

①⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

②① Anmeldenummer: **78100471.8**

②② Anmeldetag: **21.07.78**

⑤① Int. Cl.²: **C 07 D 487/04,**
C 07 C 101/18, A 61 K 31/505,
// (C07D487/04,239/00,235/00)

③③ Priorität: **25.07.77 LU 77829**
26.05.78 CH 5776/78

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
21.02.79 Patentblatt 79/4

⑥④ Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB LU NL SE

⑦① Anmelder: **F.Hoffmann-La Roche & Co.**
Aktiengesellschaft
Abt. VIII-Pt
CH-4002 Basel(CH)

⑦② Erfinder: **Chodnekar, Madhukar Subraya, Dr.**
Rebhaldenstrasse 6
CH-4411 Seltisberg(CH)

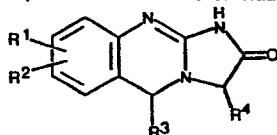
⑦③ Erfinder: **Kaiser, Ado, Dr.**
Hirsweg 3
CH-4415 Lausen(CH)

⑦④ Vertreter: **Lederer, Franz, Dr. et al,**
Patentanwälte Lederer, Meyer Lucile-Grahn-Strasse 22
D-8000 München 80(DE)

⑤④ **Neue Chinazolinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Präparate und deren Herstellung sowie N-(2-Aminobenzyl)-glycinderivate.**

⑤⑦ **Neue Chinazolinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Präparate und deren Herstellung sowie N-(2-Aminobenzyl)-glycinderivate.**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue tricyclische Verbindungen, nämlich Imidazo-chinazoline der Formel



worin R¹ und R² Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Halogen, Phenyl, Phenoxy, Amino, nieder-Alkylamino oder di-nieder-Alkylamino, und R¹ und R² an benachbarten Kohlenstoffatomen auch gemeinsam Methylendioxy; R³ Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Phenyl; und R⁴ nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Aryl-nieder-alkyl oder Aryl bedeuten,

deren Tautomere und Salze solcher Verbindungen. Diese Verbindungen und Salze hemmen die Aggregation der Blutplättchen und haben positive inotrope Wirkung ohne wesentliche Tachycardie. Sie können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, u.a. ausgehend von neuen N-(2-Aminobenzyl)-glycinderivaten.

EP 0 000 718 A2

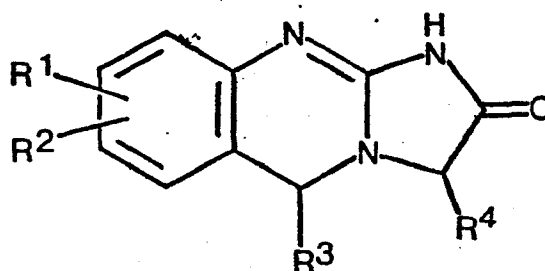
20. Juli 1950

RAN 4044/50

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel/Schweiz

Neue Chinazolinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung,
pharmazeutische Präparate und deren Herstellung sowie
N-(2-Aminobenzyl)-glycinderivate.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue tricyclische Verbindungen, nämlich Imidazo-chinazoline der Formel



5 worin R^1 und R^2 Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Halogen, Phenyl, Phenoxy, Amino, nieder-Alkylamino oder di-nieder-Alkylamino, und R^1 und R^2 an benachbarten Kohlenstoffatomen auch gemeinsam Methylendioxy; R^3 Wasserstoff,

nieder-Alkyl oder Phenyl; und R^4 nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Aryl-nieder-alkyl oder Aryl bedeuten, deren Tautomere und Salze solcher Verbindungen.

- 5 Der hier verwendete Ausdruck "nieder" bezieht sich vorzugsweise auf Reste mit 1 - 6, insbesondere 1 - 4 C-Atomen. Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele von Alkylresten sind: Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl und Hexyl. Aryl bedeutet
10 insbesondere Phenyl oder durch Halogen, nieder-Alkyl, Hydroxy und/oder nieder-Alkoxy substituiertes Phenyl.

- Unter den Verbindungen der Formel I sind diejenigen, die in D-Form vorliegen, bevorzugt. Bevorzugt sind ferner
15 die Verbindungen an Formel I, worin R^1 und R^3 Wasserstoff, R^2 Halogen in 6- oder 7-Stellung oder nieder-Alkyl in 6-Stellung, insbesondere 6-Chlor, 7-Brom oder 6-Methyl, und R^4 nieder-Alkyl, insbesondere Methyl, darstellen, bevorzugt.

Besonders bevorzugt sind

- 20 D-6-Chlor-1,5-dihydro-3-methyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on,
 D-1,5-Dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on,
 D-7-Brom-1,5-dihydro-3-methyl-imidazo[2,1-b]china-
25 zolin-2(3H)-on
 und deren Salze.

Beispiele von Verbindungen der Formel I sind

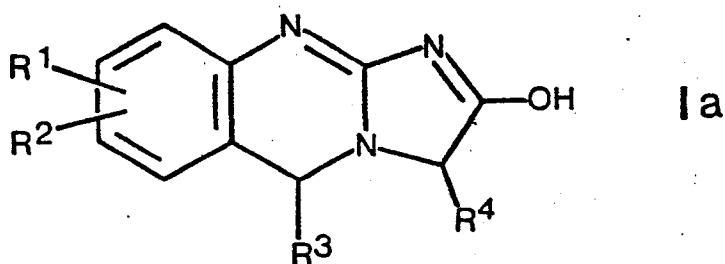
- L-6-Chlor-1,5-dihydro-3-hydroxymethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on,
30 L-6-Chlor-1,5-dihydro-3-phenyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on,
 L-6-Chlor-1,5-dihydro-3-isobutyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on,

L-3-Benzyl-6-chlor-1,5-dihydro-imidazo[2,1-b]
chinazolin-2(3H)-on

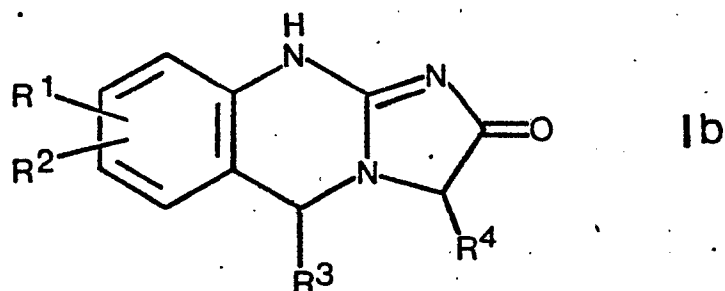
und deren Salze.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindungen sowie pharmazeutische Präparate auf der Basis der genannten Verbindungen.

