

**204. Metaboliten der 1,5-Dihydroimidazo[2,1-*b*]chinazolin-2(3*H*)-one.
Synthese und Reaktionen einiger
1,5-Dihydro-3-hydroxyimidazo[2,1-*b*]chinazolin-2(3*H*)-one**

von **Henri Stalder**

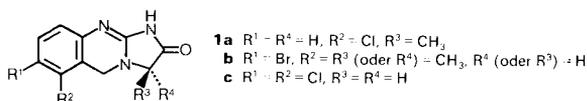
Pharmazeutische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co., AG*, CH-4002 Basel

(27.VIII.86)

**Metabolites of 1,5-Dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-ones. Preparation and Reactions of Some
1,5-Dihydro-3-hydroxyimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-ones**

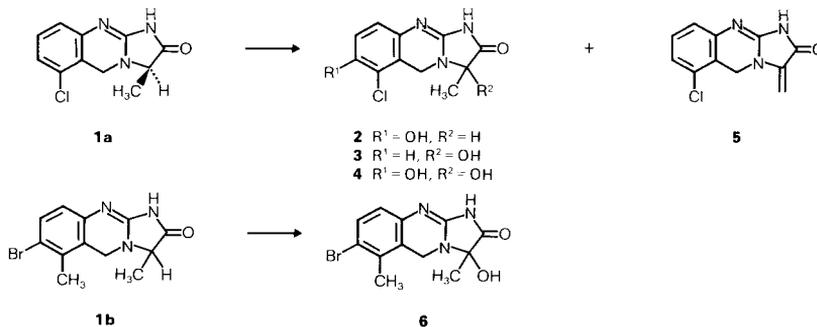
Hydroxylated 1,5-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-ones **2–4** and **6** were isolated as metabolites of imidazoquinazolinones **1a** and **1b**, respectively. The synthesis of 1,5-dihydro-3-hydroxy-3-methylimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-ones **3**, **4**, and **6**, and the preparation of some derivatives thereof is described.

1. Einleitung. – Die 1,5-Dihydroimidazo[2,1-*b*]chinazolin-2(3*H*)-one vom Typ **1** sowie einige anellierte Derivate davon besitzen biologisch interessante Eigenschaften [1] und sind zur Zeit in klinischer Prüfung. Sie haben unter anderem als Präparate mit positiv inotroper Aktivität, z. B. Ro 13-6438 (**1a**) [2], und als Blutplättchenaggregationshemmer, z. B. Ro 15-2041 (**1b**) [3] und Anagrelide (**1c**) [4], Beachtung gefunden. Metabolische Untersuchungen an solchen Verbindungen sind bis heute nicht publiziert worden. Im



Hause wurde der Metabolismus von **1a** am Hund und an der Ratte, jener von **1b** am Hund studiert. Aus dem Urin der Versuchstiere konnten unter anderen vier tricyclische Metaboliten isoliert und als die mono- und dihydroxylierten Imidazo[2,1-*b*]chinazolin-2(3*H*)-one **2–4** und **6** identifiziert werden (*Schema 1*) [5]. Für **1a** wurde ein weiteres, nicht hydroxyliertes Derivat, die 3-Methyliden-Verbindung **5**, gefunden.

Schema 1



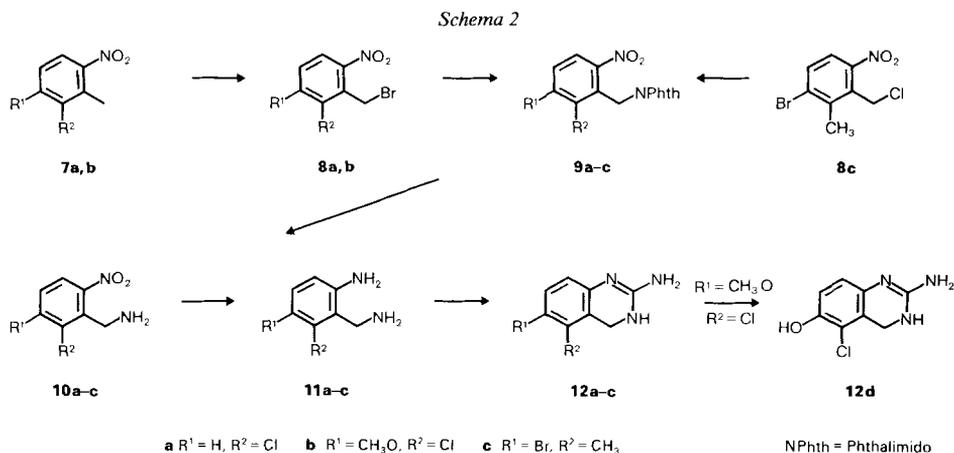
In Stellung 3 hydroxylierte Imidazo[2,1-*b*]chinazolin-2(3*H*)-one sind unseres Wissens in der Literatur nicht beschrieben¹⁾. Es war deshalb sowohl aus biologischer wie auch aus chemischer Sicht von Interesse, einen präparativen Zugang zu diesen Substanzen zu finden.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Synthese und das chemische Verhalten solcher Derivate, die nicht nur zur Bestätigung der Strukturvorschläge, sondern auch für weitere biologische Untersuchungen benötigt wurden.

2. Synthese der Metaboliten. – Die 3-Hydroxyimidazochinazolinone **A** sind 'Carbinolamine', die formal im Gleichgewicht mit dem bicyclischen Isomeren **B** stehen. Letzteres legt die Synthese solcher Verbindungen aus zwei Teilen nahe, nämlich einem entsprechenden 2-Amino-3,4-dihydrochinazolin und einem Brenztraubensäure-Derivat (= 2-Oxopropionsäure-Derivat) als Acylierungskomponente.

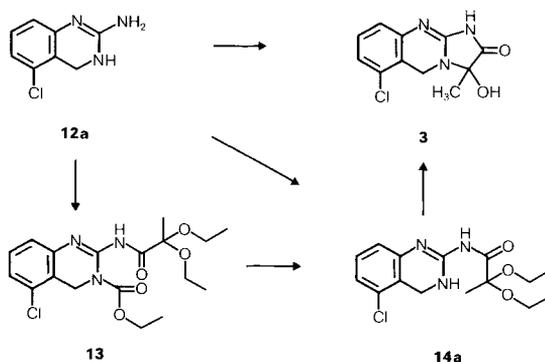


Die in der Literatur nicht beschriebenen 2-Amino-3,4-dihydrochinazoline **12** wurden in Anlehnung an *Ishikawa et al.* [6] aus den *o*-Nitrotoluolen **7a** und **7b** bzw. aus dem *o*-Nitrobenzyl-chlorid **8c** gemäss *Schema 2* hergestellt. Umsetzen der Benzyl-halogenide **8** mit Kalium-phthalimid zu **9** und folgende Hydrazinolyse ergab in Ausbeuten von 60–70% bzgl. **7** bzw. 90% bzgl. **8c** die primären Amine **10** als mässig stabile, bräunliche Öle. Katalytische Hydrierung führte in 70–90% Ausbeute zu den Diaminen **11**, die durch Reaktion mit Bromcyan in die 2-Aminochinazoline **12** (Ausbeute 70–90%) übergeführt werden konnten. Die phenolische OH-Gruppe in **12d** musste für die Reaktionssequenz als Methyl-ether geschützt werden.



¹⁾ 'CAS-on-line'-Substrukturrecherche, April 1986.

