



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11 642 949

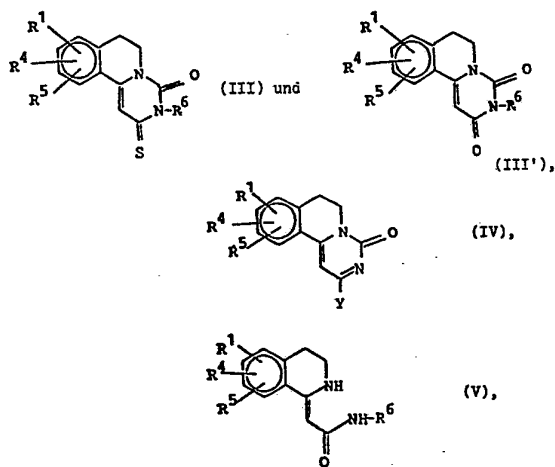
<p>21 Gesuchsnummer: 10841/78</p> <p>62 Teilgesuch von: 13319/77</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 01.01.1978 Massgebendes Datum für den Vorrang: 01.11.77 (Art. 144 Abs. 2 PatG)</p> <p>30 Priorität(en): 05.05.1977 DE 2720085</p> <p>24 Patent erteilt: 15.05.1984</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 15.05.1984</p>	<p>73 Inhaber: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80 (DE)</p> <p>72 Erfinder: Dr. Bansi Lal, Mulund/Bombay (IN) Dr. Horst Dornauer, Bombay (IN) Prof. Bani Kanta Bhattacharya, Chembur/Bombay (IN) Dr. Alihussein Nomanbhai Dohadwalla, Bombay (IN) Dr. Noel John de Souza, Santa Cruz/Bombay (IN)</p> <p>74 Vertreter: Brühwiler & Co., Zürich</p>
---	---

54 Zwischenprodukte zur Herstellung von Pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-derivaten und Verfahren zur Herstellung der Zwischenprodukte.

57 Die Verbindungen der Formeln III, III', IV und V können zur Herstellung von neuen Pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-derivaten eingesetzt werden. Die Pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-derivate besitzen z.B. blutdrucksenkende Eigenschaften.

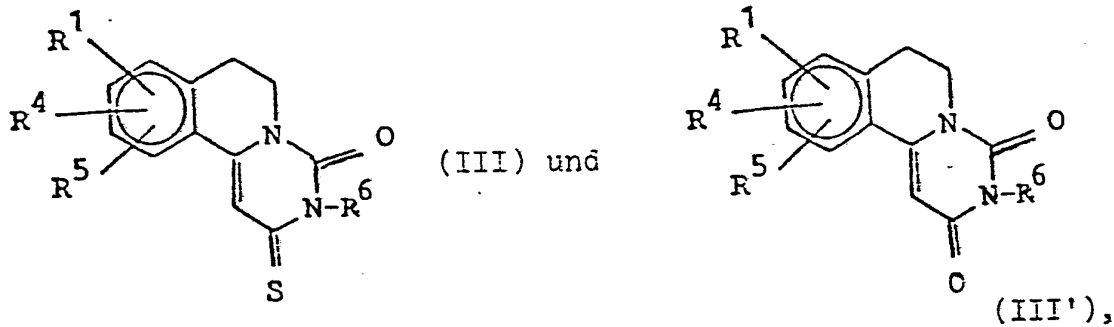
Die Substituenten in den Formeln III, III', IV und V haben die in den Patentansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen.

Die Herstellung der Verbindungen III, III', IV und V ist in den Patentansprüchen 4 bis 12 angegeben.



PATENTANSPRÜCHE

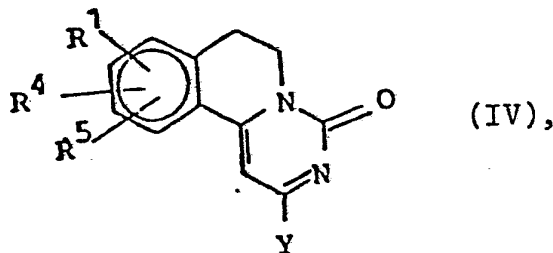
1. Verbindungen der Formeln III und III'



worin R^1 , R^4 und R^5 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkoxy, Dialkylphosphinylalkoxy, Acyloxy oder Halogen oder zwei benachbarte Gruppen zusammen eine Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe bedeuten und

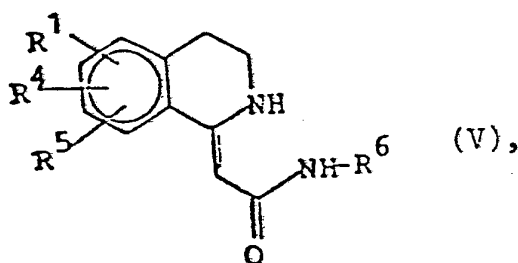
R^6 für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Dialkoxyalkyl, Haloalkyl, Dialkylaminoalkyl, Aralkyl, heterocyclisch substituiertes Alkyl, Dialkylphosphinylalkyl, Acyl und gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, ausgenommen die Verbindungen der Formeln III und III', worin R^1 , R^4 und R^5 Wasserstoff bedeuten.

2. Verbindungen der Formel IV



worin R^1 , R^4 und R^5 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkoxy, Dialkylphosphinylalkoxy, Acyloxy oder Halogen oder zwei benachbarte Gruppen zusammen eine Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe bedeuten und Y Halogen, Alkoxy oder Alkylthio bedeutet.

3. Verbindungen der Formel V

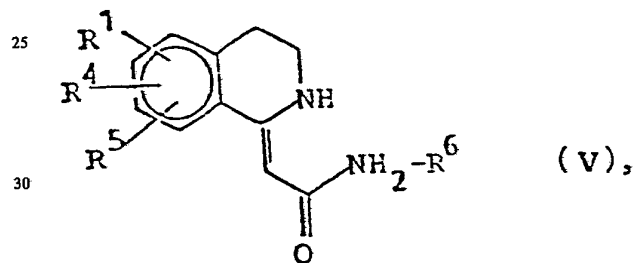


worin R^1 , R^4 und R^5 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkoxy, Dialkylphosphinylalkoxy, Acyloxy oder Halogen oder zwei benachbarte Gruppen zusammen eine Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe bedeuten und

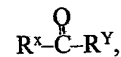
R^6 für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Dialkoxyalkyl, Haloalkyl, Dialkylaminoalkyl, Aralkyl, heterocyclisch substituiertes Alkyl, Dialkylphos-

phinylalkyl, Acyl und gegebenenfalls substituiertes Aryl steht.