Die Verbindungen der Formel I können in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen. Die Erfindung beschränkt sich daher nicht auf Verbindungen der oben dargestellten Formel I, sondern umfasst auch die Tautomeren, beispielsweise solche der Formel



und

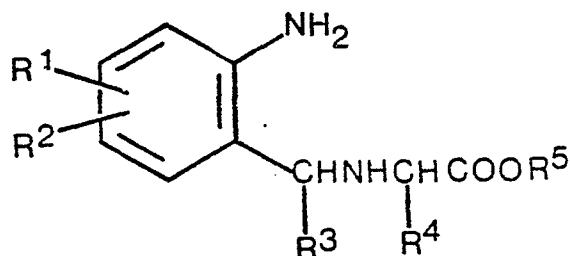


Die Verbindungen der Formel I und deren Tautomeren, z.B. Ia und Ib können weiterhin in Form von Racematen oder in optisch aktiver Form vorliegen, wobei alle diese Formen Gegenstand der Erfindung sind.

Beispiele physiologisch verträglicher Salze sind Mineralsäuresalze, wie Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate und Phosphate; Salze organischer Sulfonsäuren, wie Alkylsulfate und Arylsulfonate; und Carbonsäuresalze, wie Succinate, Citrate, Tartrate und Maleate.

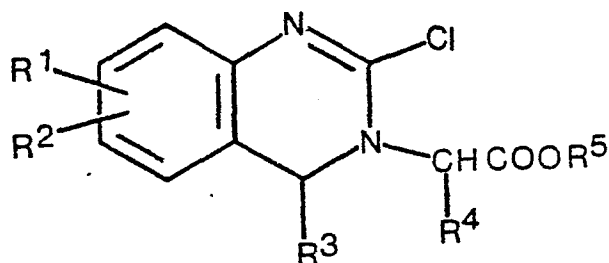
Die Verbindungen der Formel I und deren Tautomeren können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man

a) eine Verbindung der Formel



5 worin $R^1 - R^4$ die obige Bedeutung haben und R^5 nieder-Alkyl darstellt, mit Bromcyan umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel



10 worin $R^1 - R^5$ die obige Bedeutung haben, mit Ammoniak behandelt.

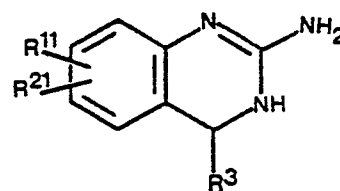
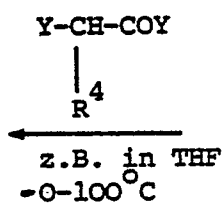
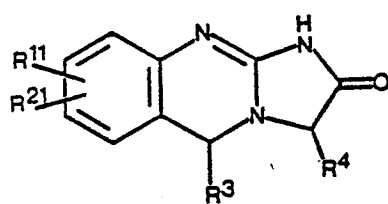
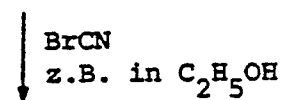
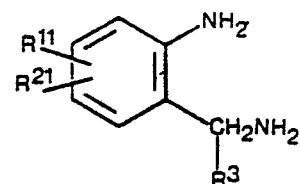
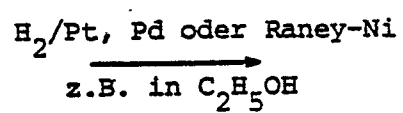
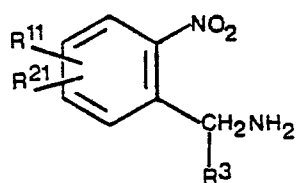
Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit Bromcyan wird zweckmässig unter Erwärmen in einem Lösungsmittel, wie einem niederen Alkohol, z.B. Aethanol durchgeführt. Die
 15 Umsetzung einer Verbindung der Formel III mit Ammoniak wird zweckmässig unter Erwärmen in einem Lösungsmittel, wie einem niederen Alkohol, z.B. Aethanol, und Wasser, durchgeführt.

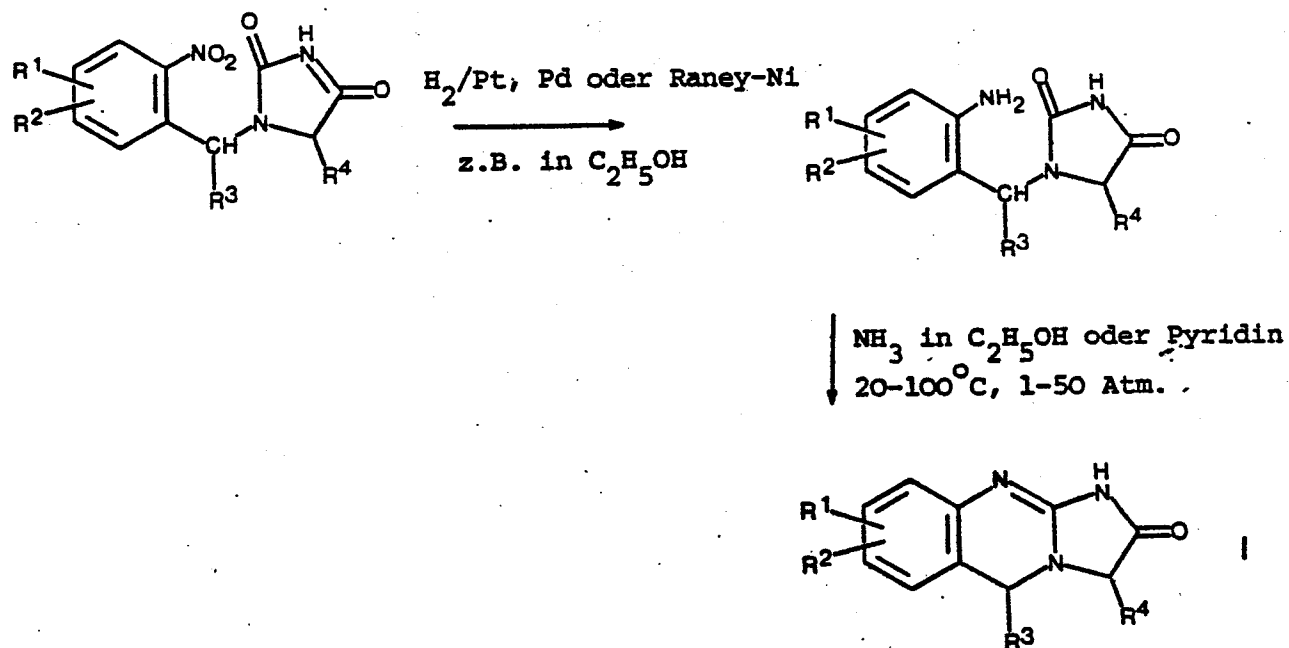
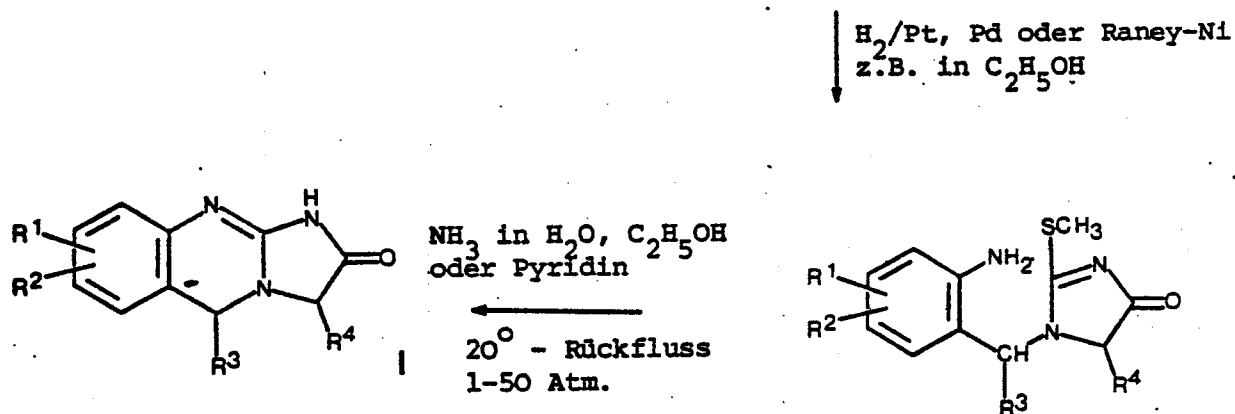
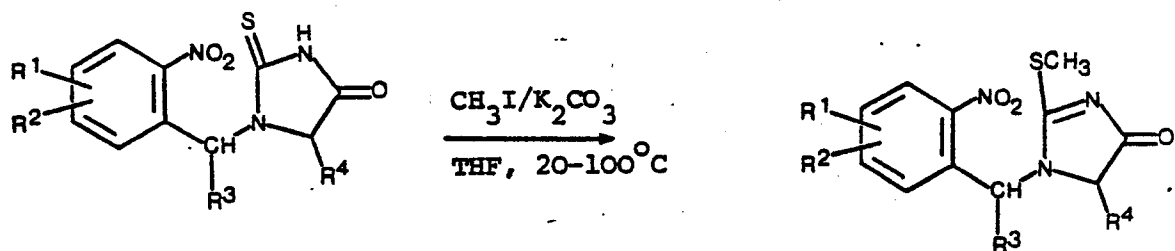
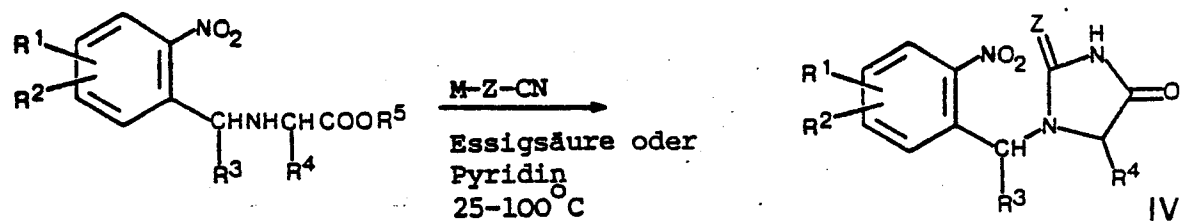
Eine Verbindung der Formel I, worin R^1 und/oder R^2 Wasserstoff ist, kann in an sich bekannter Weise halogeniert werden. So kann man z.B. eine Lösung einer in den