Schema 3



Auf der Suche nach einem geeigneten Brenztraubensäure-Derivat zur Acylierung der NH_2 -Gruppe an C(2) von **12** wurden zunächst Versuche mit 5-Chlorchinazolin **12a** unternommen (Schema 3). Umsetzen von **12a** mit Brenztraubensäure-ethylester in EtOH bei RT. über Nacht ergab in ca. 10–15% Ausbeute die gesuchte Verbindung **3**, die allerdings nicht in analysenreiner Form erhalten werden konnte. Das Imidazochinazolin **3** erwies sich als sehr schwerlöslich und als thermisch instabil in protischen Lösungsmitteln bei RT. und in aprotisch-dipolaren bei erhöhter Temperatur. Eine präparative chromatographische Reinigung bzw. eine Umkristallisation grösserer Mengen konnte daher nicht durchgeführt werden.

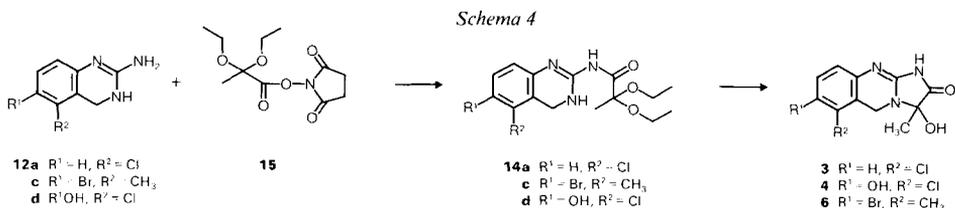
Reaktion von **12a** mit dem Pyridinium-Salz des 3-Hydroxymaleinsäure-anhydrids, einem reaktiven Brenztraubensäure-Derivat, unter Literaturbedingungen [7] ergab **3** lediglich in Spuren neben einer grossen Zahl weiterer, nicht identifizierter Produkte.

Diese Ergebnisse bewogen uns, das Zwischenprodukt **14a** schrittweise aufzubauen. Zuerst sollte mit einem geschützten Brenztraubensäure-Derivat die C(2)- NH_2 -Gruppe von **12a** acyliert und in einem Folgeschritt die Carbonyl-Gruppe freigesetzt und der Ringschluss bewerkstelligt werden.

Acylierung von **12a** mit Brenztraubensäure-diethyl-acetal und Chlorameisensäure-ethylester ergab in 25% Ausbeute das diacylierte Produkt **13**. Die Kondensation nach der Dicyclohexylcarbodiimid-Methode in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazol in DMF bei RT. über Nacht führte zwar zum monoacylierten **14a**, aber nur in 14% Ausbeute. In ebenfalls geringen Mengen wurde **14a** auch aus **13** durch Hydrolyse mit wässr. KOH-Lösung in EtOH bei RT. erhalten.

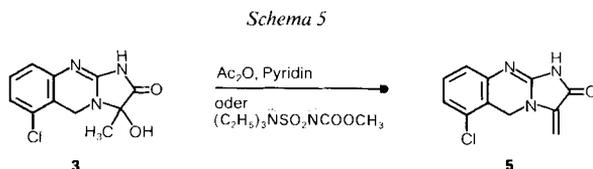
Die Ausbeute an **14a** liess sich schliesslich durch Verwenden eines bereits vorgeformten aktivierten Esters der acetalisierten Brenztraubensäure, nämlich des 2,2-Diethoxypropionsäure-[succinimido]esters (**15**) [8], auf 80% steigern (Schema 4). Die Hydrolyse der Acetal-Gruppe in **14a** gelang mit ca. 0,5N HCl in wässr. THF²⁾ und führte in guter Ausbeute zum 6-Chlor-1,5-dihydro-3-hydroxy-3-methylimidazo[2,1-*b*]chinazolin-2(3*H*)-on (**3**). Die Metaboliten **4** und **6** wurden analog zu **3** gemäss Schema 4 hergestellt.

²⁾ Zu hohe Säurekonzentration führte zur Spaltung der Amid-Bindung in **14a** und zur Rückbildung von **12a**, während mildere Bedingungen (Umacetalisierung) **14a** unverändert liessen.



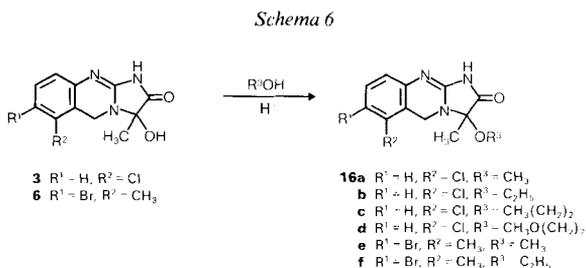
Dehydratisierung von **3** mit Ac_2O in Pyridin bei 70° während 3 h (56% Ausbeute) oder besser mit *Burgess*-Reagens³⁾ [9] führte zum 3-Methylenimidazo[2,1-*b*]chinazolin-2(3*H*)-on **5** (Schema 5).

Die Identität der Verbindungen **3–6** mit den isolierten Metaboliten wurde durch deren DC-Vergleich und durch Vergleich der GC/Massenspektren ihrer Derivate mit Diazomethan und/oder mit Pyridin/BSTFA⁴⁾ 1:1 sowie der NMR-Spektren der Diazomethan-Derivate⁵⁾ bewiesen.



3. Derivate. – Durch Veretherung der 3-OH-Gruppe und/oder *N*-Alkylierung sollten aus den Metaboliten besser lösliche Derivate hergestellt und auf ihre biologische Aktivität getestet werden.

Die Herstellung der Ether **16** gelang in 37–76% Ausbeute durch Erwärmen einer Lösung der Hydroxyamide **3** bzw. **6** im entsprechenden Alkohol in Gegenwart einer kat. Menge Mineralsäure (Schema 6). Neben den *O*-alkylierten Produkten wurden keine weiteren Verbindungen isoliert.

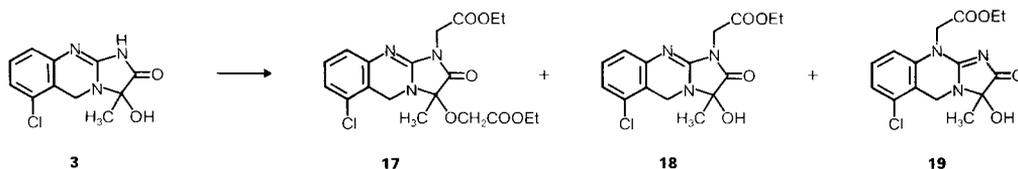


³⁾ *N*-Methoxycarbonyl-*S*-triethylammoniosulfonamidat, $^+NEt_3-SO_2-N(COOCH_3)^-$.

⁴⁾ *N,O*-Bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamid.

⁵⁾ Drei Derivate mit Diazomethan; vgl. Kap. 3.

Schema 7

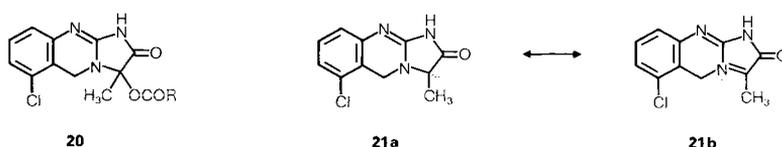


N-Alkylierte Verbindungen wurden durch Umsetzen von **3** mit Bromessigsäureethylester erhalten (Schema 7). Das Reaktionsprodukt erwies sich als Gemisch dreier Substanzen, die chromatographisch aufgetrennt und als das *N*(1),*O*-disubstituierte Derivat **17** sowie die beiden isomeren *N*-monoalkylierten Verbindungen **18** und **19** identifiziert wurden.

Analog ergab die Umsetzung von **3** und **6** mit Diazomethan ebenfalls drei Produkte: die *N*(1),*O*-dimethylierten und die *N*(1)- bzw. *N*(10)-monomethylierten Verbindungen, die durch präp. DC an Kieselgel aufgetrennt und NMR-spektroskopisch identifiziert wurden.

