



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 162019

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 471/04

(83)

(21) Patentsøknad nr. 844466

(22) Inngivelsesdag 08.11.84

(24) Løpedag 08.11.84

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Int. inngivelsesdag og int. søknads nr. -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 24.05.85

(44) Utlegningsdag 17.07.89

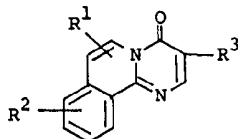
(71)(73) Søker/Patenthaver FUJISAWA PHARMACEUTICAL Co., LTD., (72) Oppfinner IKUO UEDA, Toyonaka,
No.3, 4-chome, Doshomachi,
Higashi-ku, Osaka,
Japan. YOUICHI SHIOKAWA, Ibaraki,
TAKASHI MANABE, Kawanishi,
Japan.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 23.11.83, 06.03.84, 12.10.84, GB,
nr. 8331228, 8405776, 8425791.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING
AV TERAPEUTISK AKTIVE PYRIMIDISOOKINOLIN-
DERIVATER.

(57) Sammendrag Hittil ukjente pyrimidoisokinolin-derivater med den
generelle formel I



I

hvor

R¹ betegner hydrogen, halogen eller lavere alkyl,

R² betegner amino, nitro eller acylamino, og

R³ betegner karboksy eller beskyttet karboksy,

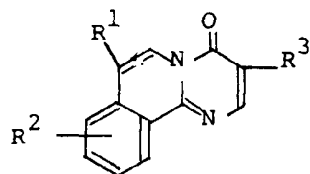
eller farmasøytisk godtagbare salter derav fremstilles ved
en rekke forskjellige fremgangsmåter.

Forbindelsene med formel I kan anvendes til behandling
av allergiske lidelser.

(56) Anførte publikasjoner USA (US) patent nr. 4127720.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av hittil ukjente pyrimidoisokinolin-derivater og farmasøytisk godtagbare salter derav. Forbindelsene kan anvendes til behandling av symptomer, som skyldes allergiske manifestasjoner, for eksempel astmatiske lidelser.

Pyrimidoisokinolin-derivatene som fremstilles ifølge oppfinnelsen, kan illustreres med den generelle formel I



hvor

R¹ betegner hydrogen eller C₁-C₆ alkyl,

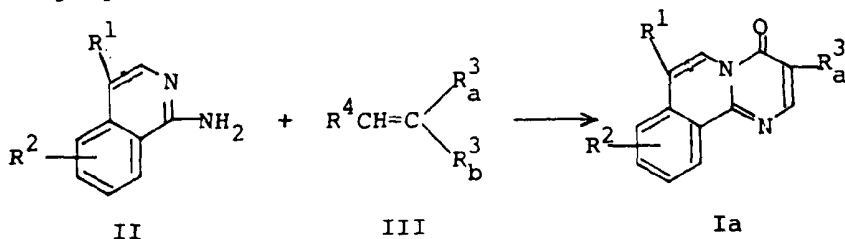
R² betegner amino, nitro, C₁-C₆ alkanoylamino, hydrokso-(C₁-C₆)alkanoylamino, C₇-C₂₀ alkanoylamino, C₄-C₈ cykloalkylkarbonylamino, C₁-C₆ alkoksykarbonylamino eller C₁-C₆ alkan-sulfonylamino, og

R³ betegner karboksy, C₁-C₆ alkoksykarbonyl, pyridinkarbonylamino(C₁-C₆)alkoksykarbonyl eller N-tetrazolylkarbamoyl, hvor R² er bundet til 8- eller 10-stillingen i den ovenstående pyrimidoisokinolinring, eller farmasøytisk godtagbare salter derav.

De farmasøytisk godtagbare salter av pyrimidoisokinolin-derivatene I omfatter salter med uorganiske og organiske baser (f.eks. natriumsaltet, kaliumsaltet, etanolaminsaltet, tris-(hydroksymetyl)metylammoniumsaltet) og syreaddisjonssalter (f.eks. hydrokloridet).

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen for fremstilling av de hittil ukjente pyrimidoisokinolin-derivater I eller farmasøytisk godtagbare salter derav kan illustreres ved nedenstående reaksjonsskjemaer.

Fremgangsmåtevariant 1:



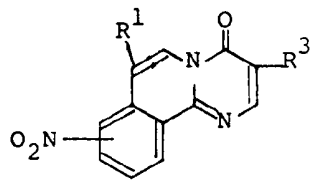
eller et salt derav

eller et salt derav

162019

2

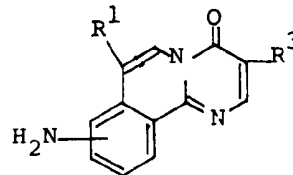
Fremgangsmåtevariant 2:



Ib

eller et salt derav

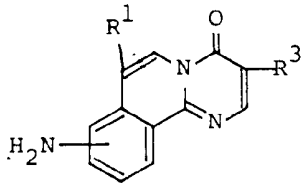
reduksjon
→



Ic

eller et salt derav

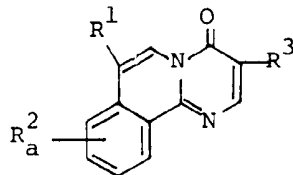
Fremgangsmåtevariant 3:



Ic

eller et reaktivt derivat
ved aminogruppen eller
et salt derav

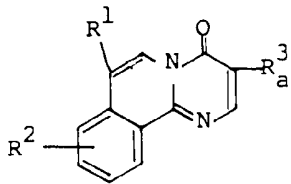
acylering
→



Id

eller et salt derav

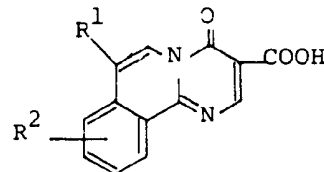
Fremgangsmåtevariant 4:



Ia

eller et salt derav

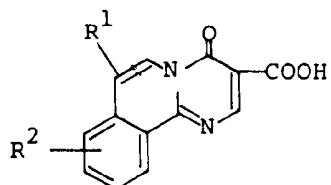
Fjernelse
av karboksy-
beskyttelses-
gruppen
→



Ie

eller et salt derav

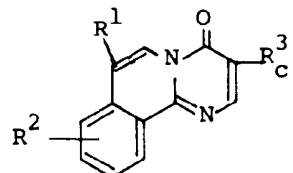
Fremgangsmåtevariant 5:



Ie

eller et reaktivt derivat
ved karboksygruppen eller
et salt derav

amidering
→



If

eller et salt derav

Fremgangsmåtevariant 6:



eller et reaktivt derivat

ved karboksygruppen

eller et salt derav

i hvilke generelle formler

R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor angitte betydning,

R_a^2 betegner C_1 - C_6 alkanoylamino, hydroksey(C_1 - C_6)alkanoylamino,

C_7 - C_{20} alkanoylamino, C_4 - C_8 cykloalkylkarbonylamino,

C_1 - C_6 alkoksykarbonylamino eller C_1 - C_6 alkansulfonylamino,

R_a^3 og R_b^3 hver betegner lavere alkoksykarbonyl,

R_c^3 betegner N-tetrazolykarbamoyl

R_d^3 betegner pyridinkarbonylamino(C_1 - C_6)alkoksykarbonyl, og

R^4 betegner alkoksy.

Utgangsforsbindelsene med formelen II og salter derav er hittil ukjente forbindelser og kan for eksempel fremstilles som beskrevet nedenfor eller på lignende måte.

Egnede eksempler på de forskjellige definisjoner er forklart mer detaljert i det følgende.

Uttrykket "lavere" angir grupper med 1-6 karbonatomer, såfremt intet annet er angitt.