Stellungen 6, 7, 8 und 9 unsubstituierten Verbindung in Essigsäure mit Brom zur 7-Bromverbindung umsetzen.

5 Die Verbindungen der Formel I, worin R^1 und R^2 von einer gegebenenfalls alkylierten Aminogruppe verschieden sind, können nach dem nachstehend wiedergegebenen Formelschema I hergestellt werden, worin Y Chlor oder Brom darstellt, R^{11} und R^{21} die gleichen Bedeutungen haben wie R^1 und R^2 mit Ausnahme von gegebenenfalls alkyliertem Amino und R^3 und R^4 obige Bedeutung haben.

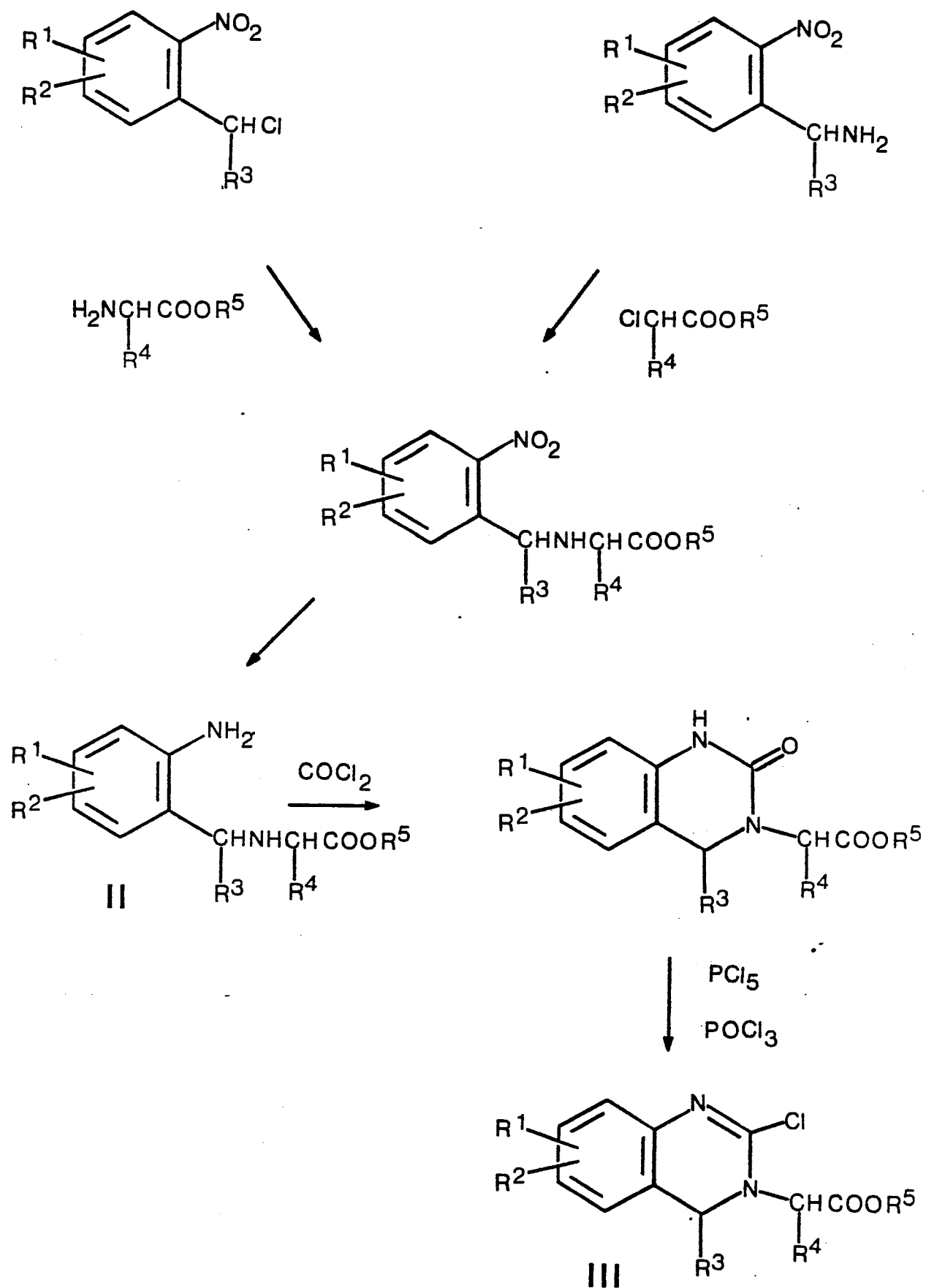
10 Die Verbindungen der Formel I können ferner nach dem nachstehend wiedergegebenen Formelschema II hergestellt werden, worin Z Sauerstoff oder Schwefel, M Ammonium, Kalium oder Natrium darstellen und die restlichen Symbole obige Bedeutung haben.