Sowohl die Ether **16** als auch die *N*-alkylierten Verbindungen **17–19** sind in protischen und dipolar-aprotischen Lösungsmitteln bedeutend besser löslich als die ursprünglichen Metaboliten **3** und **6**. Versuche, die Löslichkeit in H₂O zu verbessern durch Überführen der Imidazochinazolinone in ihre Salze, waren nicht erfolgreich. Zwar gelang die Bildung der Hydrochloride durch Ausfällen mittels Zugabe von HCl/EtOH zu einer Lösung der Base in einem organischen Lösungsmittel, doch sind die Substrate derart schwache Basen, dass die Salze in wässr. Lösung wieder zerfielen und die freien Basen ausfielen.

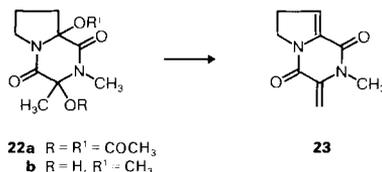
Versuche, die 3-OH-Gruppe in **3** mit einem Acyl-chlorid oder Carbonsäure-anhydrid zu verestern und ein Produkt der Struktur **20** zu isolieren, misslangen. Neben wechselnden Mengen von nicht umgesetztem **3** wurde stets nur die Methyliden-Verbindung **5** isoliert. Dehydratisierungsversuche mit **3** in Abwesenheit eines Acylierungsmittels lieferten kein **5**, was die intermediäre Bildung des Esters **20** bei der Dehydratisierung nahelegt.



Die acylierte OH-Gruppe stellt eine gute nucleofuge Gruppe dar, die, unterstützt durch das benachbarte N-Atom, offensichtlich leicht ausgestossen wird. Das resultierende Carbenium- **21a** bzw. Iminium-Ion **21b** geht schliesslich durch Abspaltung eines Protons in die Methyliden-Verbindung **5** über.

Dass *N*-substituierte 'Carbinolamine' leicht H₂O abspalten können, haben Schmidt *et al.* an Diketopiperazin-Derivaten **22** gezeigt [10]. Sie konnten mit CF₃COOH aus **22** H₂O, MeOH und AcOH unter Bildung der Enamide **23** abspalten. Schmidts Ergebnisse und unsere eigenen Befunde deuten darauf hin, dass die Methyliden-Verbindung **5** ein Arte-

Schema 8



fakt ist, der unter den sauren Bedingungen der Metabolitenisolierung aus **3** entstanden sein kann.

4. Biologische Eigenschaften. – Die 3-OH-Verbindungen **3**, **4** und **6** entsprechen in ihrer biologischen Aktivität den unhydroxylierten Vorläufern **1a** und **1b**. Dagegen zeigen die Ether-Derivate **16a–d**, das *N*(10)-alkylierte Substrat **19** und die Methyliden-Verbindung **5** nur noch einen schwachen inotropen Effekt. Ferner sind sie als Hemmer der Blutplättchenaggregation kaum (**16a**, $R = \text{CH}_3$) bzw. nicht mehr (**16b–d**, **17–19**) aktiv. Letzteres gilt auch für die Ether **16e** und **16f** des bromierten Metaboliten **6**: Der Methyl-ether **16e** besitzt noch etwa 1/100 der aggregationshemmenden Aktivität von **1b** bzw. **6**; der Ethyl-ether **16f** ist inaktiv. Interessanterweise zeigt **16f** ($R = \text{C}_2\text{H}_5$) einen starken positiv inotropen Effekt. Dies steht im Gegensatz zu den Ethern **16a–d** des Metaboliten **3** und des Methyl-ethers **16e**, die ihre Aktivität durch die *O*-Alkylierung grösstenteils einbüßen.

Der Autor dankt Dr. E. Eschenhof für die hilfreichen Diskussionen betreffend die Metaboliten, Dr. H. R. Baumgartner, Prof. Y. Bounameaux und Dr. R. Eigenmann für biologische Untersuchungen, Dr. W. Koch für die 'CAS-online'-Substrukturrecherchen sowie den folgenden Kollegen für spektroskopische und analytische Untersuchungen: Dr. E. Englert und Dr. W. Arnold (NMR), Dr. W. Vetter und W. Meister (MS), Dr. L. Chopard (IR) und Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen).

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Org. Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtration im Rotationsverdampfer bei 40–50°/15–20 Torr eingedampft. DC: DC-Fertigplatten Kieselgel F_{254} (Merck). Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (230–400 mesh bzw. 35–70 mesh, Merck). Schmp.: Apparat nach Dr. Tottoli; nicht korrigiert. IR-Spektren: Beckman-Apparat IR-9; in KBr bzw. als Film; Angaben in cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian E-390, Bruker HX-90/15, HX-270 oder AC-250; Angabe der chem. Verschiebung in ppm (δ) bzgl. Tetramethylsilan als internem Standard. MS: MS-9-Gerät, 'updated ZAB-consol' der Fa. VG Instruments, Aldrin, GB; EI, 70 eV, Angabe von m/z (% relative Ionenhäufigkeit).

2. *Herstellung der 2-Aminochinazoline 12.* 2.1. 2-Chlor-3-methyl-4-nitroanisol (**7b**) wurde hergestellt aus 2-Chlor-3-methyl-4-nitrophenol [11] durch Methylierung mit Dimethylsulfat nach [12] in 62% Ausbeute. Farblose Nadeln aus AcOEt/Hexan vom Schmp. 70–71°. IR: 3102, 3018, 2982, 2942, 2813, 1597, 1575, 1514, 1469, 1339, 1306, 1282, 1110, 1076. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,63 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 4,00 (s, CH_3O); 6,91 (*d*, $J = 9$, 1 arom. H); 7,92 (*d*, $J = 9$, 1 arom. H). MS: 201 (67, M^+), 184 (100), 149 (28). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}_3$ (201,61): C 47,66, H 4,00, Cl 17,59, N 6,95; gef.: C 47,93, H 3,98, Cl 17,32, N 7,00.

2.2. *Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der N-(Nitrobenzyl)phthalimide.* Bromierung von 2-Chlor-6-nitrotoluol (**7a**) (Fluka) und **7b** mit *N*-Bromsuccinimid nach [13] ergab die Benzyl-bromide **8a** bzw. **8b** als tränenreizende Öle, die direkt mit Kalium-phthalimid zu den entsprechenden *N*-(Nitrobenzyl)phthalimiden umgesetzt wurden.

N-(2-Chlor-6-nitrobenzyl)phthalimid (**9a**). Eine Lsg. von 266 g **8a** in 500 ml abs. DMF wurde unter Rühren mit 204 g Kalium-phthalimid (Fluka) versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde noch 2 h bei RT.

gerührt, dann mit 300 ml CHCl_3 verdünnt und auf 2 l Eis/ H_2O gegossen. Es wurde mit weiteren 600 ml CHCl_3 versetzt, die wässr. Phase noch 2mal mit CHCl_3 extrahiert, das vereinigte org. Extrakt 3mal mit je 500 ml H_2O , 1mal mit 1 l 0,2N NaOH und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das semikristalline Produkt wurde in Et_2O digeriert, abgenutscht und mit Et_2O gut nachgewaschen: 216 g **9a** als farblose Kristalle vom Schmp. 152–153⁶⁾. IR: 1722, 1711, 1526, 1352, 1334. ¹H-NMR (CDCl_3): 5,35 (s, CH_2N); 7,3–8,0 (m, 7 arom. H). MS: 316 (0,4, M^{++}), 281 (22), 130 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4$ (316,70): C 56,89, H 2,86, Cl 11,19, N 8,85; gef.: C 56,95, H 2,85, Cl 11,27, N 8,92.