20 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III' nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V



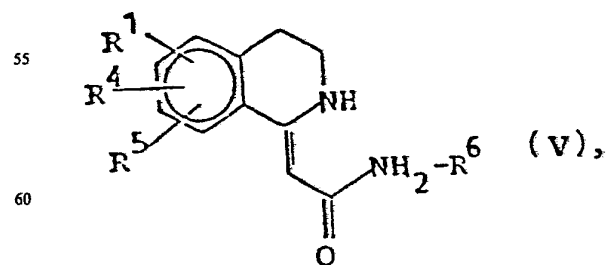
35 worin R^1 , R^4 , R^5 und R^6 die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



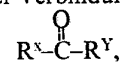
40 worin R^x und R^y Amino, Halogen oder Alkoxy, oder R^x Alkoxy und R^y Halogen bedeuten, umsetzt.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III' nach Anspruch 1, worin R^6 Alkyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Dialkoxyalkyl, Haloalkyl, Dialkylaminoalkyl, Aralkyl, heterocyclisch substituiertes Alkyl, Dialkylphosphinylalkyl oder Acyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III', worin R^6 Wasserstoff bedeutet, alkyliert oder acyliert.

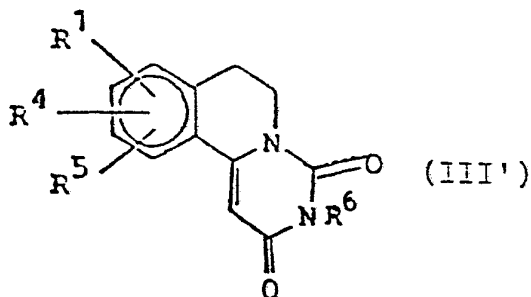
6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V



65 worin R^1 , R^4 , R^5 und R^6 die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



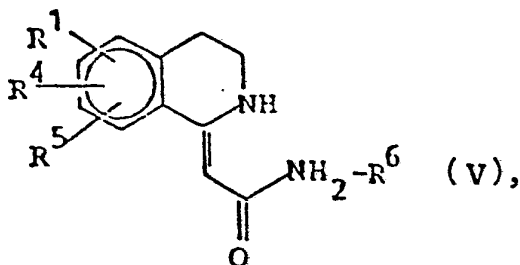
worin R^x und R^y Amino, Halogen oder Alkoxy, oder R^x Alkoxy und R^y Halogen bedeuten, umgesetzt und die erhaltene Verbindung der Formel III'



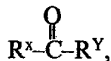
mit einem anorganischen Sulfid behandelt.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III nach Anspruch 1, worin R^6 Acyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III, worin R^6 Wasserstoff bedeutet, acyliert.

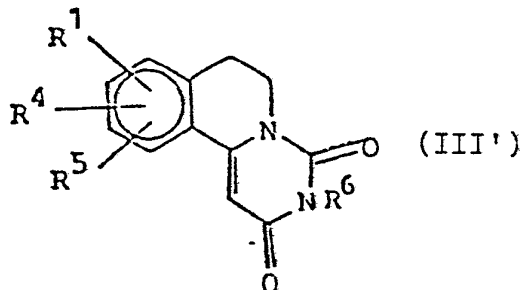
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IV nach Anspruch 2, worin Y Halogen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V



worin R^1 , R^4 und R^5 die in Anspruch 2 gegebene Bedeutung haben und R^6 Wasserstoff bedeutet, mit einer Verbindung der Formel

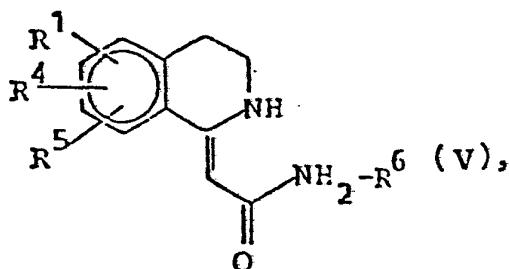


worin R^x und R^y Amino, Halogen oder Alkoxy, oder R^x Alkoxy und R^y Halogen bedeuten, umgesetzt und die erhaltene Verbindung der Formel III'

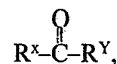


halogeniert.

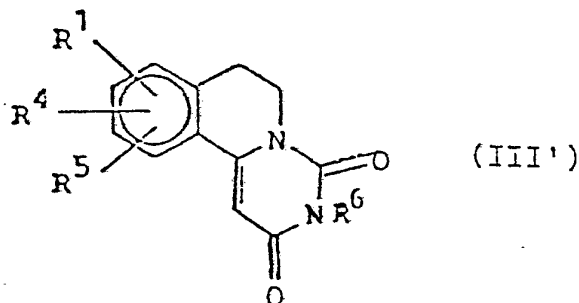
9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IV nach Anspruch 2, worin Y Alkoxy bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V



worin R^1 , R^4 und R^5 die in Anspruch 2 gegebene Bedeutung haben und R^6 Wasserstoff bedeutet, mit einer Verbindung der Formel

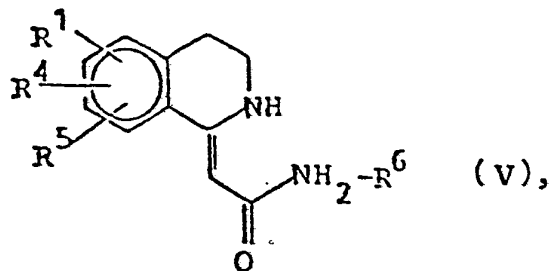


worin R^x und R^y Amino, Halogen oder Alkoxy, oder R^x Alkoxy und R^y Halogen bedeuten, umgesetzt, die erhaltene Verbindung der Formel III'

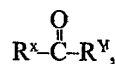


zur entsprechenden Verbindung der Formel IV, worin Y Halogen bedeutet, halogeniert und anschliessend alkoxyliert.