Formelschema I

Formelschema II

Die Verbindungen der Formel II sind neu und als solche ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III können nach dem nachstehend wiedergegebenen Formelschema III, worin
5 X Halogen darstellt und die restlichen Symbole obige Bedeutung haben, bzw. in Analogie zu den in den Beispielen angegebenen Methoden hergestellt werden.

Formelschema III

Die Verbindungen der Formel I, deren Tautomere und physiologisch verträgliche Salze solcher Verbindungen sollen als Heilmittel Verwendung finden. Sie hemmen z.B. die Aggregation der Blutplättchen und können daher zur Verhütung von Thrombosen verwendet werden. Ausserdem sind sie kreislaufwirksam. So können sie auf Grund ihrer positiven inotropen Wirkung ohne wesentliche Tachycardie zur Behandlung und Prophylaxe von Herzversagen und Herzschwäche verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I und deren Tautomere können als Heilmittel z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie oder ihre Salze in Mischung mit einem für die enterale, perkutane oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline, usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln; in halbfester Form, z.B. als Salben; oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten. Die orale Verabreichung der erfindungsgemässen Verbindungen ist bevorzugt. Für den Erwachsenen kommen eine orale Tagesdosis von 0,5 bis 30 mg/kg und eine parenterale Tagesdosis von 0,05 bis 10 mg/kg in Frage.

Die aggregationshemmende Wirkung wurde nach der Aggregometer-Methode von BORN [Nature 194, 927 (1962)] und MICHAL und BORN [Nature 231, 220 (1967)] nachgewiesen. Die maximale Aggregationsgeschwindigkeit wurde als Versuchsparameter genommen und die effektive Konzentration (EC_{50}) aus Dosis-Wirkungskurven ermittelt.

Menschliches Plasma wurde aus mit Citrat (10,6 mM) zersetztem venösem Blut durch Zentrifugieren erhalten. 0,18 ml Plasma wurden mit 10 μ l wässriger Suspension der Testverbindungen versetzt, 10 Minuten bei 37°C inkubiert, worauf
5 die Aggregation durch Zusatz von 10 μ l Collagen-Fibril-Suspension eingeleitet wurde.

Kaninchen-Plasma wurde aus mit Citrat (9 mM) zersetztem arteriellem Blut durch Zentrifugieren erhalten. 1 ml Plasma wurde mit 10 μ l Test-Lösung versetzt und 1 Minute bei 37°C
10 inkubiert, worauf 8 μ l Collagen-Fibril-Suspension oder 10 μ l Adenosindiphosphat (ADP) in 10^{-4} M Kochsalzlösung zugesetzt wurden. Als Kontrollwert diente mit Dimethylsulfoxid inkubiertes Plasma.

Die Resultate sind in der nachstehenden Tabelle I
15 wiedergegeben.

Die positiv inotrope Wirkung wurde nach oraler Gabe der Prüfsubstanzen an wachen Schäferhunden gemessen. Die Tiere sind zu diesem Zweck mit einem implantierten Druck-Telemetrie-System ausgerüstet, wobei der Druckaufnehmer
20 im linken Ventrikel fixiert ist. Der linksventrikuläre Druck wird über den implantierten Radiosender aus dem Tier gesendet und über ein geeignetes Antennen- und Empfängersystem empfangen, demoduliert und verstärkt. Durch Differenzierung des ansteigenden Schenkels des linksventrikulären Druckes (LVP) wird die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dLVP/dt_{max}$) errechnet, was als Kontraktilitätsparameter gilt. Gleichzeitig wird die Herzfrequenz
25 über einen Cardiotachographen aufgezeichnet. Unter Inotropie werden die prozentuale Veränderung ($\Delta\%$) von $dLVP/dt_{max}$ und die Wirkungsdauer in Minuten (Min) angegeben.
30 Unter Tachycardie werden die prozentualen Veränderungen der Herzfrequenz ($\Delta\%$) nach Gabe der Prüfsubstanz und die Wirkungsdauer in Minuten (Min) angegeben. Die Resultate sind in der nachstehenden Tabelle II wiedergegeben.

Tabelle I

Collagen- und ADP-induzierte Blutplättchenaggregation

Verbindung	Kaninchen-Plasma		menschliches Plasma	
	Collagen EC 50 µM	ADP EC 50 µM	Collagen EC 50 µM	
D-1,5-Dihydro-3,9-dimethyl- imidazo[2,1-b]chinazolin- 2(3H)-on-hydrochlorid	3,0	32	26	
L-1,5-Dihydro-3,9-dimethyl- imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)- on-hydrochlorid	18	60	49	
D-1,5-Dihydro-3,7-dimethyl- imidazo[2,1-b]chinazolin- 2(3H)-on-hydrochlorid	3,1	19	3,4	
L-1,5-Dihydro-3,7-dimethyl- imidazo[2,1-b]chinazolin- 2(3H)-on-hydrochlorid	22	77	33	
D-1,5-Dihydro-3,6-dimethyl- imidazo[2,1-b]chinazolin- 2(3H)-on-hydrochlorid	0,19	2,2	2,3	
L-1,5-Dihydro-3,6-dimethyl- imidazo[2,1-b]chinazolin- 2(3H)-on-hydrochlorid	0,93	11	6,2	
L-1,5-Dihydro-3-hydroxy- methyl-6-methyl-imidazo- [2,1-b]chinazolin-2(3H)- on-hydrochlorid	-	-	14	

Tabelle II

Verbindung	Dosis mg/kg	Inotropie $\Delta\%$ Min	Herzfrequenz $\Delta\%$ Min
D-6-Chlor-1,5-dihydro-3-methyl- imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)- on-hydrochlorid	5	93 145	28 115
D-1,5-Dihydro-3,6-dimethyl- imidazo[2,1-b]chinazolin- 2(3H)-on-hydrochlorid	10	82 440	63 480
L-1,5-Dihydro-3,9-dimethyl- imidazo[2,1-b]chinazolin- 2(3H)-on-hydrochlorid	10	43 120	16 100

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Die Temperaturen sind in °C angegeben.

