ml benzen. Denne blanding satte i løbet af 1 time til en under tilbagesvaling værende blanding af glycin-ethylester, hydro- 10 chlorid (29,1 g, 0,208 mol) og triethylamin (31,6 g, 0,313 mol) i 600 ml CH_2Cl_2 . Tilbagesvaling fortsattes i 1 time, blandingen fik lov at stå natten over og ekstraheredes så med 1n HCl. Ekstrakten vaskedes med CH_2Cl_2 og ether, gjordes svagt alkalisk med konc. NH_4OH og ekstraheredes med ether. Efter tørring (K_2CO_3) og inddampning blev der 8,3 g (58%) af 15 det i overskriften anførte produkt tilbage som en lysegul olie, som krystalliseredes. Den analytiske prøve opnåedes ud fra "Skellysolve B" som hvide nåle, smp. 60-61°C.

Beregnet for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: C, 47,67; H, 5,09; N, 10,11
 20 Fundet: C, 47,75; H, 5,18; N, 10,34.

Sammenligningsforsøg 1

6,7-Dichlor-1,5-dihydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2(3H)-on,
 25 **hydrochlorid fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den kendte teknik**

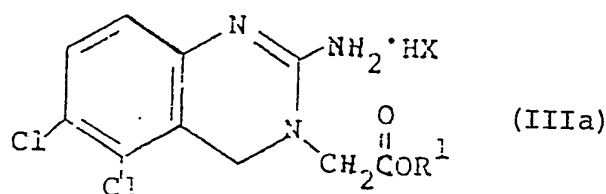
En opløsning af cyanogenbromid (3,2 g, 0,030 mol) i 100 ml 2-methoxyethanol satte til en opløsning af N-(6-amino-2,3-dichlorbenzyl)glycin-ethylester (8,2 g, 0,030 mol) i 250 ml 2-methoxyethanol. Opløsningen omrørtes ved stuetemperatur i 1 time, opvarmedes til 30 tilbagesvaling i 22 timer og afkøledes. Det udfældede materiale frafiltreredes, vaskedes med ether og lufttørredes, hvorved man fik 3,11 g af det i overskriften anførte produkt i rå form (31% udbytte som hydrobromidsaltet). Omkrystallisation fra ethanolisk HCl gav det anførte produkt i ren form i 71% udbytte (22% samlet udbytte); smp. 35 >250°C.

Beregnet for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 39,82; H, 3,01
 N, 13,93

Fundet: C, 39,58; H, 3,19; N, 13,32.

Forbindelserne med formlen (III) er af bekvemmelighedsgrunde i hele beskrivelsen og kravene blevet vist som en enkelt struktur. Det må
 5 imidlertid bemærkes, at forbindelserne med formlen (III) også kan eksistere i den tautomere form (IIIa):

10



15

Begge tautomere former, dvs. (III) og (IIIa) giver ved behandling med base det ønskede produkt med formlen (I), og anvendelsen af begge sådanne tautomere former som udgangsmateriale ligger inden for
 20 opfindelsens rammer. Det er derfor meningen med den i beskrivelsen og kravene anvendte struktur (III) specifikt at medtage den tautomere form (IIIa).

Som anført ovenfor er forbindelsen med formlen (I) et kendt blodplade-anti-aggregerende middel. I tabel I sammenlignes aktiviteten
 25 af forbindelsen med formlen (I) og andre kendte blodplade-anti-aggregerende midler ved forskellige anti-aggregerings- og anti-thromboseundersøgelser. Selvom forbindelserne med formlen (III) primært tænkes anvendt som mellemprodukter ved fremstillingen af forbindelsen med formlen (I) har de i sig selv blodpladeanti-aggregerende egenskaber. En af
 30 forbindelserne med formlen (III) (R^1 = ethyl, X = brom) er til sammenligning medtaget i tabel I. De i tabel I refererede undersøgelser gennemførtes som angivet i J.S. Fleming, et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 194, 435 (1975).