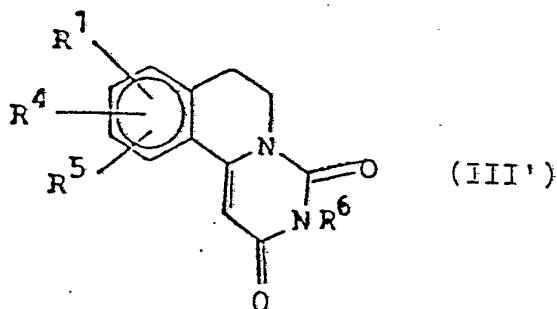
10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IV nach Anspruch 2, worin Y Alkoxy bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V



worin R^1 , R^4 und R^5 die in Anspruch 2 gegebene Bedeutung haben und R^6 Wasserstoff bedeutet, mit einer Verbindung der Formel

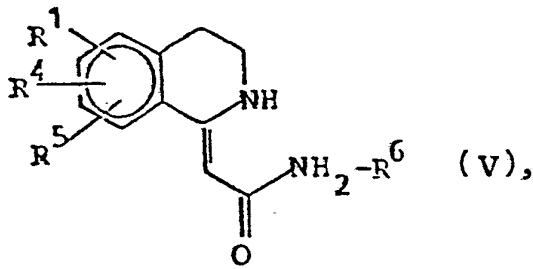


worin R^x und R^y Amino, Halogen oder Alkoxy, oder R^x Alkoxy und R^y Halogen bedeuten, zu einer Verbindung der Formel III'

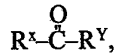


umsetzt und diese Verbindung anschliessend mit einem Trialkyloxoniumfluorborat alkyliert.

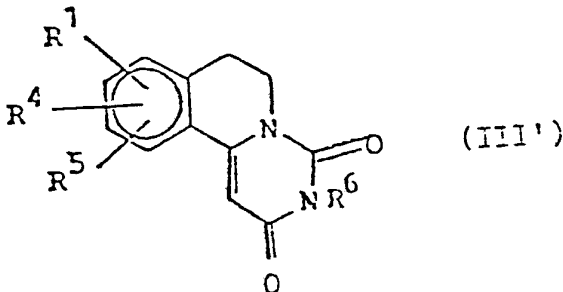
11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IV nach Anspruch 2, worin Y Alkylthio bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V



worin R^1 , R^4 und R^5 die in Anspruch 2 gegebene Bedeutung haben und R^6 Wasserstoff bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



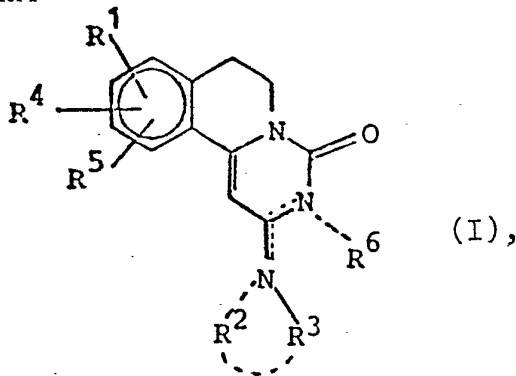
worin R^x und R^y Amino, Halogen oder Alkoxy, oder R^x Alkoxy und R^y Halogen bedeuten, umgesetzt, die erhaltene Verbindung der Formel III'



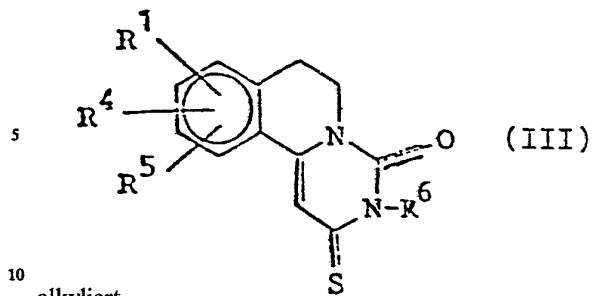
mit einem anorganischen Sulfid behandelt und die erhaltene Verbindung der Formel III

Die Erfindung betrifft neue Zwischenprodukte zur Herstellung einer neuen Klasse von Pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-derivaten der Formel I und Verfahren zur Herstellung der Zwischenprodukte. Die Pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-derivate der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, z. B. blutdrucksenkende Eigenschaften, nachweisbar an Katzen und Hunden, bronchodilatatorische Eigenschaften, die sich im Antagonismus der histamininduzierten Bronchienverengung bei Meerschweinchen zeigen und anti-allergische Eigenschaften, die in der Unterdrückung der passiven cutanen Anaphylaxie (pcA) bei Ratten zum Ausdruck kommen.

Die Pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-derivate mit einem neuen heterocyclischen Ringsystem sind Verbindungen der Formel I

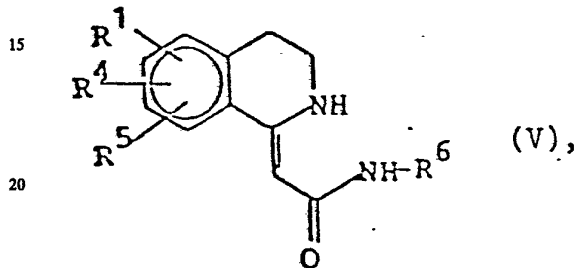


in welcher

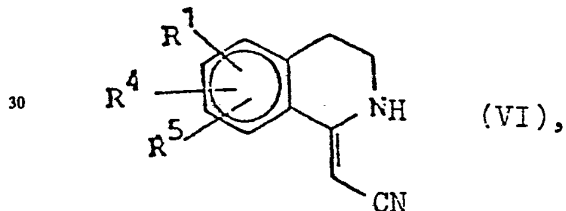


alkyliert.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel V nach Anspruch 3



worin R^6 Wasserstoff bedeutet und R^1 , R^4 und R^5 die im Anspruch 3 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VI

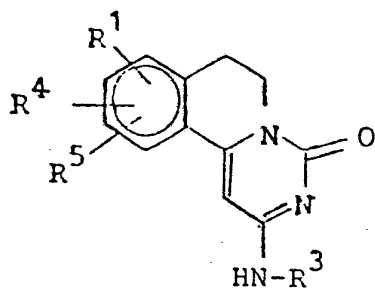


worin R^1 , R^4 und R^5 die im Anspruch 3 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Säure behandelt.