Beispiel 1

5 Zu einer Lösung von 11,8 g N-(2-Amino-3-methylbenzyl)-
L-alanin-äthylester in 30 ml Aethanol wurde bei Raumtempera-
tur unter Rühren eine Lösung von 5,3 g Bromcyan in 10 ml
Aethanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde zum
Rückfluss erhitzt und dann unter vermindertem Druck zur
Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit 100 ml Wasser
10 versetzt und durch Zusatz von 3 N Ammoniumhydroxyd unter
Rühren alkalisch gestellt. Das Gemisch wurde dann weitere 30
Minuten gerührt und dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid
extrahiert. Die organischen Extrakte wurden zweimal mit je
150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
15 eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aethanol umkristalli-
siert und lieferte L-1,5-Dihydro-3,9-dimethylimidazo[2,1-b]-
chinazolin-2(3H)-on, Schmelzpunkt 259-261°, $[\alpha]_D +15,5^\circ$
(c = 1% in Methanol).

Durch Umkristallisation der so erhaltenen Base aus 1 N
20 Salzsäure und Acetonitril (3:1) wurde das Hydrochlorid vom
Schmelzpunkt 272-275° (Zers.) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Zu einer Lösung von 91,8 g L-Alanin-äthylester-hydro-
chlorid in 300 ml absolutem Aethanol wurde innerhalb von 30
25 Minuten eine Lösung von 120 ml Triäthylamin in 200 ml ab-
solutem Aethanol getropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf
60° erwärmt, wobei eine klare Lösung entstand. Zu dieser
Lösung wurde innerhalb 1 Stunde eine Lösung von 55,5 g 3-
(Chlormethyl)-2-nitrotoluol in 300 ml absolutem Aethanol
30 getropft. Danach wurde die Temperatur auf 80° erhöht und das
Reaktionsgemisch über Nacht bei dieser Temperatur gerührt.
Danach wurde unter vermindertem Druck zur Trockene einge-
dampft und der Rückstand in 600 ml Wasser gelöst. Die Lösung

wurde dreimal mit Methylenchlorid extrahiert und die Extrakte wurden nacheinander mit Wasser und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/5% Methanol als Laufmittel gereinigt. Man erhielt N-(3-Methyl-2-nitrobenzyl)-L-alanin-äthylester als gelbes Öl, $[\alpha]_D -36^\circ$ (c = 1% in Methanol).

Eine Lösung von 26,6 g N-(3-Methyl-2-nitrobenzyl)-L-alanin-äthylester in 100 ml absolutem Äthanol wurde in Gegenwart von 2 g 10%igem Pd/C hydriert. In 5 Stunden wurden 6,7 l Wasserstoff aufgenommen. Nach beendeter Hydrierung wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Man erhielt N-(2-Amino-3-methylbenzyl)-L-alanin-äthylester als gelbes Öl, $[\alpha]_D -52,6^\circ$ (c = 1% in Methanol).

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- aus 3-(Chlormethyl)-2-nitrotoluol und D-Alanin-äthylester-hydrochlorid der N-(3-methyl-2-nitrobenzyl)-D-alanin-äthylester, gelbes Öl, $[\alpha]_D + 31,4^\circ$ (c = 1% in Methanol);
- aus α^3 -Chlor-4-nitro-m-xylol und L-Alanin-äthylester-hydrochlorid der N-(5-Methyl-2-nitrobenzyl)-L-alanin-äthylester, rotes Öl, $[\alpha]_D -12,6^\circ$ (c = 1% in Methanol);
- aus α^3 -Chlor-4-nitro-m-xylol und D-Alanin-äthylester-hydrochlorid der N-(5-Methyl-2-nitrobenzyl)-D-alanin-äthylester, rotes Öl, $[\alpha]_D + 11,4^\circ$ (c = 1% in Methanol);
- aus α^2 -Chlor-3-nitro-o-xylol und L-Alanin-äthylester-hydrochlorid der N-(2-Methyl-6-nitrobenzyl)-L-alanin-äthylester, rotes Öl, $[\alpha]_D + 35,8^\circ$ (c = 1% in Methanol);
- aus α^2 -Chlor-3-nitro-o-xylol und D-Alanin-äthylester-hydrochlorid der N-(2-Methyl-6-nitrobenzyl)-D-alanin-äthylester, rotes Öl, $[\alpha]_D -34^\circ$ (c = 1% in Methanol);
- aus α^2 -Chlor-3-nitro-o-xylol und L-Serin-äthylester-hydrochlorid der N-(2-Methyl-6-nitrobenzyl)-L-serin-äthylester, rotes Öl, $n_D^{24} = 1,5474$;

aus α^2 -Chlor-3-nitro-o-xylol und D- α -Phenylglycin-
äthylester-hydrochlorid der N-(2-Methyl-6-nitrobenzyl)-D- α -
phenylglycin-äthylester, rotes Oel, $n_D^{24} = 1,5261$;

5 aus 2-Nitrobenzylchlorid und L-Alanin-äthylester-hydro-
chlorid der 2-Nitrobenzyl-L-alanin-äthylester, dunkelrotes
Oel, $[\alpha]_D -5,4^\circ$ (c = 1% in Aethanol);

aus 2-Nitrobenzylchlorid und D-Alanin-äthylester-hydr-
ochlorid der (2-Nitrobenzyl)-D-alanin-äthylester, rotes Oel,
 $[\alpha]_D +5,4^\circ$ (c = 1% in Aethanol);

10 aus N-3-Methyl-2-nitrobenzyl-D-alanin-äthylester der N-
(2-Amino-3-methylbenzyl)-D-alanin-äthylester, hellgelbes
Oel, $[\alpha]_D +51^\circ$ (c = 1% in Methanol);

aus N-(5-Methyl-2-nitrobenzyl)-L-alanin-äthylester der
N-(2-Amino-5-methylbenzyl)-L-alanin-äthylester, $[\alpha]_D -45^\circ$
15 (c = 1% in Methanol);

aus N-(5-Methyl-2-nitrobenzyl)-D-alanin-äthylester der
N-(2-Amino-5-methylbenzyl)-D-alanin-äthylester, rotes Oel,
 $[\alpha]_D +34,2^\circ$ (c = 1% in Methanol);

20 aus N-(2-Methyl-6-nitrobenzyl)-L-alanin-äthylester der
N-(2-Amino-6-methylbenzyl)-L-alanin-äthylester, gelbes Oel,
 $[\alpha]_D -34,7^\circ$ (c = 1% in Methanol);

aus N-(2-Methyl-6-nitrobenzyl)-D-alanin-äthylester der
N-(2-Amino-6-methylbenzyl)-D-alanin-äthylester, rötliches
Oel, $[\alpha]_D +36,8^\circ$ (c = 1% in Methanol);

25 aus N-(2-Methyl-6-nitrobenzyl)-L-serin-äthylester der
N-(2-Amino-6-methylbenzyl)-L-serin-äthylester, rotes Oel,
 $n_D^{24} = 1,5468$;

aus N-(2-Methyl-6-nitrobenzyl)-D- α -phenylglycin-äthyl-
ester der N-(2-Amino-6-methylbenzyl)-D- α -phenylglycin-
30 äthylester, gelbes Oel, $n_D^{24} = 1,5665$;

aus (2-Nitrobenzyl)-L-alanin-äthylester der 2-Amino-
benzyl-L-alanin-äthylester, rotes Oel, $[\alpha]_D -55,1^\circ$ (c = 1%
in Aethanol);

aus 2-Nitrobenzyl-D-alanin-äthylester der 2-Amino-
35 benzyl-D-alanin-äthylester, dunkelrotes Oel, $[\alpha]_D +57,2^\circ$ (c =
1% in Aethanol).