N-(2-Chlor-3-methoxy-6-nitrobenzyl)phthalimid (**9b**) wurde analog **9a** aus **8b** hergestellt. Aus AcOEt hellbeige Kristalle vom Schmp. 195–196°. IR: 1772, 1711, 1357. ¹H-NMR (CDCl_3): 3,96 (s, CH_3O); 5,39 (s, CH_2N); 6,98 (d, $J = 9$, 1 arom. H); 7,98 (d, $J = 9$, 1 arom. H); 7,55–7,85 (m, Phthalimid-H). MS: kein M^{++} , 311 (16), 302 (27), 300 (85), 130 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5$ (346,73): C 55,43, H 3,20, Cl 10,23, N 8,08; gef.: C 55,25, H 3,25, Cl 10,22, N 7,90.

N-(3-Brom-2-methyl-6-nitrobenzyl)phthalimid (**9c**) wurde analog **9a** aus 3-Brom-2-methyl-6-nitrobenzylchlorid (**8c**) [14] hergestellt. Aus AcOEt farblose Kristalle vom Schmp. 212–214°. IR: 1774, 1709, 1522, 1361, 1348. ¹H-NMR (CDCl_3): 2,54 (s, CH_3); 5,27 (s, CH_2N); 7,50–7,90 (m, 6 arom. H). MS: kein M^{++} , 359 (4), 357 (4), 330 (85), 328 (87), 130 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (375,18): C 51,22, H 2,96, Br 21,30, N 7,47; gef.: C 51,27, H 2,96, Br 21,42, N 7,46.

3. Allgemeine Vorschrift zur Hydrazinolyse der Phthalimide **9**. Ein Gemisch von 0,10 mol **9** und 150 ml MeOH wurde mit 0,11 mol Hydrazin-hydrat versetzt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde die erkaltete Suspension mit 75 ml H_2O versetzt, das MeOH abgedampft und der Rückstand mit 8,5 ml konz. HCl-Lsg. versetzt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, das Filtrat mit 3N NaOH auf pH 9 gestellt und mit Et_2O extrahiert. Der vereinigte Et_2O -Extrakt wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft und das Produkt **10** gereinigt.

2-Chlor-6-nitrobenzylamin (**10a**) kristallisierte im Kühlschranks zu farblosen Kristallen vom Schmp. 28–30°. IR (Film): 3394, 3324, 1527, 1354. ¹H-NMR (CDCl_3): 1,72 (br. s, NH_2); 4,03 (s, CH_2N); 7,15–7,85 (m, 3 arom. H). MS: 185 (2, M^{++}), 169 (25), 168 (26), 150 (41), 139 (70), 138 (100). Anal. ber. für $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ (186,60): C 45,06, H 3,78, Cl 19,00, N 15,01; gef.: C 45,10, H 3,82, Cl 18,97, N 14,93.

2-Chlor-3-methoxy-6-nitrobenzylamin (**10b**): Aus Et_2O gelbliche Kristalle vom Schmp. 85–86°. IR: 3392, 3318, 2842, 1517, 1346, 1057. ¹H-NMR (CDCl_3): 1,74 (s, NH_2); 3,96 (s, CH_3O); 4,07 (s, CH_2N); 6,89 (d, $J = 9$, 1 arom. H); 7,87 (d, $J = 9$, 1 arom. H). MS: 217 (2, $M^{++} + \text{H}$), 200 (15), 198 (45), 183 (100), 168 (81). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$ (216,62): C 44,36, H 4,19, Cl 16,37, N 12,93; gef.: C 44,35, H 4,29, Cl 16,42, N 13,03.

Hydrochlorid **10b**·HCl: Aus EtOH farblose Kristalle vom Schmp. 258–260°. Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ (253,09): C 37,97, H 3,98, Cl 28,02, Cl(Ion) 14,01, N 11,07; gef.: C 38,02, H 4,14, Cl 28,23, Cl(Ion) 14,07, N 10,98.

3-Brom-2-methyl-6-nitrobenzylamin (**10c**): Aus Et_2O /Hexan gelbliche Kristalle vom Schmp. 49–51°. IR: 3380, 3318, 1518, 1338. ¹H-NMR (CDCl_3): 1,85 (br. s, NH_2); 2,73 (s, CH_3); 4,12 (s, CH_2N); 7,83 (d, $J = 9$, 1 arom. H); 7,98 (d, $J = 9$, 1 arom. H). MS: kein M^{++} , 228 (7), 226 (7), 212 (100), 210 (100). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ (245,08): C 39,21, H 3,70, Br 32,60, N 11,43; gef.: C 39,37, H 3,73, Br 32,77, N 11,73.

4. Allgemeine Vorschrift zur katalytischen Hydrierung der Nitrobenzylamine **10**. Eine Lsg. von 20 mmol **10** in 45 ml EtOH wurde mit 1–2 g Raney-Ni versetzt und bei RT. hydriert. Nach beendeter H_2 -Aufnahme wurde vom Katalysator abgetrennt, das Filtrat auf das ca. ½ Volumen eingedampft und mit HCl/EtOH das Hydrochlorid von **11** ausgefällt.

2-Amino-6-chlorbenzylamin-dihydrochlorid (**11a**·2 HCl): Aus EtOH farblose Kristalle vom Schmp. 263–265° (Zers.). IR: 2683, 2588, 1623, 1598, 1567, 1555, 1492. ¹H-NMR ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 4,10 (br. s, CH_2N); 6,70–6,95 (m, 2 arom. H); 7,05–7,25 (m, 1 arom. H). MS: 156 (100, M^{++}), 139 (93), 138 (98). Anal. ber. für $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2$ (229,54): C 36,63, H 4,83, N 12,20; gef.: C 36,74, H 4,99, N 12,16.

6-Amino-2-chlor-3-methoxybenzylamin-dihydrochlorid (**11b**·2 HCl): Aus MeOH/ Et_2O gelbliche Kristalle vom Schmp. 249–253° (Zers.). IR: 2836, 2642, 2523, 1592, 1556, 1488, 1297, 1276, 1260, 1194, 1052. ¹H-NMR ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 3,93 (s, CH_3O); 4,33 (br. s, CH_2N); 7,42 (d, $J = 9$, 1 arom. H); 7,62 (d, $J = 9$, 1 arom. H); 9,4 (br., 2 NH_2 ·HCl). MS: 186 (56, M^{++}), 169 (100), 154 (71). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$ (259,56): C 37,02, H 5,05, Cl 40,98, N 10,79; gef.: C 36,91, H 5,21, Cl 40,85, N 10,85.

6-Amino-3-brom-2-methylbenzylamin-hydrochlorid (**11c**·1,75 HCl)⁷⁾: Aus EtOH blaugelbe Kristalle vom Schmp. 238–240°. IR: 2895, 2860, 2795, 2575, 1613, 1588, 1558, 1523, 1489, 1358, 1185, 815. ¹H-NMR (D_2O): 2,54

⁶⁾ Aus der Mutterlauge wurden weitere 17,1 g **9a** vom Schmp. 148–149° gewonnen.

⁷⁾ Es konnte kein Dihydrochlorid von **11c** hergestellt werden.

(s, CH₃); 4,40 (s, CH₂N); 7,14 (d, J = 9, 1 arom. H); 7,76 (d, J = 9, 1 arom. H). MS: 214 (30, M⁺), 197 (100). Anal. ber. für C₈H₁₁BrN₂ · 1,75 HCl (278,90): C 34,45, H 4,61, Cl(Ion) 22,25, N 10,04; gef.: C 34,89, H 4,80, Cl(Ion) 22,38, N 9,93.