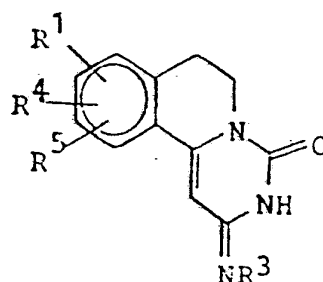
R^1 , R^4 und R^5 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkoxy, Dialkylphosphinylalkoxy, Acyloxy oder Halogen oder zwei benachbarte Gruppen zusammen eine Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe bedeuten und R^2 und R^3 gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Arylamino, Alkyl, durch einen 5- oder 6gliedrigen Kohlenstoffring, der bis zu 3 Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthält, substituiertes Amino oder Alkyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Dialkoxyalkyl, Haloalkyl, Dialkylaminoalkyl, Aralkyl, Acyl und gegebenenfalls substituierte Arylreste bedeuten, wobei unter Aryl jeweils ein aromatischer Kohlenwasserstoff mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen zu verstehen ist, oder R^2 ein Elektronenpaar bedeutet, falls R^6 einen der unten angegebenen Reste bedeutet, oder R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Teil eines gegebenenfalls substituierten Stickstoffheterocyclus, der ein weiteres Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom enthalten kann, bedeuten und R^6 für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Dialkoxyalkyl, Haloalkyl, Dialkylaminoalkyl, Aralkyl, heterocyclisch substituiertes Alkyl, Dialkylphosphinylalkyl, Acyl und gegebenenfalls substituiertes Aryl, sowie für ein Elektronenpaar steht, falls R^2 einen der oben angegebenen Reste bedeutet, und deren Säuresalze und quaternären Ammoniumsalze.

Falls wenigstens einer der beiden Reste R^2 und R^3 für ein Wasserstoffatom steht, schliesst die obige Definition der Pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-derivate auch die der folgenden Formel entsprechenden, entweder durch vollständige

Isomerisierung der Verbindungen der Formel Ia erhaltenen oder mit den Verbindungen der Formel Ia im Gleichgewicht stehenden Isomeren Ib ein

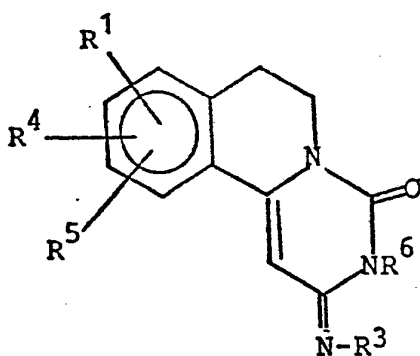


(Ia)



(Ib)

Die Definition der Pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-derivate umfasst auch das Ic-Isomer der folgenden Formel, worin R¹, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die obige Bedeutung haben.

Ic

Geeignete niedere Alkoxygruppen für R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ sind z. B. solche mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen.

Falls R¹, R⁴ oder R⁵ für einen Acyloxyrest stehen, seien als geeignete Reste z. B. solche genannt, in denen die Acylgruppe eine geradkettige oder verzweigte Alkanoylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet, z. B. die Acetylgruppe, oder eine Aroylgruppe, insbesondere die Benzoylgruppe mit gegebenenfalls ein- oder bis zu dreifach durch Halogen, Nitro, Hydroxy-, Alkoxy- und Alkylgruppen substituiertem Phenylkern, wobei die beiden letzteren Gruppen höchstens 3 Kohlenstoffatome besitzen.

Falls R¹, R⁴ oder R⁵ ein Halogenatom bedeuten, sei als geeigneter Rest z. B. Chlor erwähnt.

Falls R¹, R⁴, R⁵ oder R⁶ für einen Dialkylphosphinylalkoxyrest stehen, sind geeignete Reste z. B. solche, in denen die Alkyl- und Alkoxygruppen höchstens je 3 Kohlenstoffatome besitzen, z. B. der Dimethylphosphinylmethoxyrest.

Als Alkylamino- oder Dialkylaminoreste für R² oder R³ eignen sich besonders solche mit Alkylgruppen mit höchstens 3 Kohlenstoffatomen, z. B. Methylamino- oder Dimethylaminogruppen.

Als Arylaminoreste für R² oder R³ eignen sich z. B. Phenylaminoreste mit gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogene, z. B. Chlor, Alkylgruppen mit höchstens 3 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl oder die Nitrogruppe substituiertem Phenylrest. Eine geeignete mit einem stickstoffenthaltenden Heterocyclus substituierte Aminogruppe für R² oder R³ ist beispielsweise der N-Morpholinoaminorest.

Als Alkylreste für R², R³ oder R⁶ eignen sich z. B. solche mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Sec.-butyl oder Tert.-butyl.

Als geeignete Cycloalkylreste für R², R³ oder R⁶ seien z. B. solche mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen erwähnt, wie z. B. Cyclohexyl.

Als ein substituierter Alkylrest für R², R³ oder R⁶ kann in der Regel ein Rest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen eingesetzt werden, der mit einer oder zwei Hydroxyl- oder Alkoxygruppen substituiert sein kann, wobei die Alkoxygruppen höchstens je 3 Kohlenstoffatome besitzen, weiterhin Halogen, z. B. Chlor oder Dialkylamino, wobei die Alkylgruppen höchstens 4 Kohlenstoffatome besitzen, sowie Dialkylphosphinylalkyl, beispielsweise Dimethylphosphinylmethyl.

Beispiele für Aralkylreste für R², R³ oder R⁶ sind solche mit höchstens 8 Kohlenstoffatomen, in welchen der Arylrest ein- oder mehrfach, insbesondere ein-, zwei- oder dreifach, mit den oben für R¹ angegebenen Substituenten substituiert sein kann.

Geeignete heterocyclische Alkylreste für R², R³ oder R⁶ sind z. B. Furfuryl- oder Tetrahydrofurfurylgruppen.

Geeignete Arylreste für R², R³ oder R⁶ sind beispielsweise gegebenenfalls ein- oder mehrfach, insbesondere ein-, zwei- oder dreifach, durch Halogenatome, z. B. Fluor-, Chlor- und Bromatome, Alkyl- und Alkoxygruppen mit höchstens 3 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Äthyl, Methoxy und Äthoxygruppen, Haloalkylgruppen, z. B. Trifluoromethylgruppen, Amino- oder Hydroxygruppen substituierte Phenylreste, wobei die Wasserstoffatome in den Hydroxygruppen durch ein Alkali, z. B. Natrium, ersetzt sein können.

Geeignete Reste von stickstoffhaltigen Heterocyclen sind beispielsweise der Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazino-Rest, die durch Alkyl, Alkoxy, Aryl oder einen Stickstoffheterocyclus substituiert sein können, wobei Alkyl, Alkoxy, Aryl oder Stickstoffheterocyclus die obige Bedeutung haben.