162019

4

De ovenfor illustrerte prosesser forklares mer detaljert nedenfor:

Fremgangsmåtevariant 1:

Den ønskede forbindelse med formelen Ia eller et salt derav kan fremstilles ved å omsette en forbindelse II eller et salt derav med en forbindelse III.

Saltet av en forbindelse II er et syreaddisjonssalt (f.eks. hydroklorid eller sulfat).

Denne reaksjon foretas normalt i et oppløsningsmiddel, som ikke har ugunstig innflytelse på reaksjonen, f.eks. N,N-dimetylformamid, propanol, isobutylalkohol, difenyleter, toluen eller xylen, under oppvarmning.

Fremgangsmåtevariant 2:

Forbindelsen Ic eller et salt derav kan fremstilles ved å redusere en forbindelse Ib eller et salt derav.

Denne reduksjon utføres på vanlig måte, f.eks. som reduksjon under anvendelse av et reduksjonsmiddel (f.eks. en kombinasjon av jern og ammoniumklorid) eller katalytisk reduksjon.

Denne reduksjon foretas normalt i et oppløsningsmiddel, som ikke har ugunstig innflytelse på reaksjonen, f.eks. vann, etanol, propanol, isobutylalkohol, N,N-dimetylformamid, tetrahydrofuran eller kloroform, ved en temperatur, som ligger i området mellom avkjøling og oppvarmning.

Fremgangsmåtevariant 3:

Forbindelsen Id eller et salt derav kan fremstilles ved å omsette en forbindelse Ic eller et reaktivt derivat derav ved aminogruppen eller et salt derav med et acyleringsmiddel.

Egnede reaktive derivater ved aminogruppen i forbindelsen Ic er f.eks. Schiffske baser av iminotypen eller den tautomere isomer av enamintypen, som er dannet ved omsetning av forbindelsen Ic med en karbonylforbindelse såsom aldehyd eller keton; et silylderivat dannet ved omsetning av forbindelsen Ic med en silylforbindelse såsom bis(trimetylsilyl)acetamid eller trimetylsilylacetamid; eller et derivat dannet ved omsetning av forbindelsen Ic med fosfortriklorid eller fosgen.

Det til denne reaksjon anvendte acyleringsmiddel omfatter organiske syrer (dvs. R_b^2 OH (IV), hvor R_b^2 er acyl) og reaktive derivater derav.

Det egnede reaktive derivat av forbindelsen IV kan være et vanlig derivat, f.eks. et syrehalogenid (f.eks. syreklorid eller syrebromid), et syreazid, et syreanhydrid, et aktivert amid, en aktivert ester eller et isocyanat.

Når den frie syre anvendes som acyleringsmiddel, foretas acyleringsreaksjonen fortrinnsvis i nærvær av et vanlig kondensasjonsmiddel.

Reaksjonen utføres normalt i et oppløsningsmiddel, som ikke har ugunstig innflytelse på reaksjonen, f.eks. N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, tetrahydrofuran, diklorometan, kloroform, pyridin eller blandinger derav.

Reaksjonen kan også fortrinnsvis foretas i nærvær av en organisk eller uorganisk base, f.eks. et alkalimetall (f.eks. natrium), et jordalkalimetall (f.eks. kalsium), et alkalimetall- eller jordalkalimetallhydrid (f.eks. natriumhydrid eller kalsiumhydrid), et alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroksyd (f.eks. natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd eller kalsiumhydroksyd), et alkalimetall- eller jordalkalimetallkarbonat eller -hydrogenkarbonat (f.eks. natriumkarbonat, kaliumkarbonat eller natriumhydrogenkarbonat), et alkalimetall-

162019

6

eller jordalkalimetallalkoksyd (f.eks. natriumetoksyd, litiummetoksyd eller magnesiummetoksyd), en trialkylamin (f.eks. trietylamin), pyridin eller en bicyklodiazaforbinding (f.eks. 1,5-diazabicyklo[3,4,0]nonen-5 eller 1,5-diazabicyklo[5,4,0]undecen-5).

Reaksjonen kan fortrinnsvis foretas i et temperatur-område, som ligger mellom avkjøling og omgivelsestemperatur.

Fremgangsmåtevariant 4:

Forbindelsen Ie eller et salt derav kan fremstilles ved å underkaste en forbindelse Ia eller et salt derav en reaksjon for fjernelse av karboksybeskyttelsesgruppen.

Denne fjernelsesreaksjon kan omfatte for eksempel hydrolyse eller reduksjon.

Hydrolysen foretas fortrinnsvis i nærvær av en uorganisk eller organisk syre (f.eks. saltsyre, svovelsyre, eddiksyre eller trifluoreddiksyre) eller en uorganisk eller organisk base (f.eks. natriumhydroksyd).

Denne reaksjon foretas normalt i et oppløsningsmiddel, som ikke har ugunstig innflytelse på reaksjonen, f.eks. vann, metanol, etanol, propanol eller eddiksyre, ved en temperatur, som ligger mellom avkjøling og oppvarming.

Når utgangsforbindelsen Ia som substituenten R^2 inneholder acylamino, som er substituert med acyloksy, kan acylgruppen i denne acyloksygruppe leilighetsvis fjernes og erstattes med hydrogen samtidig med fjernelsen av karboksybeskyttelsesgruppen ved denne reaksjon. Dette tilfelle er også omfattet av oppfinnelsens omfang.

Fremgangsmåtevariant 5:

Forbindelsen If eller et salt derav kan fremstilles ved å omsette en forbindelse Ie eller et reaktivt derivat derav ved karboksygruppen eller et salt derav med et amidningsmiddel.

Amidningsmidlet kan for eksempel være et amin (f.eks. $R_3^2NH_2$ (V), hvor R_3^2 betegner N-tetrazylo) og reaktive derivater eller salt derav.

Egnede reaktive derivater av forbindelsen Ie er for eksempel syrehalogenid, et syreanhydrid eller en aktivert ester.

Egnede reaktive derivater av forbindelsen V er de samme som angitt for forbindelsen Ic.

Denne reaksjon foretas normalt i et oppløsningsmiddel, som ikke har ugunstig innflytelse på reaksjonen, f.eks. N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, pyridin eller diklormetan.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk, og reaksjonen kan utføres i et temperaturområde, som ligger mellom avkjøling og oppvarming.

Denne reaksjon foretas fortrinnsvis i nærvær av et kondensasjonsmiddel (f.eks. 1,1-karbonyldiimidazol).

Fremgangsmåtevariant 6:

Forbindelsen Ig eller et salt derav kan fremstilles ved å omsette en forbindelse Ie eller et reaktivt derivat derav ved karboksygruppen eller et salt derav med et forestringsmiddel.

Et forestringsmiddel kan for eksempel være an alkohol (dvs. R_f^3 OH (VI), hvor R_f^3 betegner pyridinkarbonylamino(C_1 - C_6) alkyl) og reaktive derivater eller salter derav.

Egnede reaktive derivater av forbindelsen Ie er for eksempel et syrehalogenid, et syreanhydrid eller en aktivert ester.

Egnede reaktive derivater av forbindelsen VI er for eksempel det tilsvarende halogenid, en diazoforbindelse, et sulfonat, et sulfat eller et salt med et alkalimetall eller jordalkalimetall.

Denne reaksjon foretas normalt i et oppløsningsmiddel, som ikke har ugunstig innflytelse på reaksjonen, for eksempel N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, pyridin eller diklormetan.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk, og reaksjonen kan utføres under reaksjonsbetingelser, som varierer mellom avkjøling og oppvarming.