5. *Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der 3,4-Dihydro-2-aminochinazoline 12*. Eine Lsg. von 0,1 mol **11** (freie Base) in 250 ml Toluol wurde unter Rühren mit einer Lsg. von 0,15 mol Bromcyan in 125 ml Toluol versetzt und 4 h auf 100° erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. wurde das ausgefallene Rohprodukt abgenutscht, mit Et₂O gewaschen, in 450 ml H₂O aufgenommen und die Lsg. mit ges. NaHCO₃-Lsg. alkalisch gestellt. Der Niederschlag wurde isoliert und mit H₂O neutral gewaschen. Zur Reinigung wurde die Base in EtOH gelöst, mit HCl/EtOH in das Hydrochlorid übergeführt, die Lsg. filtriert und die Base durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. wieder ausgefällt. Abnutschen des Niederschlages und Waschen mit H₂O, Aceton und Et₂O führte zu **12**.

2-Amino-5-chlor-3,4-dihydrochinazolin (12a): Ausbeute 90%. Farblose Kristalle vom Schmp. 221–223°. IR: 3320, 3170, 3070, 2851, 2743, 1724, 1712, 1629, 1575, 1481. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 4,40 (s, CH₂N); 4,7 (br., NH, NH₂); 6,4–7,2 (m, 3 arom. H). MS: 181 (60, M⁺), 180 (100), 163 (12).

Hydrobromid 12a · HBr: Aus EtOH farblose Kristalle vom Schmp. 241–243°. IR: 1681, 1630, 1572, 1498. Anal. ber. für C₈H₉BrClN₃ (262,54): C 36,60, H 3,46, Br 30,44, Cl 13,50, N 16,01; gef.: C 36,87, H 3,59, Br 30,15, Cl 13,27, N 15,88.

2-Amino-5-chlor-3,4-dihydro-6-methoxychinazolin (12b): Ausbeute 90%. Hellbraune Kristalle vom Schmp. 211–213°. IR: 3332, 3184, 2842, 1703, 1630, 1585, 1495, 1268, 1202, 1067, 836, 802. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 3,74 (s, CH₃O); 4,38 (s, CH₂N); 5,25 (br., NH, NH₂); 6,59 (d, J = 9, 1 arom. H); 6,82 (d, J = 9, 1 arom. H). MS: 211 (96, M⁺), 196 (100), 154 (21).

Hydrochlorid 12b · HCl: Aus MeOH hellbraune Kristalle vom Schmp. 274–275° (Zers.). IR: 1687, 1626, 1581, 1494. Anal. ber. für C₉H₁₁Cl₂N₃O (248,11): C 43,57, H 4,47, Cl 28,58, N 16,94; gef.: C 43,49, H 4,57, Cl 28,21, N 16,72.

2-Amino-6-brom-3,4-dihydro-5-methylchinazolin (12c): Aus wässr. EtOH gelbliche Kristalle vom Schmp. 250–252° (Zers.). Ausbeute 70%. IR: 2855, 1698, 1630, 1575, 1467, 1407, 814. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 2,15 (s, CH₃); 4,39 (br. s, CH₂N); 6,44 (d, J = 9, 1 arom. H); 7,21 (d, J = 9, 1 arom. H). MS: 239 (74, M⁺), 238 (100), 198 (10), 159 (17). Anal. ber. für C₉H₁₀BrN₃ (240,10): C 45,02, H 4,20, N 17,50; gef.: C 45,36, H 4,62, N 17,40.

Hydrochlorid 12c · HCl: Aus MeOH farblose Kristalle vom Schmp. 240–245° (Zers.). IR: 1687, 1633, 1606, 1579. Anal. ber. für C₉H₁₁BrClN₃ (276,57): C 39,09, H 4,01, Cl(Ion) 12,82, N 15,15; gef.: C 39,13, H 3,92, Cl(Ion) 12,61, N 15,10.

2-Amino-5-chlor-3,4-dihydro-6-chinazolinol (12d): Zu einer Suspension von 21,1 g **12b** in 1200 ml CH₂Cl₂ wurde innert 15 min eine Lsg. von 50,1 g BBr₃ in 200 ml CH₂Cl₂ getropft und das Gemisch über Nacht bei RT. gerührt. Dann wurde unter Kühlung vorsichtig mit 5 ml MeOH versetzt, weitere 30 min bei RT. gerührt und der resultierende braune Niederschlag isoliert und mit CH₂Cl₂ gut ausgewaschen. Es resultierten 16,52 g (59%) **12d** · HBr als braune Kristalle vom Schmp. 275–280° (Zers.). Umkristallisieren einer Probe aus EtOH lieferte hellbraune Kristalle vom Schmp. 278–280° (Zers.). IR: 3361, 3272, 3194, 1686, 1630, 1585, 1504, 1490, 1292, 1261, 1243, 1199. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 4,45 (br. s, CH₂N); 6,78 (d, J = 9, 1 arom. H); 6,89 (d, J = 9, 1 arom. H); 7,38 (br. s, 2 H); 8,2 (br., 1 H); 10,4 (br., 1 H, NH, NH₂, OH). MS: 197 (78, M⁺), 196 (100), 179 (14). Anal. ber. für C₈H₉BrClN₃O (278,54): C 34,50, H 3,26, Br 28,69, Cl 12,73, N 15,09; gef.: C 34,18, H 3,31, Br 28,52, Cl 12,23, N 15,08.

6. *5-Chlor-2-(2,2-diethoxypropionamido)-3,4-dihydro-chinazolin-3-carbonsäure-ethylester (13)*. Eine eisgekühlte Lsg. von 0,81 g (5 mmol) Brenztraubensäure-diethyl-acetal (= 2,2-Diethoxypropionsäure) [8] in 40 ml abs. CHCl₃ wurde mit 0,51 g (5 mmol) Et₃N und 0,54 g (5 mmol) Chlorameisensäure-ethylester versetzt und 20 min bei 0° gerührt. Dann wurde die Kühlung entfernt und portionenweise innert 5 min mit 0,91 g (5 mmol) **12a** versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Suspension mit 10 ml abs. CHCl₃ verdünnt und 18 h bei RT. gerührt. Die resultierende gelbe Lsg. wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt, vom entstandenen Niederschlag (als **12a** · HCl, Schmp. > 231° (Zers.), identifiziert) abgetrennt und das Filtrat mit CHCl₃ extrahiert. Waschen der vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lsg., Trocknen und Eindampfen ergaben 0,84 g gelbes Öl, das beim Stehen zu einer schmierigen Masse erstarrte, die mit CH₂Cl₂/CH₃OH 98:2 an Kieselgel chromatographiert wurde. Das resultierende einheitliche Öl wurde durch Anreiben mit Et₂O kristallisiert. Zweimaliges Digerieren in Hexan ergab 0,50 g (25%) **13** als farblose Kristalle vom Schmp. 107–109°. IR: 3124, 2985, 1741, 1712, 1607, 1588, 1560, 1221, 1184, 1151, 1096, 1046, 785. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,26 (t, J = 7, (CH₃CH₂O)₂C); 1,38 (t, J = 7, CH₃CH₂OCO); 1,55 (s, CH₃); 3,60 (q, J = 7, (CH₃CH₂O)₂C); 4,28 (q, J = 7, CH₃CH₂OCO); 4,93 (s, CH₂N); 7,16 (br. s, 3 arom. H); 9,8 (br., NH). MS: 398 (18, M⁺ + H), 352 (63), 323 (37), 280 (32), 254 (22), 180 (13), 117 (100). Anal. ber. für C₁₈H₂₄ClN₃O₅ (397,86): C 54,34, H 6,08, Cl 8,91, N 10,56; gef.: C 54,35, H 6,08, Cl 8,99, N 10,58.

7. *Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der N-(2-Chinazoliny)-2,2-diethoxypropionamide 14.* Eine Lsg. von 0,2 mol **12** in 400 ml DMF (bzw. 250 ml DMPU⁸) für **12d**) wurde mit 0,2 mol 2,2-Diethoxypropionsäure-[succinimidol]ester (**15**) [8] versetzt und 18 h bei RT. gerührt. Dann wurde die Lsg. bei 70° eingedampft, der Rückstand in H₂O aufgenommen und mit AcOEt extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Anreiben in tiefsiedendem Petrolether wurde das Rohprodukt **14** kristallisiert.