TABEL I

Anti-aggregerings- og anti-thromboseundersøgelser i forskellige in vitro, ex vivo og in vivo forsøgssystemer

Aggregometri		kanin	PRP	In vivo dyremodeller ED50 værdier (mg/kg)				
In vitro EC50 (μ g/ml)	ADP	Kollagen	Ex vivo ED50 (mg/kg ip)	Kanin	Hund	Rotte		
Forbindelse	ADP	Kollagen	ADP	Kollagen	thrombose	Elektrisk thrombose	Endotoxin-	chok
Aspirin	>512	7	>100	3	>60 iv	50 po	>256 po	
Dipyridamol	>512	245	>100	>100	>60 iv	>35 ip	>256 po	
Sulfipyrazon	>512	62	>100	3	>60 iv	>100 po	>128 po	
Forbindelse I	0,3	0,08	1,25	1	2,5 po	1,5 po	25 po	
Forbindelse III	9	3,6	ikke afprøvet					

(R¹ = ethyl,

X = Br)

PRP = blodpladerig plasma

ADP = adenosin-diphosphat

Betegnelsen C₁₋₆alkyl refererer, som den anvendes heri, til en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe indeholdende fra 1 til 6 carbonatomer. Alle heri angivne temperaturer er i °C.

De efterfølgende eksempler illustrerer den foreliggende opfindelse.

5

Eksempel 1

Ethyl-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2(1H)-iminoquinazolin-3-acetat,hydrobromid

En opløsning af cyanogenbromid (0,53 g, 5 mmol) i toluen (10 ml) sattes til en opløsning af N-(6-amino-2,3-dichlorbenzyl)glycinethylester
 10 (1,39 g, 5 mmol) i toluen (10 ml) og omrørtes ved stuetemperatur. Der fremkom næsten øjeblikkeligt et bundfald. Omrøring fortsattes i 30 minutter, og reaktionsblandingen opvarmedes så til tilbagesvaling i 18 timer. Efter afkøling frafiltreredes det faste stof, vaskedes med toluen og tørredes, hvorved man fik 1,81 g (94,5%) af det i overskriften an-
 15 førte produkt. En del af produktet omkrystalliseredes fra ethanol, vaskedes med ethanol og ether og tørredes i vakuum ved 78⁰, hvorved man fik en analytisk prøve, som gyldne krystaller.

Beregnet for C₁₂H₁₃Cl₂N₃O₂·HBr: C, 37,62; H, 3,68; N, 10,97

20 Fundet: C, 37,59; H, 3,57; N, 10,80.

Ethyl-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2(1H)-iminoquinazolin-3-acetat,hydrobromid

En opløsning af cyanogenbromid (89,6 g, 0,85 mol) i toluen (1,6 liter) hældtes i en opløsning af N-(6-amino-2,3-dichlorbenzyl)glycin-
 25 ethylester (231 g, 0,834 mol) i toluen (1,6 liter). Temperaturen steg hurtigt fra 18⁰ til 31⁰. Blandingen opvarmedes langsomt (1 time) til tilbagesvaling og tilbagesvaledes i 12 timer. Blandingen afkøledes til stuetemperatur og filtreredes, idet produktet vaskedes med toluen både ved dekantering og på filteret. Remanensen vaskedes med ether og
 30 tørredes så under vakuumpumpe (0,5 1 mm Hg) over P₂O₅. Der opnåedes et udbytte på 290 g (91%) af det i overskriften anførte produkt som et brunt pulver. Ved opvarmning dekomponerede dette pulver over et bredt temperaturområde: 200-300⁰.

Produktets infrarøde spektrum og NMR-spektrum var i overensstem-
 35 melse med det ønskede produkt. Der var infrarøde toppe ved 3140 (bred), 1745 (C=O), 1661 (-C=N-), 1636, 1550, 1471 og 1215 cm⁻¹. NMR-toppe (TMS standard) befandt sig ved δ8,24 (bred s), 7,25 (AB, q, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,27 (q, 2H) og 1,32 (t, 3H).

6,7-Dichlor-1,5-dihydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2(3H)-on

En blanding af ethyl-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2(1H)-iminoquinazolin-3-acetat,hydrobromid (289,6 g, 0,756 mol), absolut ethanol (4,5 liter) og triethylamin (106 ml, 0,758 mol) tilbagesvales i 4 timer.

- 5 Blandingen afkøledes, og så meget af ethanolen som muligt fradekanteredes. Det faste stof suspenderedes i frisk absolut ethanol, og efter at blandingen var omrørt i 0,5 time, frafiltreredes det. Så suspenderedes det faste stof i en blanding af absolut ethanol (600 ml) og 95% ethanol (2,4 liter) og tilbagesvales i 4 timer. Blandingen filtreredes, mens den var varm. Det faste stof tørredes under pumpevakuum (0,5-1
10 mm Hg) over P_2O_5 . Dette gav 179 g (92%) af det i overskriften anførte produkt som et elfenbensfarvet fast stof.