De ved de ovenfor beskrevne fremgangsmåtevarianter 1-6 fremstilte forbindelser kan renses og omdannes til ønskede salter på vanlig måte.

162019

8

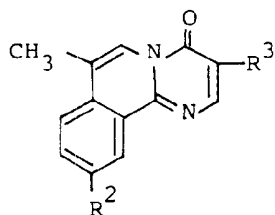
De nye forbindelser I og farmasøytisk godtagbare salter derav har kraftig antiallergisk virkning. De nye forbindelser kan derfor anvendes til behandling av symptomer, som er knyttet til allergiske lidelser, for eksempel allergisk astma, allergisk rhinitis, urticaria, pollenfremkalte lidelser, allergisk conjunctivitis, atopisk dermatitis, ulcerativ colitis, levnedsmiddelallergi (f.eks. melkeallergi), fuglehandler-sykdom og blærestomatitis.

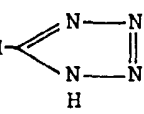

Som illustrasjon er den antiallergiske virkning av noen representative forbindelser med formelen I angitt nedenfor:

TEST 1 [inhiberende virkning på PCA (passiv cutan anafylakse)-reaksjon

1) Testforbindelse


a) Testforbindelse med formelen



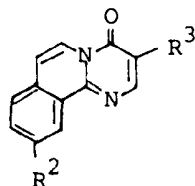
Testforbindelse nr.	R ²	R ³
1	-NH ₂	-COOC ₂ H ₅
2	-NH ₂	-COOH
3	-NO ₂	-COOH
4	-NHCOCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-COOC ₂ H ₅
5	-NHCOCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-CONH- 
6	-NHCOCH(CH ₃)CH ₃	-COOC ₂ H ₅
7	-NHCO- 	-COOC ₂ H ₅


162019

9

Testforbindelse nr.	R ²	R ³
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-NHCOCHCH}_3 \end{array}$	-COOH
9	-NO ₂	-COONa
10	$\begin{array}{c} \text{-NHCOCHCHC}_2\text{H}_5 \\ \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	-COONa
11	-NHCOOC ₂ H ₅	-COOC ₂ H ₅
12	-NHCO ₂ CH ₃	-COOH
13	-NHCOCH ₂ C(CH ₃) ₃	-COOH
14	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-NHCOCH-CH}_3 \end{array}$	-COOH
15	-NHCO- 	-COOH
16	-NHCO(CH ₃) ₃	-COOH
17	$\begin{array}{c} \text{-NHCOCHCHC}_2\text{H}_5 \\ \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	-COOH

b) Testforbindelse med formelen:



Testforbindelse nr.	R ²	R ³
18	$\begin{array}{c} \text{-NHCOCHCHC}_2\text{H}_5 \\ \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	-COO(CH ₂) ₂ NHCO- 
19	$\begin{array}{c} \text{-NHCOCHCHC}_2\text{H}_5 \\ \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	-COOH

162019

10

2) Testmetode

a) Fremstilling av antiserum.

En oppløsning av 2 mg eggalbumin og 1 ml blandet vaksine av *B. pertussis*-difteri-tetanus ble blandet med 1 ml Freund's ukomplette adjuvans for dannelse av en emulsjon. Emulsjonen ble administrert subkutant i en enkelt dose på 1 ml delt i like store deler (0,25 ml) til hver av de fire fotputer på 8 uker gamle hanrotter av SD-stammen (Sprague-Dawley), hver med en vekt på ca. 300 g.

8 dager etter immuniseringen ble det tatt blodprøver fra rottenes femoralarterie, hvilke blodprøver fikk lov til å stå under isavkjøling i 5 timer. Den fraskilte subernatant ble sentrifugert ved 4°C (10 000 rpm x 1 time). De således utvundne antisera ble lagret ved -80°C før bruk.

b) Inhiberende virkning på P.C.A.

8 uker gamle hanrotter av SD-stammen med en vekt på ca. 250-300 g ble anvendt til PCA-reaksjon med det homologe reaginiske antiserum som fremstilt ovenfor. 0,1 mls porsjoner av en 32 ganger fortynnet antiserum ble injisert intradermalt på forskjellige steder på rottenes barberte rygg, og 48 timer senere ble 1 ml vandig oppløsning inneholdende 5 mg eggalbumin, og 5 mg Evans blue injisert intravenøst for å fremkalle PCA-reaksjon. Testforbindelsen ble gitt intravenøst til dyrene 5 minutter før belastningen med antigen. Kontrollgruppen fikk bærestoff. Hver gruppe, som fikk medikament, besto av 4 dyr. 1 time etter belastningen med antigen ble dyrene avlivet, hvorefter huden ble trukket av. Farvede flekker forårsaket av antiserum ble undersøkt for deres størrelse på hudens bakside. Resultatene ble uttrykt som prosentinhivering, hvor verdiene ble beregnet ut fra gjennomsnittsverdier for den største og minste diameter for hver flekk sammenlignet med kontrollgruppen.

3) Testresultater

Testresultatene er angitt i nedenstående tabell (testforbindelsesdose: 1 mg/kg)

Testforbindelse nr.	Inhiberende virkning (%)
1	100
2	100
3	84,9
4	100
5	100
6	100
7	100
8	100
9	100
10	100
11	100
12	100
13	100
14	100
15	100
16	100
17	100
18	100
19	100

Sammenligningsforsøk

Som sammenligningsforbindelse er valgt

7-etyl-4-okso-4-H-pyrimido-[2,1a]-isokinolin-3-karboksylysyre som er forbindelse 17A i U.S.-patent 4,127,72, eftersom

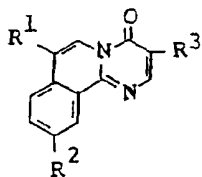
a) denne forbindelse har en struktur som er forholdsvis nær den generiske struktur hos forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, og

b) denne forbindelse er tilsynelatende en av de mest virkningsfulle forbindelser, hvilket vil sees av forbindelsens inhiberende virkning på PCA-reaksjonen. Forbindelsens aktivitet er angitt i Tabell II, spalte 21, i det nevnte U.S.-patent for en rotte-PCA-test. Ved å sammenligne resultatene i denne Tabell II, sees at ingen av de anførte syrer eller estere oppviste en så lav ID₅₀-dose som forbindelsen 17B i patentet. Forbindelsen 17B ligner imidlertid i mindre grad enn 17A på forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen. Av resultatene i den nedenstående tabell sees klart at forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen har en meget kraftigere (mer enn 10 ganger) inhiberende virkning på PCA-reaksjonen enn hva tilfellet er for den forbindelse som er benyttet som sammenligningsgrunnlag. Ved å sammenligne tallmaterialet, sees at forbindelsen 17B i Tabell II i U.S.-patent 4,127,720 ved peroral administrering oppviste en ID₅₀ på ca. 1/5 av ID₅₀ for forbindelsen 17A, som er benyttet som sammenligningsgrunnlag i forsøksrapporten. I motsetning til dette oppviser forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen en ID₅₀ på mindre enn 1/10 av ID₅₀ for 17A ved intravenøs administrering.


Dette viser at forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen hvor substituenten R² betegner amino, nitro eller acylamino, har overraskende og overlegne egenskaper i forhold til de forbindelser som er beskrevet i U.S.-patent 4,127,720.