Beispiele von geeigneten Acylresten für R², R³ oder R⁶ sind geradkettige oder verzweigte Alkanoylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Acetyl oder Aroyl, wie Benzoyl, wobei der Phenylrest ein- oder mehrfach mit den oben für R², R³ und R⁶, falls diese einen Arylrest bedeuten, aufgeführten Substituenten substituiert sein kann.

Als Salze der Pyrimido-(6,1-a)isochinolin-4-on-derivate der Formel I seien beispielsweise solche von anorganischen oder organischen Säuren erwähnt, z. B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Acetate, Oxalate, Tartrate, Citrate, Maleate oder Fumarate.

Geeignete quaternäre Ammoniumsalze der Pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-derivate der Formel I sind z. B. die von Alkylhalogeniden abgeleiteten Salze wie Methiodide.

Als bevorzugte Substituenten gelten folgende:

R¹, R⁴ ist Alkoxy,

R⁵ ist Wasserstoff,

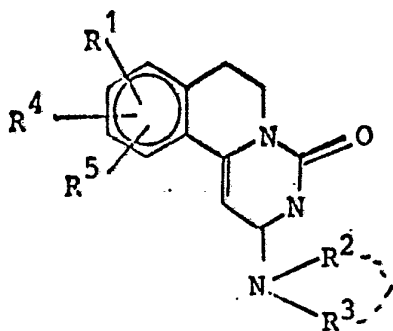
R² ist C₁₋₆-Alkyl oder gegebenenfalls mit Substituenten der oben angegebenen Art ein- bis dreifach substituiertes Phenyl, und R³ und R⁶ sind Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Alkyl, Aralkyl, heterocyclisch substituiertes Alkyl, substituiertes Aryl und C₁-C₆-Alkanoyl.

Besonders bevorzugte Verbindungen gemäss vorliegender Erfindung sind:

- 9,10-Dimethoxy-2-tert.-butylamino-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-hydrochlorid,
 9,10-Dimethoxy-2-sec-butylamino-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-hydrochlorid,
 9,10-Dimethoxy-2-(2,6-dimethylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on,
 9,10-Dimethoxy-2-(2,4-dimethylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on,
 9,10-Dimethoxy-2-(2-chloroanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-hydrochloridmonohydrat,
 9,10-Dimethoxy-2-(2,4,6-trimethylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-hydrochlorid-dihydrat,

- 9,10-Dimethoxy-3-methyl-2-mesitylimino-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-hydrochlorid,
 9,10-Dimethoxy-3-acetyl-2-mesitylimino-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on.
 9,10-Dimethoxy-2-(N-methyl-2,4,6-trimethylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-hydrochlorid,
 9,10-Dimethoxy-2-(N-isopropyl-2,4,6-trimethylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on,
 9,10-Dimethoxy-3-isopropyl-2-mesitylimino-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on,
 9,10-Dimethoxy-2-(N-äthyl-2,4,6-trimethylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on,
 9,10-Dimethoxy-3-äthyl-2-mesitylimino-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on,
 9,10-Dimethoxy-2-(N-acetyl-2,4,6-trimethylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on.
 Aus Tabelle I sind einige neue Pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-derivate, sowie die Schmelzpunkte der freien Basen und ihrer Salze ersichtlich.

Tabelle I



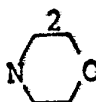

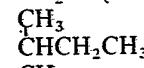
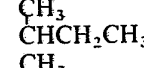
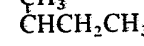
R ⁵	R ¹ +R ⁴	R ²	R ³	Schmelzpunkt der freien Base (°C)	Salz	Schmelzpunkt des Salzes (°C)
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	H	—	HCl	300
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	OH	—	HCl	264–266
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	NH ₂	—	HCl	236–238
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		—	HCl·½H ₂ O	251
H-OCH ₃	9,10(OCH ₃) ₂	H		239–241	—	—
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₃	—	2HCl·H ₂ O	179–181 (Zers.)
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	—	HCl	204–207
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	173–175	—	—
H	2H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	—	HCl	235–237
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	184–190	—	—
H	9,10(OCH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	—	HCl	180–181
H	9,10(OCH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	219–220	—	—
H	9,10(OCH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	67–69	—	—
H	9,10(OCH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	293–295	—	—
H	9,10(OH) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	—	HCl	230–233
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	157–160	—	—
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		—	HCl·H ₂ O	218–225 (Zers.)
H	2H	H		—	HCl	133–135
H	9,10(OH) ₂	H		—	HCl	290–300

Tabelle I (Fortsetzung)





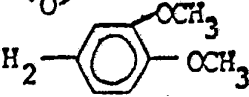
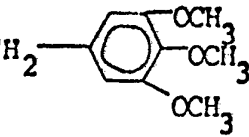


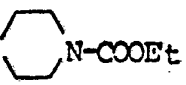
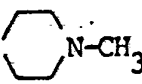
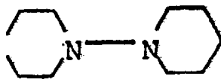
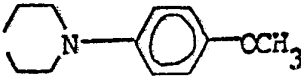
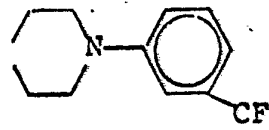
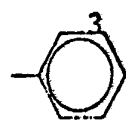
R ⁵	R ¹ +R ⁴	R ²	R ³	Schmelzpunkt der freien Base (°C)	Salz	Schmelzpunkt des Salzes (°C)
11-OCH ₃	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₃	–	HCl	193–195
H	9,10(OH) ₂	H	CHCH ₂ CH ₃	305–315 (Zers.)	–	–
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	–	HCl	265–270
11-OCH ₃	9,10(OCH ₃) ₂	H	C(CH ₃) ₃	–	HCl	222–224
H	2 H	H	C(CH ₃) ₃	–	HCl	205–206
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	–	2HCl·H ₂ O	147–150
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂ Cl	–	HCl	246–248 (Zers.)
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂ OH	203–204	–	–
H	2 H	H	CH ₂ CH ₂ OH	–	HCl	230–231
H	2 H	H	CH ₂ CH ₂ CH(OMe) ₂	154–155	–	–
H	9,10(OCH ₃) ₂	CH ₃		166–167	–	–
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		237–239	–	–
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₂ - 	–	HCl	199–201
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₂ - 	217–218	–	–
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂ - 	179–180	–	–
H	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂ - 	178–180	–	–
H	9,10(OCH ₃) ₂			–	HCl	233–236
H	9,10(OCH ₃) ₂			–	HCl	233–237
H	9,10(OCH ₃) ₂			183–184	–	–
H	9,10(OCH ₃) ₂			–	HCl	260–263
H	9,10(OCH ₃) ₂			–	2HCl	215–218
H	9,10(OCH ₃) ₂			–	HCl	153–155
H	9,10(OCH ₃) ₂			220	–	–
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		303–305	–	–