N-(5-Chlor-3,4-dihydro-2-chinazoliny)-2,2-diethoxypropionamid (14a): Aus Hexan gelbliche Kristalle vom Schmp. 92–95°. Ausbeute 80%. IR: 3234, 1640, 1616, 1565, 1536, 1093, 1051, 778. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,23 (*t*, *J* = 7, 2 CH₃CH₂); 1,52 (*s*, CH₃–C(2)); 3,55 (*q*, *J* = 7, 2 CH₃CH₂); 4,74 (*s*, CH₂N); 6,6–7,2 (*m*, 3 arom. H); 7,5 (*br.*, NH). MS: 325 (10, *M*⁺), 279 (17), 250 (50), 208 (88), 117 (68), 89 (39), 61 (100). Anal. ber. für C₁₅H₂₀ClN₃O₃ (325,80): C 55,30, H 6,19, Cl 10,88, N 12,90; gef.: C 55,26, H 6,17, Cl 10,83, N 12,76.

N-(6-Brom-3,4-dihydro-5-methyl-2-chinazoliny)-2,2-diethoxypropionamid (14c): Aus AcOEt/Hexan gelbliche Kristalle vom Schmp. 117–120°. Ausbeute 56%. IR: 3399, 3330, 3211, 1701, 1635, 1603, 1548, 1152, 1132, 1052, 816. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,24 (*t*, *J* = 7, 2 CH₃CH₂); 1,53 (*s*, CH₃–C(2)); 2,21 (*s*, CH₃–Ar); 3,52, 3,54 (*2q*, je *J* = 7, 2 CH₃CH₂); 4,69 (*s*, CH₂N); 6,58 (*d*, *J* = 9, 1 arom. H); 7,33 (*d*, *J* = 9, 1 arom. H); 8,5 (*br.*, 2 NH). MS: 383 (8, *M*⁺), 308 (30), 266 (71), 117 (79), 89 (53), 61 (100). Anal. ber. für C₁₆H₂₂BrN₃O₃ (384,27): C 50,01, H 5,77, Br 20,79, N 10,94; gef.: C 49,82, H 5,67, Br 20,59, N 10,98.

N-(5-Chlor-3,4-dihydro-6-hydroxy-2-chinazoliny)-2,2-diethoxypropionamid (14d): Das Rohprodukt konnte nicht kristallisiert werden und wurde an Kieselgel chromatographisch mit CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 gereinigt: rötliches, zähflüssiges Öl. Ausbeute 90%. IR: 3322, 1702, 1632, 1534, 1252, 1217, 1106, 1057, 824. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,19 (*t*, *J* = 7, 2 CH₃CH₂); 1,49 (*s*, CH₃–C(2)); 3,46, 3,49 (*2q*, je *J* = 7, 2 CH₃CH₂); 4,68 (*s*, CH₂N); 6,59 (*d*, *J* = 9, 1 arom. H); 6,80 (*d*, *J* = 9, 1 arom. H). MS: 341 (15, *M*⁺), 296 (13), 266 (30), 224 (100), 117 (46), 89 (24), 61 (56).

Hydrochlorid 14d·HCl: Aus EtOH farblose Kristalle vom Schmp. 268–270° (Zers.). IR: 3216, 3180, 1739, 1670, 1639, 1615, 1592, 1523, 1495, 1300, 1286, 1245, 1140, 1104, 821. Anal. ber. für C₁₅H₂₁Cl₂N₃O₄ (378,26): C 47,63, H 5,60, Cl 18,75, N 11,11; gef.: C 47,66, H 5,48, Cl 18,73, N 11,05.

8. *Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der 1,5-Dihydro-3-hydroxyimidazo[2,1-*b*]chinazolin-2(3H)-one 3, 4 und 6.* Zu einer auf 50° vorgewärmten Lsg. von 10 mmol **14** in 370 ml THF wurden unter Rühren innert 5 min 37 ml 6N HCl getropft. Dann wurde das Gemisch 2–3 h bei 60° gerührt. Nach Abkühlen auf RT. wurde mit 60 ml H₂O versetzt, mit konz. NH₃ auf pH 8 gestellt und das THF abgedampft. Die resultierende Suspension wurde mit konz. NH₃ stark alkalisch gestellt, im Eisbad gekühlt und der Niederschlag isoliert. Mehrmaliges Aufschlännen in H₂O und anschließendes Waschen mit Aceton und Et₂O lieferten die tricyclischen Verbindungen als farblose, mikrokristalline Pulver.

*6-Chlor-1,5-dihydro-3-hydroxy-3-methylimidazo[2,1-*b*]chinazolin-2(3H)-on (3):* Ausbeute 65%. Schmp. > 300°. IR: 3383, 2776, 2676, 1708, 1638, 1565, 1479, 1175, 1156, 787. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 1,40 (*s*, CH₃–C(3)); 4,46 (*s*, CH₂N); 6,60 (*br.*, OH); 6,8–7,4 (*m*, 3 arom. H); 11,2 (*br.*, NH). MS: 251 (65, *M*⁺), 250 (51), 232 (67), 208 (29), 180 (100), 165 (32), 102 (23). Anal. ber. für C₁₁H₁₀ClN₃O₂ (251,67): C 52,50, H 4,01, Cl 14,09, N 16,70; gef.: C 52,17, H 4,08, Cl 14,06, N 16,70.

Hydrochlorid 3·HCl: Aus 3N HCl farblose Kristalle, Schmp. 300–305° (Zers.). Anal. ber. für C₁₁H₁₁Cl₂N₃O₂ (288,13): C 45,85, H 3,85, Cl 24,61, N 14,58; gef.: C 46,10, H 3,97, Cl 24,60, N 14,67.

*6-Chlor-1,5-dihydro-3,7-dihydroxy-3-methylimidazo[2,1-*b*]chinazolin-2(3H)-on (4):* Ausbeute 43%. Schmp. > 300°. IR: 3399, 3208, 1705, 1615, 1573, 1490, 1302, 1199, 1112, 820. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 1,34 (*s*, CH₃–C(3)); 4,40 (*s*, CH₂N); 6,80 (*br.*, *s*, 2 arom. H); 8–10 (*br.*, OH, NH). MS: 267 (26, *M*⁺), 249 (79), 248 (100), 224 (18), 196 (38), 128 (25), 97 (32), 83 (36), 69 (69), 57 (60), 55 (57). Anal. ber. für C₁₁H₁₀ClN₃O₃ (267,67): C 49,36, H 3,77, Cl 13,24, N 15,70; gef.: C 49,25, H 3,78, Cl 13,17, N 15,48.

*7-Brom-1,5-dihydro-3-hydroxy-3,6-dimethylimidazo[2,1-*b*]chinazolin-2(3H)-on (6):* Ausbeute 80%. Schmp. > 300°. IR: 3392, 3211, 1712, 1636, 1569, 1469, 1305, 1179, 825. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 1,39 (*s*, CH₃–C(3)); 2,26 (*s*, CH₃–Ar); 4,47 (*br.*, *s*, CH₂N); 6,50 (*br.*, *s*, OH); 6,77 (*d*, *J* = 9, 1 arom. H); 7,46 (*d*, *J* = 9, 1 arom. H); 11,2 (*br.*, NH). MS: 309 (56, *M*⁺), 292 (84), 291 (66), 266 (26), 238 (59), 69 (57), 43 (100). Anal. ber. für C₁₂H₁₂BrN₃O₂ (310,15): C 46,47, H 3,90, Br 25,76, N 13,55; gef.: C 46,30, H 3,85, Br 25,29, N 13,61.