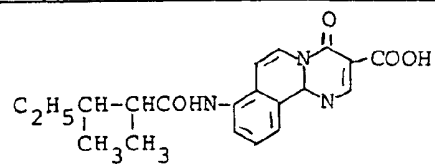
Prøveforbindelse

En forbindelse med formelen:



PRØVEFOR- BINDELSE NR.	R ¹	R ²	R ³
1*	-C ₂ H ₅	H	-COOH
2**	-CH ₃	-NH ₂	-COOH
3**	-CH ₃	-NO ₂	-COOH
4**	-H	-NHCOCH(CH ₃) ₂ CH ₂ C ₂ H ₅	-COOH
5**	-CH ₃	-NHCOCH(CH ₃) ₂ CH ₂ C ₂ H ₅	-COOH
6**	-CH ₃	-NHCOCH(CH ₃) ₂ CH ₂ C ₂ H ₅	-COOC ₂ H ₅
7**	-CH ₃	-NHCOCH(CH ₃) ₂ CH ₂ C ₂ H ₅	-CONH-C ₄ H ₃ N ₂
8**	-CH ₃	-NHCOCH(CH ₃) ₂ CH ₂ C ₂ H ₅	-COOCH ₂ CH ₂ NHCO-C ₅ H ₄ N

PRØVEFOR- BINDELSE NR.	R ¹	R ²	R ³
9 **	-CH ₃	-NHCOCH(CH ₃) ₂	-COOC ₂ H ₅
10 **	-CH ₃	-NHCO- 	-COOC ₂ H ₅
11 **	-CH ₃	-NHCOOC ₂ H ₅	-COOC ₂ H ₅
12 **	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-COOH
13 **	-CH ₃	-NHCOCH(CH ₃)OH	-COOH



(Prøveforbindelse nr. 14)**

Fotnote) * Denne forbindelse er spesielt beskrevet i Eksempel 17.A i U.S.-patent 4,127,720.

** Disse forbindelser er beskrevet i eksemplene i foreliggende ansøking.

Prøveforbindelsene ble underkastet testen for inhiberende virkning på passiv kutan anafylakse-(PCA)-reaksjon, beskrevet ovenfor, og de følgende resultater ble oppnådd.

Testresultat

TESTFOR- BINDELSE NR.	DOSE (mg/kg)	INHIBERENDE EFFEKT (%)	ID ₅₀ (mg/kg)
1	10	43.3	> 10
2	1	100	< 1
3	1	84.9	< 1
4	1	100	< 1
5	1	100	< 1
6	1	100	< 1
7	1	100	< 1
8	1	100	< 1

162019

16

TESTFOR- BINDELSE NR.	DOSE (mg/kg)	INHIBERENDE EFFEKT (%)	ID ₅₀ (mg/kg)
9	1	100	<1
10	1	100	<1
11	1	100	<1
12	1	100	<1
13	1	100	<1
14	1	52.6	<1

Pyrimidoisokinolin-derivatene I fremstilt ifølge oppfinnelsen kan anvendes som aktivt antiallergisk middel, enten i fri form eller i form av et farmasøytisk godtagbart salt, for eksempel et salt med en uorganisk eller organisk syre, et salt med en uorganisk eller organisk base eller et salt med en aminosyre.

Utgangsforbindelser til anvendelse ved fremstilling av pyrimidoisokinolin-derivatene I kan spesifikt fremstilles som nedenfor beskrevet:

FREMSTILLING 1

1) Til en omrørt oppløsning av 10 g kaliumnitrat i 50 ml konsentrert svovelsyre ble langsomt satt en oppløsning av 12 g 3,4-dihydro-4-metylisokinolin i 50 ml konsentrert svovelsyre ved en temperatur på mellom -20°C og -10°C i løpet av 1 time. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 3 timer og oppvarmet til 60°C i 1 1/2 time.

Reaksjonsblandingen ble holdt ut i is og innstilt på alkalisk pH-verdi med 28 % ammoniumhydroksyd under avkjøling. Det resulterende brune faste stoff ble frafiltrert, vasket med vann og tørret i vakuum, hvorved man fikk 14,63 g 3,4-dihydro-4-metyl-7-nitroisokinolin.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 1628, 1504, 1342, 772$ og 744 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,33 (3H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 3,02 (1H, m), 3,80 (2H, m), 7,46 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 8,17 (1H, d, $J=2,8\text{Hz}$), 8,29 (1H, dd, $J=8,8$ og $2,8\text{Hz}$), 8,46 (1H, s).

Massespektrum: 190 (M^+), 143, 115.

2) En blanding av 14,63 g 3,4-dihydro-4-metyl-7-nitroisokinolin og 4 g palladiumsort i 170 ml dekahydronaftalen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 6 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen fikk lov å stå natten over ved omgivelsestemperatur og ble derefter filtrert, og residuet på filteret ble vasket med kloroform. Filtratet ble ekstrahert tre ganger med hver gang 70 ml 2N saltsyre. Til de samlede vandige faser ble det langsomt satt vandig natriumhydroksyd under avkjøling med tørris-aceton. Det lysebrune faste stoff ble isolert, vasket med vann og tørret. Råproduktet ble kromatografert på en kolonne med silikagel under anvendelse av kloroform som elueringsmiddel, hvorved man fikk 6,06 g 4-metyl-7-nitroisokinolin.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 1620, 1460, 1340$ og 795 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 2,70 (3H, s), 8,13 (1H, d, $J=9,6\text{Hz}$), 8,49 (1H, dd, $J=9,6$ og $2,4\text{Hz}$), 8,59 (1H, s), 8,91 (1H, d, $J=2,4\text{Hz}$), 9,32 (1H, s).

Massespektrum: 188 (M^+), 142, 115.

162019

18

3) En oppløsning av 400 mg 4-metyl-7-nitroisokinolin og 0,65 ml 30 % hydrogenperoksyd i 2 ml eddiksyre ble kokt under tilbakeløpskjøling i 1/2 time. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet ble residuet i 50 ml eter omrørt for å danne et gult pulver. Pulveret ble isolert, vasket med eter og tørret, hvorved man fikk 360 mg 4-metyl-7-nitroisokinolin-N-oksyd.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3060, 1602, 1524, 1461, 1344 og 1179 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 2,60 (3H, s), 8,0-8,5 (3H, m), 8,88 (1H, s), 9,10 (1H, s).

Massespektrum: 204 (M^+).

4) Til en suspensjon av 0,85 g 4-metyl-7-nitroisokinolin-N-oksyd i 20 ml pyridin ble satt 0,32 g tosylklorid tre ganger under isavkjøling. Etter omrøring natten over ved omgivelsestemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert i vakuum. Til det resulterende residuum ble satt 18 ml etanolamin ved omgivelsestemperatur, og blandingen ble omrørt i 45 timer. Reaksjonsblandingen ble holdt ut i isvann, hvorved 0,51 g rått 1-amino-4-metyl-7-nitroisokinolin ble utfelt.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3460, 3310, 3360, 3100, 1612 og 1329 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 2,34 (3H, s), 7,20 (2H, s), 7,90 (1H, s), 7,96 (1H, d, $J=10,0\text{Hz}$), 8,39 (1H, dd, $J=10,0$ og $2,0\text{Hz}$), 9,27 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$).

Massespektrum: 203 (M^+).

FREMSTILLING 2

Den nedenfor anførte forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet under fremstilling 1-4. 1-amino-7-nitroisokinolin.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3460, 3320, 3090, 1500, 1325 og 839 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 7,01 (1H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 7,37 (2H, bred s), 7,85 (1H, d, $J=9,0\text{Hz}$), 8,01 (1H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 8,31 (1H, dd, $J=9,0$ og $2,2\text{Hz}$), 9,27 (1H, d, $J=2,2\text{Hz}$).

Massespektrum: 189 (M^+), 143, 116.

FREMSTILLING 3

Den nedenfor anførte forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet under fremstilling 1-4.