Tabelle I (Fortsetzung)

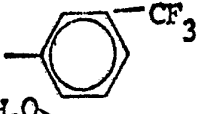
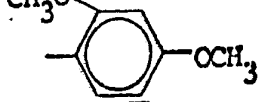
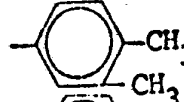
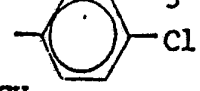
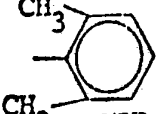

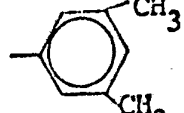
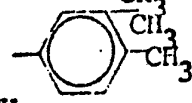
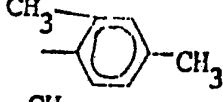
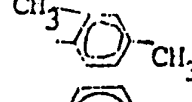
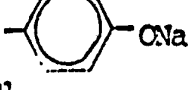
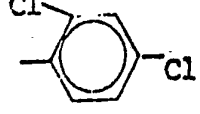
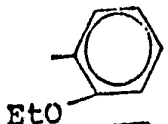
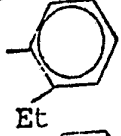
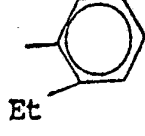
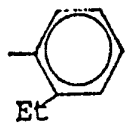
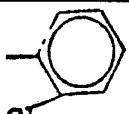
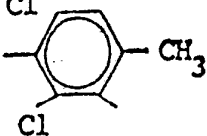
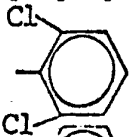


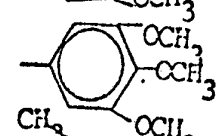
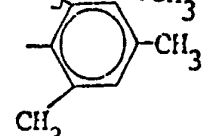
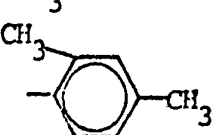
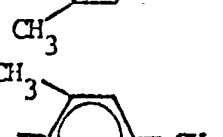

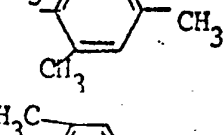
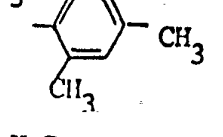
R ⁵	R ¹ +R ⁴	R ²	R ³	Schmelzpunkt der freien Base (°C)	Salz	Schmelzpunkt des Salzes (°C)
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		301-302	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂			268-269	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		303-305	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		294-295	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		297-299	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		272-274	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		285-287	-	-
H	2 H	H		278-279	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		239-241	-	-
11-OCH ₃	9,10(OCH ₃) ₂	H		222-225	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		300	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		274-276	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		-	HCl	185-187
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		250-251	-	-
H	9,10-O(CH ₂) ₂ O	H		235-238	-	-
H	9,10-O(CH ₂) ₂ O	CH ₂ CH ₂ OH		184-186	-	-

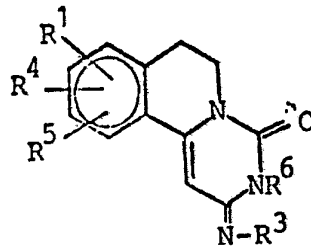
Tabelle I (Fortsetzung)

R ⁵	R ¹ + R ⁴	R ²	R ³	Schmelzpunkt der freien Base (C)	Salz	Schmelzpunkt des Salzes (C)
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		-	HCl.H ₂ O	182-186
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		-	2HCl	199-203
H	9,10(OPr) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	73- 75	-	-
H	9,10(OCH ₂ O)	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	228-230	-	-
H	9,10(OCOCH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	101-103	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		228-230	-	-
H	9,10(OH) ₂	H		-	HCl	293-295
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		-	HCl.H ₂ O	238-241
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		-	HCl.H ₂ O	295-297
H	9,10(OCH ₃) ₂	H		-	HCl.2H ₂ O	167-169
H	9,10(OCH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂		182-183	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	CH ₃		-	HCl	189-191 (Zers.)
H	9,10(OCH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ -CH ₃		177-178	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₃		164-165	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	-COCH ₃		-	-	-

Die neuen Pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-derivate, deren Struktur dem Isomer Ic entspricht, sind in der folgenden

Tabelle aufgeführt. Die Schmelzpunkte der freien Basen oder der Salze sind auch in der Tabelle angegeben.

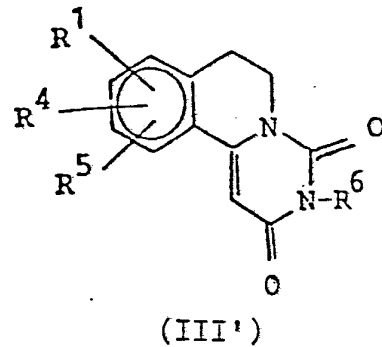
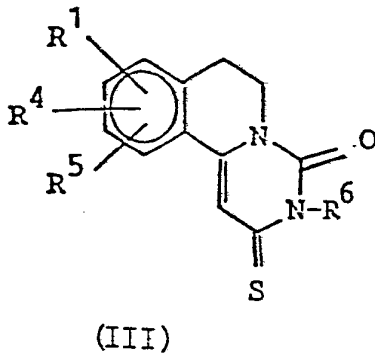
Tabelle Ia



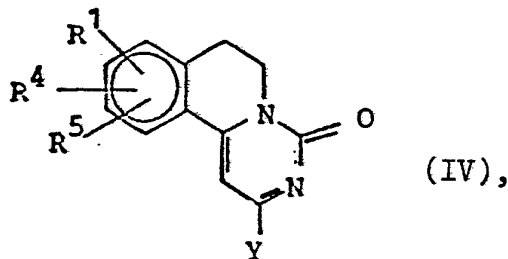
R ⁵	R ¹ +R ⁴	R ⁶	R ³	Fp. der freien Basen (°C)	Salz	Fp. des Salzes (°C)
H	9,10(OCH ₃) ₂	-CH ₃		151-152	HCl CH ₃ I	198-200 221-222
H	9,10(OCH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂		178-179	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	 -CH ₂ P(CH ₃) ₂		-	HCl	208-211
H	9,10(OCH ₃) ₂	 -CCH ₃		210-212	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	-CH ₃		-	HCl	202-203
H	9,10(OCH ₃) ₂	-CH ₃		-	HCl	203-206 (Zers.)
H	9,10(OCH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₃		142-143	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	-CH ₂ - -CH ₂ NMe ₂		145-146	-	-
H	9,10(OCH ₃) ₂	CH ₃	-n-(CH ₂) ₃ -CH ₃	120-121	-	-