9. *Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der 3-Alkoxyimidazo[2,1-*b*]chinazolin-2(3H)-one 16.* Eine Lsg. von 10 mmol **3** bzw. **6** in 100 ml des entsprechenden Alkohols und 2 ml konz. H₂SO₄ wurden 18 h auf 60° erwärmt. Dann wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in H₂O aufgenommen, mit konz. NH₃ alkalisch gestellt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Waschen der vereinigten Extrakte mit ges. NaCl-Lsg., Trocknen und Eindampfen führten zu Rohprodukten, die nach weiterer Reinigung einheitliches **16** lieferten.

⁸) 3,4,5,6-Tetrahydro-1,3-dimethyl-2(1H)-pyrimidinon.

6-Chlor-1,5-dihydro-3-methoxy-3-methylimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on (**16a**): Aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ farblose Kristalle vom Schmp. $> 300^\circ$. Ausbeute 76%. Ein Muster wurde zusätzlich aus 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon umkristallisiert. Schmp. $> 300^\circ$. IR: 3280, 3206, 2766, 2673, 1726, 1641, 1578, 1557, 1479, 1150, 1059, 787. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,64 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 3,24 (s, CH_3O); 4,48, 4,53 (2d, je $J = 11$, CH_2N); 7,0–7,4 (m, 2 arom. H); 7,67 (dd, $J_o = 8$, $J_m = 1,5$, 1 arom. H); 13,5 (br., NH). MS: 265 (73, M^+), 234 (100), 180 (14), 165 (38). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (265,70): C 54,25, H 4,55, Cl 13,34, N 15,82; gef.: C 54,26, H 4,63, Cl 13,23, N 15,75.

6-Chlor-3-ethoxy-1,5-dihydro-3-methylimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on (**16b**): Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 chromatographiert und dann aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. $> 300^\circ$. Ausbeute 46%. IR: 3260, 3200, 2773, 2674, 1729, 1642, 1578, 1558, 1479, 1109, 1062, 783. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,24 (t, $J = 7$, CH_3CH_2); 1,63 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 3,37, 3,41 (2q, je $J = 7$, 2 CH_3CH_2); 4,52 (br. s, CH_2N); 7,0–7,4 (m, 2 arom. H); 7,69 (dd, $J_o = 8$, $J_m = 1,5$, 1 arom. H); 13,8 (br., NH). MS: 279 (59, M^+), 234 (100), 180 (38), 165 (52). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (279,73): C 55,82, H 5,04, Cl 12,67, N 15,02; gef.: C 55,83, H 4,97, Cl 12,73, N 14,73.

6-Chlor-1,5-dihydro-3-methyl-3-propoxyimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on (**16c**): Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 chromatographiert und dann aus AcOEt umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. $> 240^\circ$ (Zers.). Ausbeute 46%. IR: 3198, 2763, 2677, 1729, 1642, 1578, 1558, 1478, 1073, 783. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,93 (t, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,67 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 1,67 (sext., $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,25, 3,32 (2d, je $J = 7$, 14, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 4,51 (s, CH_2N); 7,05–7,45 (m, 2 arom. H); 7,69 (dd, $J_o = 8$, $J_m = 1,5$, 1 arom. H); 13,7 (br., NH). MS: 293 (55, M^+), 234 (100), 180 (32), 165 (32). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (293,75): C 57,24, H 5,49, Cl 12,07, N 14,30; gef.: C 57,00, H 5,34, Cl 12,14, N 14,23.

6-Chlor-1,5-dihydro-3-(2-methoxyethoxy)-3-methylimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on (**16d**): Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 chromatographiert und dann aus EtOH umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. 188–191° (Zers.). Ausbeute 41%. IR: 3265, 3198, 2742, 2673, 1725, 1640, 1577, 1559, 1478, 1153, 1123, 783. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,66 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 3,34 (s, CH_3O); 3,3–3,8 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,49, 4,66 (2d, je $J = 15$, CH_2N); 7,05–7,40 (m, 2 arom. H); 7,60 (dd, $J_o = 8$, $J_m = 1,5$, 1 arom. H); 13,8 (br. NH). MS: 309 (12, M^+), 250 (25), 233 (100), 180 (14), 165 (26). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (309,75): C 54,29, H 5,21, Cl 11,45, N 13,57; gef.: C 54,02, H 5,28, Cl 11,46, N 13,40.

7-Brom-1,5-dihydro-3-methoxy-3,6-dimethylimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on (**16e**): Das Rohprodukt wurde in heissem MeOH digeriert: farblose Kristalle vom Schmp. $> 300^\circ$. Ausbeute 37%. Ein Muster wurde zusätzlich aus DMF umkristallisiert: Schmp. $> 300^\circ$. IR: 3215, 2760, 2692, 2660, 1728, 1646, 1582, 1565, 1470, 1148, 1054, 821. $^1\text{H-NMR}$ ((D_6) DMSO): 1,43 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 2,26 (s, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 3,01 (s, CH_3O); 4,36, 4,52 (2d, je $J = 15$, CH_2N); 6,80 (d, $J = 8$, 1 arom. H); 7,50 (d, $J = 8$, 1 arom. H); 11,2 (br., NH). MS: 323 (89, M^+), 292 (100), 223 (24). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (324,18): C 48,17, H 4,35, Br 24,65, N 12,96; gef.: C 48,45, H 4,34, Br 24,16, N 13,03.

7-Brom-3-ethoxy-1,5-dihydro-3,6-dimethylimidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on (**16f**): Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (Eluens $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) und das eingedampfte Filtrat mit heissem EtOH digeriert: blassgelbe Kristalle vom Schmp. $> 300^\circ$. Ausbeute 65%. Ein Muster wurde zusätzlich aus DMF umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. $> 300^\circ$. IR: 3270, 3208, 2770, 2742, 2662, 1726, 1642, 1580, 1566, 1469, 1174, 1058, 823. $^1\text{H-NMR}$ ((D_6) DMSO): 1,16 (t, $J = 7$, CH_3CH_2); 1,43 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 2,37 (s, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 3,13, 3,15 (2q, je $J = 7$, CH_3CH_2); 4,35, 4,54 (2d, je $J = 14$, CH_2N); 6,80 (d, $J = 8$, 1 arom. H); 7,49 (d, $J = 8$, 1 arom. H); 11,25 (br. s, NH). MS: 337 (81, M^+), 308 (12), 292 (100), 223 (21). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (338,21): C 49,72, H 4,77, Br 23,63, N 12,42; gef.: C 49,46, H 4,68, Br 23,40, N 12,56.

10. Umsetzung von **3** mit Bromessigsäure-ethylester. Eine Lsg. von 12,55 g (50 mmol) **3** in 300 ml MeCN wurde mit 9,2 g (55 mmol) Bromessigsäure-ethylester und 13,8 g K_2CO_3 versetzt und bei 50° gerührt. Nach 2 h wurden weitere 4,6 g Bromessigsäure-ethylester zugegeben und weitere 18 h bei 50° gehalten. Dann wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in H_2O aufgenommen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das verbleibende rote Öl (18,7 g) wurde an Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1 in die Fraktionen A–C aufgetrennt. Fraktion A: 3,31 g (14,7%) gelbes, zähes Öl, R_f 0,80 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1), das nochmals an Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3 chromatographiert wurde. Umkristallisieren der einheitlichen Fraktionen aus EtOH ergab 2,04 g (9,1%) 6-Chlor-3-[(ethoxycarbonyl)methoxy]-1,2,3,5-tetrahydro-3-methyl-2-oximidazo[2,1-b]chinazolin-1-essigsäure-ethylester (**17**) als farblose Kristalle vom Schmp. 82–84°. IR: 1763, 1741, 1657, 1594, 1562, 1494, 1278, 1254, 1217, 1152, 1128, 1104, 800, 786. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,18, 1,29 (2t, je $J = 7$, 2 CH_3CH_2); 1,74 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 4,07 (s, $\text{CH}_2\text{-N}(1)$); 4,10, 4,24 (2q, je $J = 7$, 2 CH_3CH_2); 4,44 (s, $\text{CH}_2\text{O-C}(3)$); 4,45, 4,74 (2d, je $J = 14$, $\text{NCH}_2\text{-Ar}$); 6,85–7,20 (m, 3 arom. H). MS: 423 (5, M^+), 378 (3), 319 (100), 266 (9), 247 (8), 218 (12), 192 (17). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_6$ (423,85): C 53,84, H 5,23, Cl 8,36, N 9,91; gef.: C 53,69, H 5,37, Cl 8,39, N 9,86.