1-amino-5-nitroisokinolin.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3480, 3300, 3105, 1640, 1510, 1332 og 790 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 7,27 (2H, s), 7,34 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,65 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 8,05 (1H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 8,44 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 8,67 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$).

Massespektrum: 189 (M^+).

FREMSTILLING 4

Den nedenfor anførte forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet under fremstilling 1-4.

1-amino-5-brom-8-nitroisokinolin.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3475, 3310, 1643, 1597, 1095, 865, 840 og 740 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 6,35 (2H, s), 7,33 (1H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 7,87 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 8,19 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 8,21 (1H, d, $J=6,0\text{Hz}$).

Massespektrum: 269 ($M^+ + 2$), 268, 267 (M^+), 250, 221, 142.

Oppfinnelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler.

EKSEMPEL 1

En blanding av 3,87 g 1-amino-4-metyl-7-nitroisokinolin og 4,53 g dietyl-etoksymetylenmalonat i 20 ml N,N-dimetylformamid ble oppvarmet til 120°C under omrøring i 4 timer. Ytterligere 1 g dietyletoksymetylenmalonat ble satt til blandingen, hvorefter den ble kokt under tilbakeløpskjøling i 18 timer og avkjølt for dannelselse av bunnfall. De utvundne krystaller ble frafiltrert og vasket med kald etanol, hvorved man fikk 4,21 g etyl-7-metyl-10-nitro-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylat.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 1730, 1480, 1336 og 1134 cm^{-1} .

Massespektrum: 327 (M^+), 282, 255, 227.

EKSEMPEL 2

En suspensjon av 260 mg etyl-7-metyl-10-nitro-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylat i en blanding av 6 ml

162019

20

eddiksyre og 3 ml 36 % saltsyre ble kokt under tilbakeløpskjøling i 50 minutter. Blandingen ble avkjølt til 0°C for dannelselse av et gult fast stoff. Det gule faste stoff ble isolert og tørret, hvorved man fikk 180 mg 7-metyl-10-nitro-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylysyre, smeltepunkt 301-303°C.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 1748, 1498 \text{ og } 1343 \text{ cm}^{-1}$.

Massespektrum: 299 (M^+), 255, 227.

EKSEMPEL 3

Til en omrørt blanding av 140 mg etyl-7-metyl-10-nitro-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylysyre og 90 mg jernpulver i en blanding av 0,5 ml vann og 13 ml etanol ble satt en oppløsning av 90 mg ammoniumklorid i 0,5 ml vann under kokning under tilbakeløpskjøling. Etter kokning under tilbakeløpskjøling i 1 time og 50 minutter ble 28 mg ammoniumklorid i 0,5 ml vann og 50 mg jern tilsatt, hvorefter blandingen ble omrørt i ytterligere 1 time. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og residuet på filteret vasket med varmt etanol. Filtratet ble konsentrert i vakuum og derefter behandlet med fortynnet natriumhydrogenkarbonatoppløsning for dannelselse av et råprodukt. Kromatografi på silikagel med kloroform-metanol ga 100 mg rent etyl-10-amino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylysyre, smeltepunkt 245-248°C ($\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$).

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3440, 3350, 3230, 1698, 1678, 1480, 1290 \text{ og } 1136 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 1,34 (3H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 2,49 (3H, s), 4,32 (2H, q, $J=6,4\text{Hz}$), 6,05 (2H, s), 7,28 (1H, dd, $J=8,2$ og $2,2\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 8,04 (1H, d, $J=2,2\text{Hz}$), 8,33 (1H, s), 8,78 (1H, s).

Massespektrum: 297 (M^+), 252, 225, 197, 157.

EKSEMPEL 4

En suspensjon av 400 mg etyl-10-amino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylysyre i en blanding av 6 ml eddiksyre og 3 ml 36 % saltsyre ble kokt under tilbakeløpskjøling i 55 minutter. Blandingen ble avkjølt og fortynnet med vann. Det utfelte faste stoff ble isolert og oppløst i

6 ml 1N vandig natriumhydroksydoppløsning. Den resulterende oppløsning ble filtrert for fjernelse av uoppløselig stoff. Det utvundne filtrat ble avkjølt og innstilt til pH-verdi 6 med 1N saltsyre og nøytralisert med eddiksyre, hvorved man fikk 270 mg 10-amino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylysyre, smeltepunkt $>300^{\circ}\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3455, 3340, 3200, 1726, 1613$ og 1456 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($\text{D}_2\text{O-NaOH}$): δ (ppm) = 1,62 (3H, s), 6,3-6,6 (3H, m), 7,10 (1H, s), 8,07 (1H, s).

Massespektrum: 269 (M^+), 225, 197, 157.

EKSEMPEL 5

Til en oppløsning av 1,5 g etyl-10-amino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylylat i 110 ml pyridin ble satt 1,4 g 2,3-dimetylpentanoylchlorid under isavkjøling. Etter omrøring i 2 timer ved omgivelsestemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert i vakuum. Residuet i 100 ml kloroform ble vasket med vann, kald 1N saltsyre og vann i den angitte rekkefølge og tørret over magnesiumsulfat. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet ble residuet kromatografert over en kolonne med silikagel under anvendelse av kloroform som elueringsmiddel, hvorved man fikk 1,94 g etyl-10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylylat, smeltepunkt $216-218^{\circ}\text{C}$ ($\text{CHCl}_3\text{-EtOH}$).

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3250, 3100, 1755, 1742, 1653, 1490$ og 1122 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 0,7-2,5 (16H, m), 2,57 (3H, s), 4,43 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 7,79 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 8,00 (1H, s), 8,50 (1H, dd, $J=8,2$ og $2,2\text{Hz}$), 8,66 (1H, s), 8,90 (1H, d, $J=2,2\text{Hz}$), 8,97 (1H, s).

EKSEMPEL 6

En blanding av 500 mg etyl-10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylylat og 3,6 ml 1N natriumhydroksyd i 20 ml metanol ble omrørt ved romtemperatur i 40 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 30 ml vann og frafiltrert. Filtratet ble surgjort med 1N saltsyre og det resulterende bunnfall isolert og tørret,

162019

22

hvorved man fikk 320 mg 10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylysyre.
IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3320, 1743, 1690, 1515, 1500$ og 1433 cm^{-1} .
NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 0,7-2,4 (13H, m), 2,62 (3H, s), 8,02 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,26 (1H, dd, $J=8,4$ og $2,4\text{Hz}$), 8,59 (1H, s), 8,97 (1H, s), 9,38 (1H, d, $J=2,4\text{Hz}$), 10,37 (1H, s), 12,3-13,0 (1H, m).
Massespektrum: 381 (M^+), 337, 309, 269, 251, 197, 85.

EKSEMPEL 7

Den nedenfor anførte forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 5:

etyl-10-pivaloylamino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylylat.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3410, 3370, 1740, 1288, 1322$ og 800 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,42 (9H, s), 1,45 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 2,56 (3H, s), 4,44 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 7,79 (1H, d, $J=9,0\text{Hz}$), 8,00 (1H, bred s), 8,48 (1H, dd, $J=9,0$ og $2,2\text{Hz}$), 8,65 (1H, s), 8,85 (1H, d, $J=2,2\text{Hz}$), 8,94 (1H, s).