- Infrarøde toppe befandt sig ved 1702 (svag), 1638, 1554, 1468 og 1440 cm^{-1} . NMR-toppe (TFA) befandt sig ved δ 7,33 (AB, q, 2H), 4,97 (s,
15 2H) og 4,59 (s, 2H).

Eksempel 2**6,7-Dichlor-1,5-dihydroimidazo[2,1-b]-quinazolin-2(3H)-on,monohydrochlorid-monohydrat**

- 20 6,7-Dichlor-1,5-dihydroimidazo[2,1-b]-quinazolin-2(3H)-on (94,0 g, 0,367 mol) sættes til 2,82 liter kogende methanol. Til suspensionen sættes 77 ml (0,92 mol) koncentreret saltsyre. Der indtraf en næsten fuldstændig opløsning. "Darco G-60" tilsættes, blandingen kogtes i ca. 3 minutter og filtreredes så. Filtratet genopvarmedes til kogning for at
25 udvirke opløsning, køledes så let, og 1,9 liter ether tilsættes forsigtigt. Blandingen omrørtes ved omgivelsestemperatur i 2 timer, og det faste stof frafiltreredes. (Portion A).

- Noget materiale var tilbøjeligt til at udkrystallisere i tragten under trækulbehandlingstrinnet; trækullet og det faste stof suspenderes derfor i varm methanol og filtreredes. Dette filtrat kombineredes med filtratet fra portion A, og de kombinerede filtrater koncentreredes i vakuum til ca. 1,3 liter og opvarmedes til kogning for at udvirke fuldstændig opløsning. Efter filtrering og let køling tilsættes 800 ml ether, og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 1 time. Det opnåede
35 faste stof frafiltreredes (portion B). Væskekromatografi viste, at begge portioner var af meget høj renhed. De kombineredes og tørredes i vakuum (ca. 1 mm Hg) natten over. Den samlede vægt af produkt var 88,1 g. Karl Fischer-analyse viste 2,27% vand. Materialet anbragtes i en ekssikkator

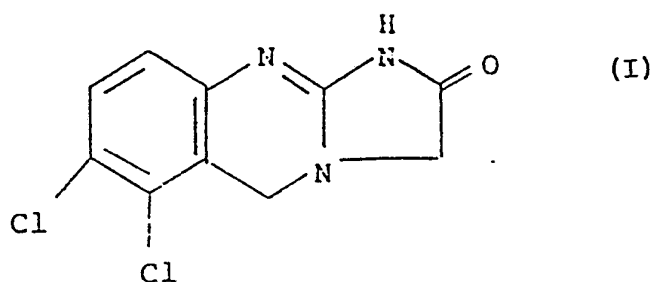
over mættet vandig $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ (ca. 50% relativ fugtighed) og analyseredes dagligt for vand. Efter 4 dage viste analyse 5,64% vand (5,80% teoretisk for monohydrat). Vægten af produktet var 91,9 g (80,6% af det teoretiske).

5

P A T E N T K R A V

Fremgangsmåde til fremstilling af en 6,7-dichlor-1,5-dihydroimida-
zo[2,1-b]-quinazolin-2(3H)-on med formlen I

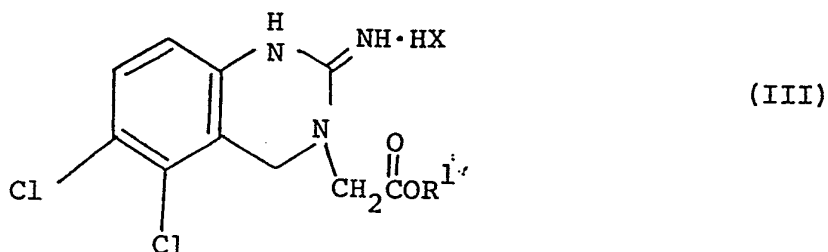
10



15

eller et syreadditionssalt eller hydrat deraf, KENDETEGNET ved, at en
forbindelse med formlen III

20



25

hvor R^1 betegner C_{1-6} alkyl, og X betegner chlor, brom eller iod om-
sættes med ca. en ækvimolær mængde af en organisk base.

35