Gegenstand der Erfindung sind neue Zwischenprodukte und ihre Salze. Sie sind für die Herstellung der oben genannten Pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on-derivaten geeignet. Die

neuen Zwischenprodukte entsprechen den Formeln III, III' und IV:



und



in welchen R¹, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben und Y Halogen, z. B. Chlor, Alkoxy oder Alkylthio bedeutet, wobei Alkoxy und Alkyl bevorzugt die oben als bevorzugt angegebene Bedeutung besitzen, mit Ausnahme der Verbindungen der Formeln III und III', wor-

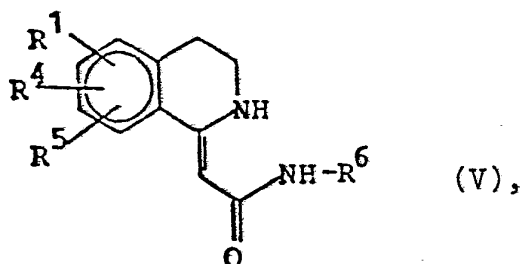
in R¹, R⁴ und R⁵ Wasserstoff bedeuten (L. Capuano und K. Mueller, Chem. Ber. 108, 1541 (1975)).

Die neuen Zwischenprodukte der Formeln III, III' und IV sowie die Schmelzpunkte der Verbindungen sind in nachfolgender Tabelle II aufgeführt:

Tabelle II

Formel	R ¹ + R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y	Schmelzpunkt °C
III'	2H	H	H	—	260
III	2H	H	H	—	—
IV	2H	H	—	Cl	179–180
III'	9,10(OCH ₃) ₂	H	H	—	323–325
III	9,10(OCH ₃) ₂	H	H	—	236–237
IV	9,10(OCH ₃) ₂	H	—	SCH ₃	203–205
IV	9,10(OCH ₃) ₂	H	—	Cl	235–236
IV	9,10(OCH ₃) ₂	H	—	OBu	158–159
III	9,10(OH) ₂	H	H	—	>260
III'	9,10(OCH ₃) ₂	11-OCH ₃	H	—	215–218
IV	9,10(OCH ₃) ₂	11-OCH ₃	—	Cl	175–176
III'	H, 10-Cl	H	H	—	>250
IV	H, 10-Cl	H	—	Cl	>250
III'	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₃	—	260–262
III	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH ₃	—	230–231
III'	9,10(OCH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	—	190–192

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Zwischenprodukte der Formel III', das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine Verbindung der Formel V



in welcher R¹, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel R_x-C(=O)-R_y, in welcher

R_x und R_y = Amino, Halogen, insbesondere Chlor, oder Alkoxy oder R_x = Alkoxy und R_y = Halogen, insbesondere Chlor, bedeuten, umgesetzt wird.

(Shaw & Woolley, J. Biol. Chem. 181, 89 (1949), A. Dornow & D. Wille, Chem. Ber., 98, 1505 (1965)). Als Alkylhaloformat eignet sich beispielsweise Äthylchlorformat und als Dialkylcarbonat Diäthylcarbonat. Es kann eine Base, beispielsweise ein Alkalialkoxid, z. B. Natriummethylat, Natriumäthylat, Kaliummethylat, Kaliumäthylat, ein Alkalihydrid, z. B. Natriumhydrid, oder eine organische

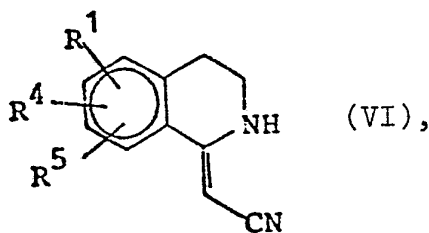
Base, z. B. ein Alkylamin, wie z. B. Triäthylamin verwendet werden. Die Reaktion kann in einem unpolaren oder polaren Lösungsmittel, wie z. B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Benzol, Toluol oder Xylol, einem Alkanol mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, z. B. Methanol oder Äthanol, einem Äther, z. B. Dioxan oder Tetrahydrofuran oder Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid durchgeführt werden. Durch Hitzeanwendung, z. B. durch Erhitzen zum Siedepunkt des Lösungsmittels, kann man die Reaktion beschleunigen oder vervollständigen.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Zwischenprodukte der Formel III', worin R⁶ Alkyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Dialkoxyalkyl, Haloalkyl, Dialkylaminoalkyl, Aralkyl, heterocyclisch substituiertes Alkyl, Dialkylphosphinylalkyl oder Acyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel III', worin R⁶ Wasserstoff darstellt, alkyliert oder acyliert wird.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Zwischenprodukte der Formel III, worin R⁶ Acyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel III, worin R⁶ Wasserstoff darstellt, acyliert wird.

Die für obiges Verfahren benötigten Ausgangsstoffe der Formel V können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (C. A. 64, 6627 (1966), Hoffmann La Roche & Co. AG, niederländ. Patent 6 401 827, 27. Aug. 1965)).

Die Ausgangsstoffe der Formel V, worin R⁶ Wasserstoff bedeutet, werden erfindungsgemäss nach folgendem Verfahren hergestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine Verbindung der Formel VI



in welcher R¹, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer geeigneten Säure, z. B. Ameisensäure, Trifluoressigsäure oder Polyphosphorsäure, behandelt wird. Durch Hitzeanwendung, z. B. durch Erhitzen auf 80 bis 150 °C, kann die Reaktion beschleunigt oder vervollständigt werden.

Die Verbindungen der Formel VI können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (C. A., 64, 6627 (1969), Hoffmann La Roche & Co. AG, niederländ. Patent 6 401 827, 27. Aug. 1965, K. Harsanyi, K. Takaes, E. Bendeh & A. Neszmelyi, Liebigs Ann. Chem., 1606 (1973)).