EKSEMPEL 8

En blanding av 400 mg etyl-10-pivaloylamino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylylat og 3,1 ml 1N natriumhydroksyd i 19 ml vandig metanol ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 dager. Til reaksjonsblandingen ble satt vandig metanol og det ble derefter oppvarmet på vannbad, inntil nesten alt bunnfallet var oppløst. Oppløsningen ble filtrert og filtratet surgjort med 1N saltsyre. Det resulterende bunnfall ble isolert, vasket suksessivt med vann og metanol og tørret. Omkrystallisasjon fra en blanding av N,N-dimetylformamid og vann ga 0,31 g ren 10-pivaloylamino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylysyre.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3350, 1730, 1687, 1493, 1430, 1292, 853$ og 805 cm^{-1} .

Massespektrum: 353 (M^+), 309, 281, 251, 224, 197, 157 og 57.

EKSEMPEL 9

Den nedenfor anførte forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 5:

etyl-10-cykloheksyl-karbonylamino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylat.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3340, 1707, 1690, 1679, 1480 og 797 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 1,1-2,8 (11H, m), 1,35 (3H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 2,53 (3H, s), 4,33 (2H, q, $J=7,4\text{Hz}$), 7,87 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 8,18 (1H, dd, $J=8,8$ og $2,0\text{Hz}$), 8,51 (1H, s), 8,80 (1H, s), 9,21 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 10,30 (1H, s).

EKSEMPEL 10

Den nedenfor anførte forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 5:

etyl-10-isobutyrylamino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]-isokinolin-3-karboksylat.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 1,17 (6H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,32 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 2,3-2,9 (1H, m), 2,52 (3H, s), 4,30 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 7,87 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 8,21 (1H, dd, $J=8,2$ og $2,2\text{Hz}$), 8,49 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,18 (1H, d, $J=2,2\text{Hz}$), 10,31 (1H, s).

EKSEMPEL 11

Til en omrørt suspensjon av 257 mg 10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylsyre i 3,5 ml N,N-dimetylformamid ble satt 142 mg 1,1'-karbonyldiimidazol ved omgivelsestemperatur under inertgassatmosfære, hvorefter det ble oppvarmet til 100°C . Til blandingen ble satt 75 mg 5-amino-1H-tetrazol, hvorefter det ble oppvarmet i 1 time til samme temperatur og avkjølt.

Det utvundne bunnfall ble isolert ved filtrering, vasket suksessivt med N,N'-dimetylformamid og metanol og tørret, hvorved man fikk 0,16 g N-(1H-tetrazol-5-yl)-10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksamid, smeltepunkt $> 300^{\circ}\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3500, 3290, 3100, 1682, 1597, 1470 og 800 cm^{-1} .

162019

24

Massespektrun: 448 (M^+), 420, 364, 337, 266, 251, 197, 157, 113, 85, 43.

EKSEMPEL 12

Den nedenfor anførte forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 8:

10-isobutyrylamino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylysyre, smeltepunkt $>300^{\circ}\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3310, 1743, 1550, 1466$ og 1440 cm^{-1} .

Massespektrum: 339 (M^+), 295, 269, 251, 225, 197, 157, 142, 115, 71, 43, 27.

EKSEMPEL 13

Den nedenfor anførte forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 8:

10-cykloheksyl-karbonylamino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]-isokinolin-3-karboksylysyre, smeltepunkt $>300^{\circ}\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3310, 1743, 1693, 1496, 1436$ og 1073 cm^{-1} .

Massespektrum: 379 (M^+), 339, 307, 269, 251, 225, 197, 83, 55.

EKSEMPEL 14

En oppløsning av 300 mg 7-metyl-10-nitro-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylysyre i 40 ml N,N-dimetylformamid ble satt til 60 ml vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning.

Efter omrøring i 1 time ble blandingen satt i kjøleskap, og det resulterende bunnfall ble isolert ved filtrering. Til det faste stoff ble satt vandig metanol, det ble omrørt ved romtemperatur og isolert ved sugfiltrering, hvorved man fikk 0,29 g natrium-7-metyl-10-nitro-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylylat, smeltepunkt $>300^{\circ}\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3370$ (bred), 1707, 1497, 1342 og 811 cm^{-1} .

EKSEMPEL 15

En blanding av 520 mg etyl-10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylylat og 3,6 ml 1N vandig natriumhydroksydoppløsning i 25 ml vandig metanol ble omrørt ved romtemperatur i 2 dager. Til reaksjons-

blandingen ble det satt metanol, inntil nesten alt bunnfallet var oppløst. Oppløsningen ble konsentrert til halvt volum under redusert trykk og derefter filtrert. Filtratet ble fortynnet med vann og satt i kjøleskap. Det resulterende bunnfall ble isolert, vasket med vann og tørret, hvorved man fikk 210 mg natrium-10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylat, smeltepunkt $>300^{\circ}\text{C}$. IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3420, 3270, 1700, 1690, 1662, 1490, 1380$ og 817 cm^{-1} .

EKSEMPEL 16

Til en oppløsning av 800 mg etyl-10-amino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylat i 60 ml pyridin ble satt 0,28 ml mesylklorid ved isbadtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur og derefter konsentrert i vakuum. Residuet ble isolert, vasket suksessivt med 0,1N saltsyre og vann og omkrystallisert av N,N-dimetylformamid, hvorved man fikk 0,76 g etyl-10-mesylamino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylat.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3240, 1710, 1660, 1483, 1142, 962$ og 802 cm^{-1} .

Massespektrum: $375 (\text{M}^+)$, 360, 330, 296, 268, 251, 224, 196, 157, 128, 115, 79, 53, 29.

EKSEMPEL 17

Den nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 16:

etyl-10-etoxykarbonylamino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylat, smeltepunkt $289-292^{\circ}\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3320, 1723, 1476, 1292, 1222, 1143, 1060$ og 803 cm^{-1} .

Massespektrum: $369 (\text{M}^+)$, 323, 297, 278, 251, 223, 183, 155, 140, 114, 78, 53, 29.

EKSEMPEL 18

Den nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 8:

10-mesylamino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylsyre, smeltepunkt $>300^{\circ}\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3260, 3180, 1728, 1512, 1162, 1142$ og 802 cm^{-1} .

Massespektrum: $347 (M^+)$, $303, 275, 235, 224, 196, 169, 128, 115, 82, 53, 15$.

EKSEMPEL 19

Nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 1:

etyl-10-nitro-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksy-lat.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3060, 1733, 1488, 1350, 1140$ og 803 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 143 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), $4,47$ (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$), $7,54$ (1H, d, $J=7,95\text{Hz}$), $8,02$ (1H, d, $J=9,0\text{Hz}$), $8,72$ (1H, dd, $J=9,0$ og $3,0\text{Hz}$), $9,13$ (1H, d, $J=7,95\text{Hz}$), $9,14$ (1H, s), $10,0$ (1H, d, $J=3,0\text{Hz}$).

Massespektrum: $313 (M^+)$, $268, 241, 173, 127, 29$.

EKSEMPEL 20

Nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 3:

etyl-10-amino-4-okso-4H-pyrimidino[2,1-a]isokinolin-3-karboksy-lat.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3450, 3310, 3200, 3100, 1728, 1665, 1113, 830, 803$ og 780 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = $1,32$ (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), $4,30$ (2H, q, $J=6,8\text{Hz}$), $6,09$ (2H, bred s), $7,30$ (1H, dd, $J=8,4$ og $2,0\text{Hz}$), $7,55$ (1H, d, $J=7,2\text{Hz}$), $7,75$ (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), $8,03$ (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), $8,53$ (1H, d, $J=7,2\text{Hz}$), $8,86$ (1H, s).