Fraktion B: 3,05 g (18,1%) kristallines Produkt, R_f 0,55 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1), das aus EtOH umkristallisiert wurde: 1,28 g (7,6%) 6-Chlor-1,2,3,5-tetrahydro-3-hydroxy-3-methyl-2-oxoimidazol[2,1-b]chinazolin-1-essigsäure-ethylester (**18**) als farblose Kristalle vom Schmp. 165–168°. IR: 3411, 2748, 2570, 1768, 1747, 1633, 1594, 1563, 1496, 1214, 1145, 790. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,28 (*t*, $J = 7$, CH_3CH_2); 1,66 (*s*, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 4,20 (*q*, $J = 7$, CH_3CH_2); 4,35 (*s*, $\text{CH}_2\text{-N}(1)$); 4,42, 4,53 (*2d*, je $J = 14$, $\text{NCH}_2\text{-Ar}$); 4,63 (*br.*, OH); 6,8–7,2 (*m*, 3 arom. H). MS: 337 (100, M^+), 322 (20), 319 (19), 292 (11), 266 (68), 194 (80). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (337,76): C 53,34, H 4,77, Cl 10,50, N 12,44; gef.: C 53,32, H 4,86, Cl 10,42, N 12,31.

Fraktion C: 2,14 g (12,7%) kristallines Produkt, R_f 0,29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1), das aus AcOEt umkristallisiert wurde: 1,02 g (6,1%) 6-Chlor-2,3,5,10-tetrahydro-3-hydroxy-3-methyl-2-oxoimidazol[2,1-b]chinazolin-10-essigsäure-ethylester (**19**) als farblose Kristalle vom Schmp. 145–148°. IR: 3404, 3260, 1741, 1602, 1506, 1460, 1195, 1168, 1114, 778. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,27 (*t*, $J = 7$, CH_3CH_2); 1,58 (*s*, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 4,22 (*q*, $J = 7$, CH_3CH_2); 4,52, 4,73 (*2d*, je $J = 15$, $\text{CH}_2\text{-N}(10)$); 4,62, 5,03 (*2d*, je $J = 18$, $\text{NCH}_2\text{-Ar}$); 5,9 (*br.*, OH); 6,68 (*dd*, $J = 6, 3$, 1 arom. H); 7,1–7,4 (*m*, 2 arom. H). MS: 337 (12, M^+), 309 (40), 294 (42), 266 (89), 264 (13), 152 (74), 117 (67), 43 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (337,76): C 53,34, H 4,77, Cl 10,50, N 12,44; gef.: C 53,06, H 4,73, Cl 10,49, N 12,29.

Hydrochlorid 19·HCl: Der Rückstand der eingedampften Mutterlauge von **19** wurde in EtOH aufgenommen und mit HCl/EtOH versetzt: 0,45 g (2,4%) **19·HCl** als farblose Kristalle vom Schmp. 204–206° (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 1,22 (*t*, $J = 7$, CH_3CH_2); 1,45 (*s*, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 4,19 (*q*, $J = 7$, CH_3CH_2); 4,55 (*br. s.*, $\text{CH}_2\text{N}(10)$); 4,95 (*br. s.*, $\text{NCH}_2\text{-Ar}$); 7,0–7,5 (*m*, 3 arom. H); 9,5 (*br.*, OH, NH). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (374,22): C 48,14, H 4,58, Cl 18,95, N 11,23; gef.: C 48,20, H 4,59, Cl 18,61, N 11,21.

6-Chlor-1,5-dihydro-3-methylidenimidazol[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on (**5**). Eine Lsg. von 33,6 g (134 mmol) **3** in 450 ml DMF wurde mit 32,0 g (134 mmol) Burgess-Reagens³ [9] versetzt und 18 h bei 80° gerührt. Dann wurde das Lsgm. bei 70° fast vollständig abgedampft, der Rückstand in 500 ml H_2O aufgenommen und die resultierende Suspension $\frac{1}{2}$ h bei RT. gerührt. Die Suspension wurde genutscht und der Niederschlag je 2mal mit H_2O , Aceton und Et_2O aufgeschlämmt und trockengesaugt. Nach Trocknen i. V. bei max. 80° verblieben 27,1 g (87%) **5** als bräunliche Kristalle vom Schmp. > 300°. Ein Muster wurde unter grossen Verlusten 2mal aus DMF umkristallisiert: bräunliche Kristalle vom Schmp. > 300°. IR: 3405, 2847, 1745, 1715, 1641, 1594, 1564, 1541, 1478, 1457, 780. $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 4,71 (*br. s.*, $\text{NCH}_2\text{-Ar}$); 4,91, 5,17 (*2d*, je $J = 2$, $\text{CH}_2=\text{C}(3)$); 6,9–7,4 (*m*, 4 arom. H, NH). MS: 233 (79, M^+), 232 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$ (233,66): C 56,54, H 3,45, Cl 15,17, N 17,98; gef.: C 56,43, H 3,55, Cl 14,94, N 18,00.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. Kienzle, A. Kaiser, M. S. Chodnekar, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* **1982**, 17, 547; F. Ishikawa, H. Yamaguchi, J. Saegusa, K. Inamura, T. Mimura, T. Nishi, K. Sakuma, S. Ashida, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 3336; F. Ishikawa, J. Saegusa, K. Inamura, K. Sakuma, S. Ashida, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1387.
- [2] R. Eigenmann, M. Gerold, M. Holck, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1984**, 6, 511 und dort zit. Lit.
- [3] R. Muggli, T. B. Tschopp, E. Mittelholzer, H. R. Baumgartner, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1985**, 235, 212.
- [4] J. S. Fleming, J. P. Buyinski, *Thromb. Res.* **1979**, 15, 373; W. N. Beverung, R. A. Partyka, U.S. Patent 3932407, 1976 (*CA*: **1976**, 84, 105646c).
- [5] E. Eschenhof, *F. Hoffmann-La Roche & Co., AG*, Basel, persönliche Mitteilung.
- [6] F. Ishikawa, Y. Watanabe, J. Saegusa, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1357.
- [7] R. E. Ireland, W. J. Thompson, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3041; J. Häusler, U. Schmidt, *Chem. Ber.* **1974**, 107, 145, 2804.
- [8] H. Stalder, in Vorbereitung.
- [9] E. M. Burgess, H. R. Penton, Jr., E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 26.
- [10] E. Oehler, U. Schmidt, *Chem. Ber.* **1975**, 108, 2907; H. Poisel, U. Schmidt, *ibid.* **1975**, 108, 2917.
- [11] J. J. Plattner, J. A. Parks, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 1059.
- [12] H. H. Hodgson, J. Nixon, *J. Chem. Soc.* **1930**, 2166.
- [13] A. L. Davis, W. H. Chambers, D. H. Kelley, D. A. Fell, J. R. Haynes, K. L. Hulme, L. D. Gage, T. J. McCord, *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 752.
- [14] M. S. Chodnekar, F. Kienzle, EP 54180, 1982 (*CA*: **1982**, 97, 216205w).