Beispiel 2

5 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(2-Amino-3-methylbenzyl)-D-alanin-äthylester das D-1,5-Dihydro-3,9-dimethylimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid erhalten. Schmelzpunkt 270-275° (Zers.). Die freie Base schmilzt bei 262-265°.

Beispiel 3

10 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(2-Amino-5-methylbenzyl)-L-alanin-äthylester das L-1,5-Dihydro-2,7-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid erhalten. Hellgelbe Kristalle, Schmelzpunkt 173-176°. Die freie Base schmilzt unter Zersetzung über 300°.

Beispiel 4

15 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(2-Amino-5-methylbenzyl)-D-alanin-äthylester das D-1,5-Dihydro-3,7-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid erhalten. Hellgelbe Kristalle, Schmelzpunkt 173-176° (Zers.). Die freie Base schmilzt unter Zersetzung bei 310-314°.

Beispiel 5

20 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(2-Amino-6-methylbenzyl)-L-alanin-äthylester das L-1,5-Dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid erhalten. Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 285-288° (Zers.). Die freie Base schmilzt oberhalb 340° unter Zer-
25 setzung.

Beispiel 6

30 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(2-Amino-6-methylbenzyl)-D-alanin-äthylester das D-1,5-Dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid erhalten. Hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 287-290°

(Zers.). Die freie Base schmilzt oberhalb 340°.

Beispiel 7

5 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(2-Amino-6-methylbenzyl)-L-serin-äthylester das L-1,5-Dihydro-3-hydroxymethyl-6-methyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid erhalten. Gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 320-325° (Zers.).

Beispiel 8

10 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(2-Amino-6-methylbenzyl)-D- α -phenylglycin-äthylester das D-1,5-Dihydro-3-phenyl-6-methyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid erhalten. Hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt etwa 320° (Zers.).

Beispiel 9

15 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus 2-Amino-benzyl-L-alanin-äthylester das L-1,5-Dihydro-3-methyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid erhalten. Braune Kristalle vom Schmelzpunkt 223-226°. Die freie Base schmilzt bei 300-305° unter Zersetzung.

Beispiel 10

20 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus 2-Amino-benzyl-D-alanin-äthylester das D-1,5-Dihydro-3-methyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid erhalten. Gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 225-227°. Die freie Base schmilzt bei etwa 300° unter Zersetzung.

Beispiel 11

25 Zu einer Lösung von 11,9 g N-(2-Amino-6-chlorbenzyl)-L-alaninäthylester in 20 ml Aethanol wurde bei Zimmertemperatur unter Rühren eine Lösung von 5 g Bromcyan in

20 ml Aethanol zugetropft. Dann wurde das Reaktionsgemisch 1 Stunde am Rückfluss gekocht, zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit 150 ml Wasser versetzt und unter Rühren mit 3N NH_4OH alkalisch gestellt. Nach 30 Minuten Rühren wurde die Fällung abfiltriert und aus 1N HCl und Acetonitril umkristallisiert. Man erhielt 9,1 g (68% d.Th.) L-6-Chlor-1,5-dihydro-3-methylimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid als gelbe Kristalle vom Smp. $260-263^\circ$, $[\alpha]_D +34,2^\circ$ (DMSO).

10 D-6-Chlor-1,5-dihydro-3-methylimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid wurde analogerweise aus N-(2-Amino-6-chlorbenzyl)-D-alanin-äthylester erhalten, Smp. $263-266^\circ$, $[\alpha]_D -23,9^\circ$ (DMSO); Smp. der freien Base $275-280^\circ$.

15 Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

18,24 g L-Alaninäthylester-hydrochlorid in 60 ml Aethanol wurde eine Mischung von 25 ml Triäthylamin in 60 ml Aethanol zugetropft und das Gemisch auf 80° erhitzt. Der entstandenen Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Lösung von 15 g α -Brom-2-chlor-6-nitrotoluol in 60 ml Aethanol zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht bei 80° gerührt und dann zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit 150 ml ionenfreiem Wasser versetzt und zweimal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Produkt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/5% Methanol gereinigt. Man erhielt 15,75 g (91% d.Th.) N-(2-Chlor-6-nitrobenzyl)-L-alaninäthylester, n_D^{20} 1,5267.

N-(2-Chlor-6-nitrobenzyl)-D-alaninäthylester wurde analogerweise aus D-Alaninäthylester und α -Brom-2-chlor-6-nitrotoluol erhalten, n_D^{25} : 1,5247.

Eine Lösung von 14,3 g N-(2-Chlor-6-nitrobenzyl)-L-alaninäthylester in 50 ml absolutem Aethanol wurde in Gegenwart von 1 g Raney-Nickel hydriert. Nach beendeter Hydrierung wurde vom Katalysator abfiltriert und das
5 Filtrat zur Trockene eingedampft. Man erhielt 12,6 g (99% d.Th.) N-(2-Amino-6-chlorbenzyl)-L-alaninäthylester, n_D^{22} 1,5430.

N-(2-Amino-6-chlorbenzyl)-D-alaninäthylester wurde analogerweise durch Hydrierung von N-(2-Chlor-6-nitrobenzyl)-
10 D-alaninäthylester erhalten, n_D^{23} 1,5405.

Beispiel 12

In zu Beispiel 11 analoger Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

D-6,7-Dichlor-1,5-dihydro-3-methylimidazo[2,1-b]
15 chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid, Smp. $>280^\circ$,
L-6,7-Dichlor-1,5-dihydro-3-methylimidazo[2,1-b]-chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid, Smp. $>290^\circ$,
D-7-Brom-1,5-dihydro-3-methylimidazo[2,1-b]chinazolin-
2(3H)-on-hydrochlorid, Smp. $268-270^\circ$,
20 L-7-Brom-1,5-dihydro-3-methylimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid, Smp. $280-284^\circ$ (Zers.),
L-6-Chlor-7-methoxy-1,5-dihydro-3-methylimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid, Smp. $>280^\circ$.