EKSEMPEL 21

Nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 5:

etyl-10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]-isokinolin-3-karboksy-lat.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3350, 1720, 1680, 1483, 1305, 1118$ og 834 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 0,6-2,7 (16H, m), 4,44 (2H, q, $J=7,4\text{Hz}$), 7,33 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J=9,0\text{Hz}$), 8,33 (1H, s), 8,47 (1H, dd, $J=9,0$ og $2,0\text{Hz}$), 8,81 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 8,95 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 9,00 (1H, s).

Eksempel 22

Nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 8:

10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]-isokinolin-3-karboksytsyre, smeltepunkt $>300^\circ\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3320, 1740, 1492, 1122$ og 840 cm^{-1} .

Massespektrum: 367 (M^+), 255, 211, 183, 85, 43.

EKSEMPEL 23

Nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 1:

etyl-8-nitro-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylat, smeltepunkt 202°C .

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 1710, 1690, 1490, 1140$ og 790 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,44 (3H, t, $J=6,6\text{Hz}$), 4,47 (2H, q, $J=6,6\text{Hz}$), 7,87 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 8,22 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 8,62 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 9,06 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 9,07 (1H, s), 9,50 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

EKSEMPEL 24

En suspensjon av 400 mg etyl-8-nitro-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylat i en blanding av 20 ml eddiksyre og 4 ml 36 % saltsyre ble oppvarmet til 80°C i 5 timer. Blandingen ble avkjølt og fortynnet med vann. Det utvundne utfelte faste stoff ble isolert og tørret, hvorved man fikk 320 mg 8-nitro-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksytsyre, smeltepunkt $>300^\circ\text{C}$ (omkrystallisasjon fra N,N'-dimetylformamid).

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 1720, 1640, 1250, 880$ og 770 cm^{-1} .

Massespektrum: 285 (M^+), 241, 127, 53, 18.

EKSEMPEL 25

Nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 3:

etyl-8-amino-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylat, smeltepunkt 225°C .

162019

28

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3450, 3360, 1735, 1490$ og 1130 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,44 (1H, t, $J=7,3\text{Hz}$), 4,47 (1H, q, $J=7,3\text{Hz}$), 7,20 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,48 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,61 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 8,58 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 8,96 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 9,11 (1H, s).

EKSEMPEL 26

Nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 4:

8-amino-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karbonsyre, smeltepunkt $>300^\circ\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3450, 3350, 1735, 1630, 1140$ og 787 cm^{-1} .

Massespektrum: 255 (M^+), 183, 143, 18.

EKSEMPEL 27

Nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 5:

etyl-8-(2,3-dimetylpentanoylamino)-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]-isokinolin-3-karbonsylat, smeltepunkt $209-210^\circ\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3250, 3100, 1738, 1650, 1290, 1118$ og 798 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 0,7-2,9 (16H, m), 4,47 (2H, q, $J=7,4\text{Hz}$), 7,36 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 8,01 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 8,26 (1H, bred s), 8,70 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 8,76 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 8,99 (1H, s).

Massespektrum: 395 (M^+), 350, 283, 237, 142, 85, 43.

EKSEMPEL 28

Nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 6:

8-(2,3-dimetylpentanoylamino)-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karbonsyre, smeltepunkt $290-291^\circ\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3280, 1720, 1654, 1250$ og 800 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd $-d_6$): δ (ppm) = 0,8-3,0 (14H, m), 7,83 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,86 (1H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 8,15 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,92 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 9,01 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 9,06 (1H, s), 10,16 (1H, s).

Massespektrum: 367 (M^+), 237, 85, 43.

EKSEMPEL 29

Nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 6:

10-(2-hydroksypropionylamino)-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]-isokinolin-3-karboksylysyre fra etyl-10-(2-acetoksypropionylamino)-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylat, smeltepunkt $>300^{\circ}\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 1710, 1692, 1493, 1340$ og 806 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd $-d_6$): δ (ppm) = 1,39 (3H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 3,50 (1H, m), 4,27 (1H, m), 7,8-8,7 (4H, m), 8,97 (1H, s), 9,56 (1H, bred s), 10,25 (1H, bred s).

Massespektrum: 341 (M^+).

EKSEMPEL 30

Nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 5:

etyl-10-(3,3-dimetylbutyrylamino)-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylat, smeltepunkt $259-260,5^{\circ}\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3340, 1705, 1692, 1676, 1481, 1142$ og 797 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd $-d_6$): δ (ppm) = 1,08 (9H, s), 1,36 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 2,31 (2H, s), 3,30 (3H, s), 4,33 (2H, q, $J=6,8\text{Hz}$), 7,97 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 8,26 (1H, dd, $J=8,2$ og $2,0\text{Hz}$), 8,60 (1H, s), 8,89 (1H, s), 9,31 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 10,36 (1H, s).

EKSEMPEL 31

Nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 6:

10-(3,3-dimetylbutyrylamino)-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]-isokinolin-3-karboksylysyre, smeltepunkt $>300^{\circ}\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 1730, 1686, 1500, 1425, 1143, 860$ og 807 cm^{-1} .

Massespektrum: 367 (M^+), 323, 295, 269, 251, 197, 57.

EKSEMPEL 32

En blanding av 250 mg 10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylysyre og 4 ml tionylklorid ble omrørt ved 10°C i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur og deretter inndampet til tørrhet i vakuum for dannelse av et syreklorid. En blanding av syrekloridet, 0,1 ml pyridin og 60 ml tørr diklormetan ble avkjølt til 5°C. En oppløsning av 108 mg N-(2-hydroksyetyl)nikotinamid i tørt diklormetan ble satt til blandingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 5°C i 1 time og ble hensatt natten over ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med kloroform-metanol og vasket med vann og saltvann, tørret over magnesiumsulfat og inndampet i vakuum. Residuet ble underkaste kolonnekromatografi på silikagel med kloroform-metanol. Eluatet ble inndampet i vakuum for dannelse av et residuum, som ble omkrystallisert av kloroform-eter, hvorved man fikk 0,26 g 2-(nikotinamido)etyl-7-metyl-10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylylat, smeltepunkt 204-210°C.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3250, 1730, 1650, 1630, 1226, 1120, 1060 og 800 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 0,5-2,0 (13H, m), 3,27 (3H, s), 3,70 (2H, m), 4,42 (2H, m), 7,3-9,4 (10H, m), 10,32 (1H, s).

EKSEMPEL 33 .

Nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 32

2-(nikotinamido)etyl-10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylylat, smeltepunkt 200-207°C.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3450, 3230, 1735, 1660, 1280, 1142, 1115, 850 og 810 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,6-2,7 (13H, m), 3,90 (2H, m), 4,45 (2H, m), 7,0-9,3 (12H, m).

EKSEMPEL 34

Nedenstående forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 32

2-(nikotinamido)etyl-10-pivaloylamino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido-[2,1-a]isokinolin-3-karboksylat, smeltepunkt 205-210°C.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3400, 3300, 1725, 1650, 1290, 1123 og 800 cm^{-1} .

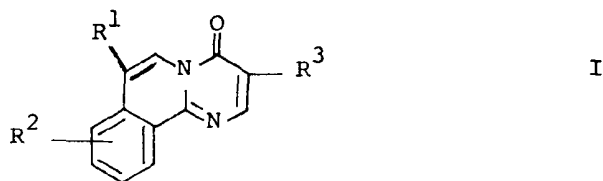
NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,43 (9H, s), 2,45 (3H, s), 3,95 (2H, m), 4,50 (2H, m), 7,1-9,4 (11H, m).