Beispiel 13

25 In zu Beispiel 11 analoger Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

aus N-(2-Chlor-6-nitrobenzyl)-3-phenyl-D-alanin-äthylester, $[\alpha]_D -21,2^\circ$ (c = 1% in Aethanol) über N-(2-Amino-6-chlorbenzyl)-3-phenyl-D-alanin-äthylester, $[\alpha]_D$
30 $+40,7^\circ$ (c = 1% in Aethanol), das D-3-Benzyl-6-chlor-1,5-dihydroimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid, Smp. $260-265^\circ$ (Zers.); Smp. der Base $270-275^\circ$ (Zers.);
aus N-(2-Chlor-6-nitrobenzyl)-D-leucin-äthylester über N-(2-Amino-6-chlorbenzyl)-D-leucin-äthylester,
35 $[\alpha]_D +8,5^\circ$ (c = 1% in Aethanol) das D-6-Chlor-1,5-dihydro-

3-isobutylimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid,
Smp. 290-293°; Smp. der Base 280-285°;

aus N-(2-Chlor-6-nitrobenzyl)-D-serin-äthylester,
[α]_D 2,7° (c = 1% in Aethanol), über N-2-(Amino-6-chlor-
5 benzyl)-D-serin-äthylester, Smp. 73-75°, [α]_D +65,5° (c =
1% in Aethanol) das D-6-Chlor-3-hydroxymethyl-1,5-dihydro-
imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid, Smp. der
Base >300° (Zers.);

aus D-N-(2-Chlor-6-nitrobenzyl)-2-phenylglycin-
10 äthylester, [α]_D -21° (c = 1% in Aethanol), über D-N-(2-
Amino-6-chlorbenzyl)-2-phenylglycin-äthylester, [α]_D
-4,5° (c = 1% in Aethanol) das D-6-Chlor-3-phenyl-1,5-
dihydroimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid,
Smp. >300° (Zers.); Smp. der Base 260-265° (Zers.).

15

Beispiel 14

Ein Gemisch von 6 g Aethyl-D-2,5-dichlor-α-methyl-3-
(4H)-chinazolin-acetat, 20 ml absolutem Aethanol und
25 ml 5%igem alkoholischem Ammoniak wurde über Nacht im
Druckrohr auf 110° erhitzt. Das Druckrohr wurde im Eis-
20 bad abgekühlt und geöffnet. Der entstandene Kristallbrei
wurde abgenutscht und mit kaltem Aethanol gewaschen. Die
erhaltenen Kristalle wurden in 1N Salzsäure gelöst und
filtriert. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft und
der Rückstand aus 1N Salzsäure und Acetonitril als D-6-
25 Chlor-1,5-dihydro-3-methyl-imidazo[2,1-b]-chinazolin-
2(3H)-on-hydrochlorid umkristallisiert (4,3 g, 74% d.Th.),
Smp. 275-278°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt
werden:

30

Einem Gemisch von 18,24 g D-Alaninäthylester-hydro-
chlorid in 60 ml Aethanol wurde ein Gemisch von 25 ml
Triäthylamin in 60 ml Aethanol zugetropft und das Reaktions-
gemisch auf 80° erhitzt. Der entstandenen Lösung wurde bei
dieser Temperatur eine Lösung von 15 g 2-Chlor-6-nitro-

benzylbromid in 60 ml Aethanol zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht bei 80° gerührt, dann zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit 150 ml ionenfreiem Wasser versetzt und zweimal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Produkt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/5% Methanol gereinigt. Man erhielt 16 g (93% d.Th.) N-(2-Chlor-6-nitrobenzyl)-D-alaninäthylester, n_D^{25} 1,5247; $[\alpha]_D$ -6,9° (c = 1%, C₂H₅OH).

Eine Lösung von 14,3 g N-(2-Chlor-6-nitrobenzyl)-D-alaninäthylester in 50 ml Aethanol wurde in Gegenwart von 1 g Raney-Nickel hydriert. In 2 Stunden wurden 3,35 l Wasserstoff aufgenommen. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Man erhielt 12,6 g (99% d.Th.) N-(2-Amino-6-chlorbenzyl)-D-alaninäthylester, n_D^{23} 1,5405, $[\alpha]_D$ +55,8° (c = 1%, C₂H₅OH).

Zu einer Lösung von 71,75 g N-(2-Amino-6-chlorbenzyl)-D-alaninäthylester in 400 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden unter Stickstoffbegasung und Rühren 52 g N,N'-Carbonyldiimidazol portionsweise zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden gerührt und 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt und zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 1500 ml Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit zweimal 400 ml 1N Salzsäure und dann mit 400 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/5% Methanol gereinigt. Ausbeute: 79 g (99% d.Th.) Aethyl-D-5-chlor-1,4-dihydro- α -methyl-2-oxo-3(2H)-chinazolinacetat, $[\alpha]_D^{25}$ -40,8° (c = 1%, C₂H₅OH).

50,9 g Aethyl-D-5-chlor-1,4-dihydro- α -methyl-2-oxo-3(2H)-chinazolinacetat wurden in 135 ml Phosphoroxychlorid gelöst und 3 Stunden unter Rühren auf 110° erhitzt. Nach dem Kühlen wurde das Reaktionsgemisch zur Trockene eingedampft,

der Rückstand in 250 ml Chloroform gelöst, die Lösung mit 300 ml Eiswasser verdünnt und durch tropfenweise Zugabe von 40%igem Natriumhydroxyd bis auf pH 7-8 eingestellt. Die Chloroformphase wurde abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Das Produkt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/5% Methanol gereinigt. Ausbeute: 37,4 g (70% d.Th.) Aethyl-D-2,5-dichlor- α -methyl-3(4H)-chinazolinacetat, n_D^{22} 1,5775.

Beispiel 15

10 Einer Lösung von 5 g D-1,5-Dihydro-3-methylimidazo-[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on in 80 ml Eisessig werden tropfenweise 1,5 ml Brom zugesetzt. Das Gemisch wird 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 100 ml Wasser verdünnt, auf 30 ml eingeeengt, nochmals mit 100 ml Wasser
15 verdünnt, mit 3N Ammoniumhydroxyd alkalisch gestellt, gewaschen und filtriert. Das ausgefallene Produkt wird mit Wasser gewaschen und aus 100 ml 2N HCl umkristallisiert. Man erhält 3,9 g (56%) D-7-Brom-1,5-dihydro-3-methyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid,
20 Smp. 268-270°.

Beispiel 16

In zu Beispiel 15 analoger Weise werden 4,7 g L-1,5-Dihydro-3-methylimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on zu 4,2 g (64%) L-7-Brom-1,5-dihydro-3-methyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid, Smp. 280-284° (Zers.) bromiert.

Beispiel 17

In üblicher Weise werden Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

5	D-6-Chlor-1,5-dihydro-3-methylimidazo- [2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid	184,6 mg
	Milchzucker	15,0 mg
	Maisstärke	37,9 mg
	Wasserlösliches Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>2,5 mg</u>
10	Gesamtgewicht pro Tablette	250,0 mg

Beispiel 18

In üblicher Weise werden Gelatinesteckkapseln folgender Zusammensetzung hergestellt:

15	D-6-Chlor-1,5-dihydro-3-methylimidazo- [2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid	200,0 mg
	Wasserlösliches Polyvinylpyrrolidon	2,0 mg
	Maisstärke	43,0 mg
	Talk	4,5 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
20	Gesamtgewicht pro Kapsel	250,0 mg

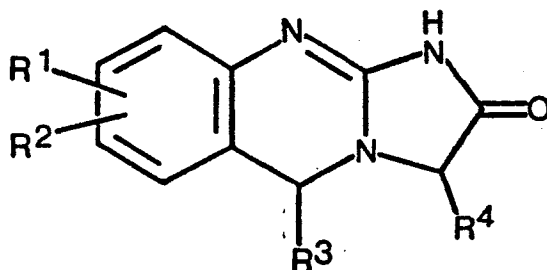
Beispiel 19

In üblicher Weise wird eine Injektionslösung folgender Zusammensetzung hergestellt:

25	D-6-Chlor-1,5-dihydro-3-methylimidazo- [2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid	114,16 mg
	Glycerinformal	2,4 ml
	Wasser	4,0 ml

Patentansprüche

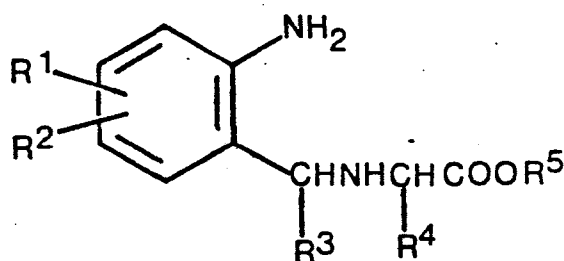
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



5 worin R^1 und R^2 Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Halogen, Phenyl, Phenoxy, Amino, nieder-Alkylamino oder di-nieder-Alkylamino, und R^1 und R^2 an benachbarten Kohlenstoffatomen auch gemeinsam Methylendioxy; R^3 Wasserstoff, nieder-Alkyl
10 oder Phenyl; und R^4 nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Aryl-nieder-alkyl oder Aryl bedeuten,

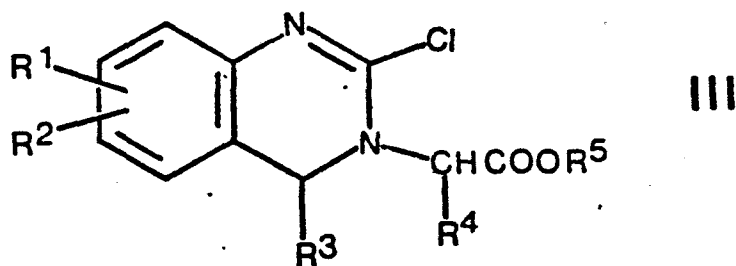
und deren Tautomeren sowie von Salzen solcher Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man

15 a) eine Verbindung der Formel



worin $R^1 - R^4$ die obige Bedeutung haben und R^5 nieder-Alkyl darstellt, mit Bromcyan umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel



worin $R^1 - R^5$ die obige Bedeutung haben,
mit Ammoniak behandelt.

5 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass man von einer Verbindung der Formel II oder III in
D-Form ausgeht.

10 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-
zeichnet, dass man von einer Verbindung der Formel II oder
III, worin R^1 und R^3 Wasserstoff, R^2 Halogen in 6- oder 7-
Stellung oder nieder-Alkyl in 6-Stellung und R^4 nieder-Alkyl
darstellen, ausgeht.

15 4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch ge-
kennzeichnet, dass man von einer Verbindung der Formel II
oder III, worin R^1 und R^3 Wasserstoff, R^2 6-Chlor, 7-Brom
oder 6-Methyl und R^4 Methyl darstellen, ausgeht.

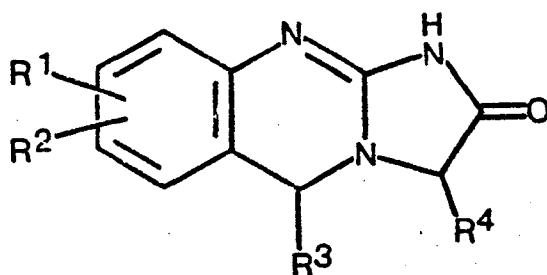
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4 Zur Her-
stellung von D-6-Chlor-1,5-dihydro-3-methylimidazo[2,1-b]
chinazolin-2(3H)-on und Salzendavon.

- 5 6. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I gemäss Definition in Anspruch 1, ein Tautomer davon oder ein physiologisch verträgliches Salz einer solchen Verbindung als wirksamen Bestandteil mit zur therapeutischen Verabreichung geeigneten, nicht-toxischen, inerten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen und flüssigen Trägern und/oder Excipientien vermischt.

7. Pharmazeutisches Präparat, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der Formel I gemäss Definition in Anspruch 1, einem Tautomeren davon oder einem physiologisch verträglichen Salz einer solchen Verbindung.

5

8. Verbindungen der Formel



5 worin R¹ und R² Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy,
nieder-Alkoxy, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-
nieder-alkyl, Halogen, Phenyl, Phenoxy, Amino, nieder-
Alkylamino oder di-nieder-Alkylamino, und R¹ und R² an
benachbarten Kohlenstoffatomen auch gemeinsam
Methylendioxy; R³ Wasserstoff, nieder-Alkyl
oder Phenyl; und R⁴ nieder-Alkyl, Hydroxy-
10 nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Aryl-
nieder-alkyl oder Aryl bedeuten,
und deren Tautomere sowie Salze solcher Verbindungen.

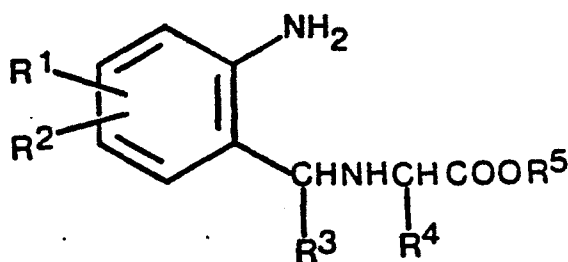
9. Verbindungen nach Anspruch 8 in D-Form.

15 10. Verbindungen nach Anspruch 8 oder 9, worin R¹ und
R³ Wasserstoff, R² Halogen in 6- oder 7-Stellung oder
nieder-Alkyl in 6-Stellung und R⁴ nieder-Alkyl darstellen.

11. Verbindungen nach Anspruch 8, 9 oder 10, worin R¹
und R³ Wasserstoff, R² 6-Chlor, 7-Brom oder 6-Methyl und R⁴
Methyl darstellen.

20 12. D-6-Chlor-1,5-dihydro-3-methylimidazo[2,1-b]
chinazolin-2(3H)-on und Salze davon.

13. Verbindungen der Formel



5 worin R^1 und R^2 Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy,
 nieder-Alkoxy, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-
 nieder-alkyl, Halogen, Phenyl, Phenoxy, Amino, nieder-
 Alkylamino oder di-nieder-Alkylamino, und R^1 und R^2 an
 benachbarten Kohlenstoffatomen auch gemeinsam
 Methylendioxy; R^3 Wasserstoff, nieder-Alkyl
 oder Phenyl; R^4 nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-
 10 alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Aryl-nieder-
 alkyl oder Aryl; und R^5 nieder-Alkyl darstellen.

14. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäss Definition in Anspruch 1, deren Tautomeren oder von physiologisch verträglichen Salzen davon zur Hemmung der Blutplättchenaggregation oder zur Verstärkung der Herzkontraktion ohne wesentliche Tachycardie.
- 5