162019

32

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive pyrimidoisokinolin-derivater med den generelle formel I



hvor

R¹ betegner hydrogen eller C₁-C₆ alkyl,

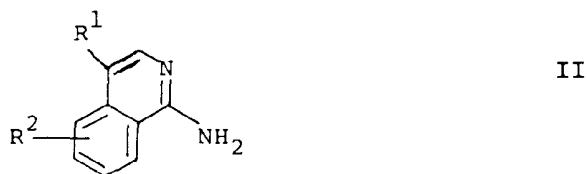
R² betegner amino, nitro, C₁-C₆ alkanoylamino, hydroksoy-(C₁-C₆)alkanoylamino, C₇-C₂₀ alkanoylamino, C₄-C₈ cykloalkylkarbonylamino, C₁-C₆ alkoksykarbonylamino eller C₁-C₆ alkan-sulfonylamino, og

R³ betegner karboksy, C₁-C₆ alkoksykarbonyl, pyridinkarbonylamino(C₁-C₆)alkoksykarbonyl eller N-tetrazolylkarbamoyl, hvor R² er bundet til 8- eller 10-stillingen i den ovenstående pyrimidoisokinolinring,

eller farmasøytisk godtagbare salter derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) en forbindelse med den generelle formel II



hvor

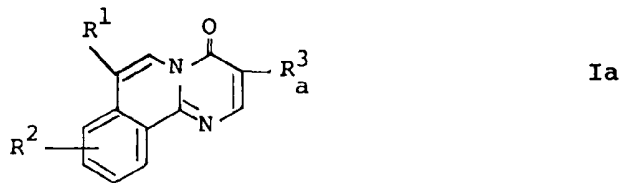
R¹ og R² har den ovenfor anførte betydning,

eller et salt derav omsettes med en forbindelse med den generelle formel III



hvor

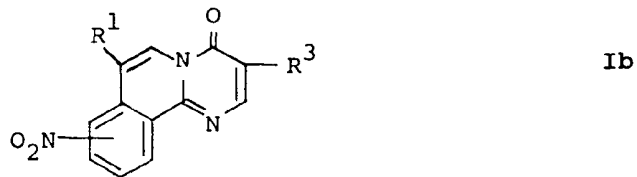
R_a^3 og R_b^3 hver betegner lavere alkoksykarbonyl, og R^4 betegner alkoksy, for å danne en forbindelse med den generelle formel Ia



hvor

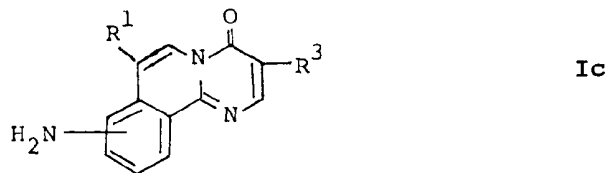
R^1 , R^2 og R_a^3 har den ovenfor anførte betydning, eller et salt derav, eller

b) en forbindelse med den generelle formel Ib



hvor

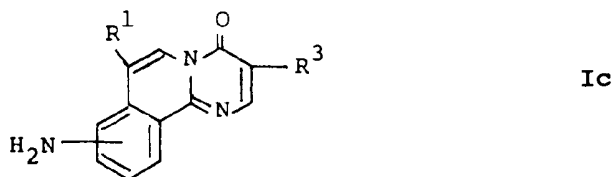
R^1 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, eller et salt derav reduseres for å danne en forbindelse med den generelle formel Ic



hvor

R^1 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, eller et salt derav, eller

c) en forbindelse med den generelle formel Ic



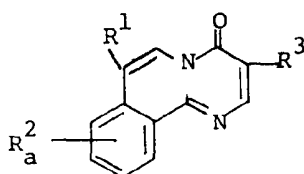
162019

34

hvor

R^1 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, eller et reaktivt derivat derav ved aminogruppen,

eller et salt derav omsettes med et acyleringsmiddel for å danne en forbindelse med den generelle formel Id



Id

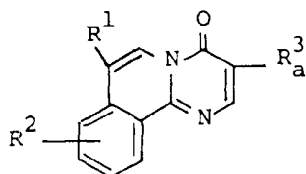
hvor

R^1 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, og

R_a^2 betegner C_1 - C_6 alkanoylamino, hydroksey(C_1 - C_6)alkanoylamino, C_7 - C_{20} alkanoylamino, C_4 - C_8 cykloalkylkarbonylamino, C_1 - C_6 alkoksykarbonylamino eller C_1 - C_6 alkansulfonylamino,

eller et salt derav, eller

d) en forbindelse med den generelle formel Ia

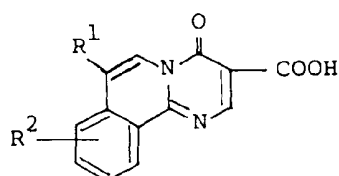


Ia

hvor

R^1 , R^2 og R_a^3 har den ovenfor anførte betydning,

eller et salt derav underkastes en reaksjon for fjernelse av karboksybeskyttelsesgruppen for å danne en forbindelse med den generelle formel Ie



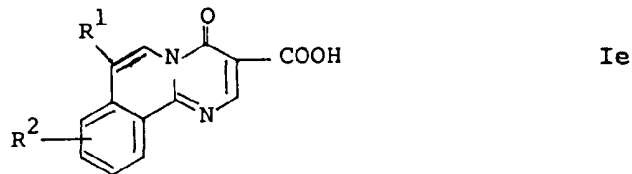
Ie

hvor

R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning,

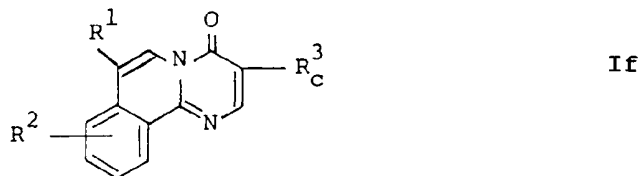
eller et salt derav, eller

e) en forbindelse med den generelle formel Ie



hvor

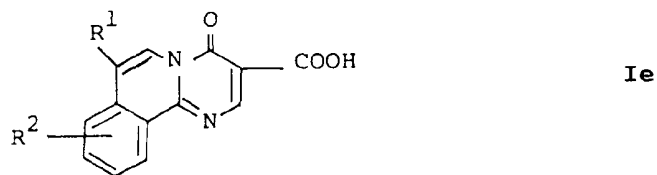
R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning,
 eller et salt derav omsettes med et amidningsmiddel for å
 danne en forbindelse med den generelle formel If



hvor

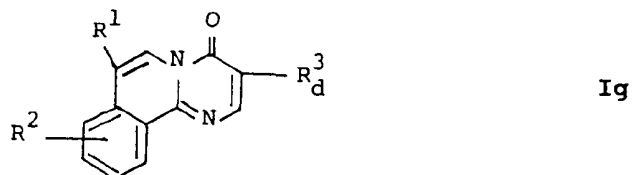
R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, og
 R^3 betegner N-tetrazolylkarbamoyl,
 eller et salt derav, eller

f) en forbindelse med den generelle formel Ie



hvor

R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, eller et reaktivt
 derivat derav ved karboksygruppen,
 eller et salt derav omsettes med et forestringsmiddel for å
 danne en forbindelse med den generelle formel Ig



162019

36

hvor

R¹ og R² har den ovenfor anførte betydning, og

R³ betegner pyridinkarbonylamino(C₁-C₆)alkoksykarbonyl eller et salt derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]-isokinolin-3-karboksytsyre eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksytsyre eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 10-pivaloylamino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksytsyre eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av etyl-10-isobutyrylamino-7-metyl-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylyat eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 2-(nikotinamido)etyl-7-metyl-10-(2,3-dimetylpentanoylamino)-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboksylyat eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.