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Zwischenprodukte der Formel III aus einer Verbindung der Formel III' durch Behandlung mit einem anorganischen Sulfid.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Zwischenprodukte der Formel IV, in welcher Y ein Halogen bedeutet, aus einer Verbindung der Formel III', in der Regel durch Behandlung mit einem anorganischen Halogenid.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Zwischenprodukte der Formel IV, in welcher Y eine Alkoxygruppe mit vorzugsweise höchstens 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, aus einer Verbindung der Formel IV, in welcher Y ein Halogen und insbesondere Cl bedeutet, in der Regel durch Behandlung mit einem Alkali-alkoholat.

Die Zwischenprodukte der Formel IV, in welcher Y eine Alkoxygruppe mit vorzugsweise höchstens 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, können erfindungsgemäss nach einem anderen Verfahren hergestellt werden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel III', mit einem Trialkyloxoniumfluorborat, z. B. Triäthylloxoniumfluorborat, reagieren lässt. Die Reaktion kann in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie z. B. einem halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Dichlormethan, durchgeführt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ausserdem ein Verfahren zur Herstellung eines Zwischenproduktes der Formel IV, in welcher Y einen Alkylthioest bedeutet, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine Verbindung der Formel III alkyliert wird, z. B. durch Behandlung mit einem Alkylhalogenid, z. B. Methyljodid.

Pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-derivate der Formel I und ihre Salze können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel III oder IV, worin R¹, R⁴, R⁵ und R⁶ die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben und Y Halogen, Alkoxy oder Alkylthio bedeutet, mit einer Verbin-

dung der Formel $\text{HN} < \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$, worin R² und R³ die oben ange-

gebenen Bedeutungen haben, wobei sie jedoch nicht für Acyl stehen, in Gegenwart einer Base umgesetzt, wonach man das Produkt in Form der freien Base mit einer Säure zum Salz umsetzen kann. Bei der Base kann es sich z. B. um die Ver-

bindung der Formel $\text{HN} < \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$ selbst handeln, die im Überschuss über die für die Reaktion benötigte Menge zugesetzt werden kann, oder z. B. um ein Alkalihydrid, z. B. Natriumhydrid, oder ein tertiäres Amin, z. B. Triäthylamin, oder z. B. ein Säurefänger, z. B. Diazabicyclononen. Die Reaktion kann in Gegenwart polarer Lösungsmittel, z. B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, aliphatische halogenierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Chloroform oder Alkanole, z. B. Butanol, oder in Gegenwart aprotischer Lösungsmittel, z. B. hochsiedender Äther, wie Diäthylenglykoldimethyläther durchgeführt werden. Die Reaktion kann durch Hitzeanwendung, z. B. durch Erhitzen zum Siedepunkt des Lösungsmittels, beschleunigt werden.

Verbindungen der Formel I, worin entweder R² oder R⁶ und R³ für Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Alkyl, Aralkyl, heterocyclisch substituiertes Alkyl oder Aryl der obigen Definition stehen, können aus Verbindungen der Formel I, worin entweder R² oder R⁶ Wasserstoff bedeutet, durch eine Behandlung in Gegenwart einer Base oder eines Salzes mit einem Halogenid der Formel RX, worin R die obige für R² und R⁶ angegebene Bedeutung hat, hergestellt werden. Falls R Phenyl bedeutet, ist der Phenylkern in der Regel entsprechend substituiert, damit das Halogenid eine genügende Reaktivität aufweist. X in der Formel RX bedeutet Halogen, z. B. Cl, Br, I. Geeignete Basen sind beispielsweise Alkalikarbonate, z. B. Kaliumcarbonat, Alkalihydride, z. B. Natriumhydrid, ein tertiäres Amin wie Triäthylamin, oder ein Säurebindendes Mittel wie Diazobicyclononen. Geeignete Salze sind beispielsweise Metallfluoride, z. B. Kaliumfluorid. Die Reaktion kann in Gegenwart von polaren Lösungsmitteln durchgeführt werden, wie z. B. Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, aliphatischen halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Chloroform, oder Ketonen wie Aceton, oder in Gegenwart von aprotischen Lösungsmitteln, z. B. hochsiedenden Äthern wie Diäthylenglykoldimethyläther. Durch die Anwendung von Wärme kann die Reaktion beschleunigt oder vervollständigt werden, z. B. durch Erwärmen auf den Siedepunkt des Lösungsmittels. Dieses Verfahren ist beson-

ders geeignet, Verbindungen der Formel I, worin entweder R² oder R⁶ Wasserstoff bedeutet und R³ für einen Arylrest steht, in Verbindungen der Formel I, worin entweder R² oder R⁶ Alkyl oder substituiertes Alkyl und R³ Aryl bedeuten, umzuwandeln.

Das im obigen Absatz beschriebene Verfahren kann auch zur Bildung von quaternären Ammoniumsalzen der Isomeren der Formel I führen. Die freien Basen der Formel I können auch getrennt in bekannter Weise in quaternäre Ammoniumsalze oder Säureadditionssalze umgewandelt werden.

Verbindungen der Formel I, in welcher R², R³ oder R⁶ einen Acylrest bedeuten, können aus Verbindungen der Formel I, in welcher wenigstens einer der Reste R², R³ oder R⁶ Wasserstoff bedeutet, durch Behandlung mit einem Acylhalogenid oder Acylanhydrid hergestellt werden, wobei die Acylgruppe z. B. eine Alkanoylgruppe mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen, z. B. die Acetylgruppe, oder eine Aroylgruppe, z. B. die Benzoylgruppe bedeutet, in welcher der Phenylkern wie oben beschrieben, substituiert sein kann und wobei das Halogenid z. B. das Chlorid sein kann. Die Reaktion kann in Gegenwart einer Base, wie z. B. einem Alkalicarbonat, z. B. Kaliumcarbonat, oder einem tertiären Amin z. B. Triäthylamin, durchgeführt werden. Durch Erhitzen zum Siedepunkt des Acylierungsmittels kann die Reaktion beschleunigt werden.

Die Pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on-derivate besitzen wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften, z. B. blutdrucksenkende, bronchodilatierende und antiallergische Wirksamkeit.

Aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkung sind die neuen Wirkstoffe für die Behandlung und Prophylaxe von Herz-Kreislaufkrankheiten wie z. B. essentielle und maligne Hypertonie, Herzinsuffizienz, Angina pectoris und Störungen des peripheren Kreislaufs geeignet. Die Wirkstoffe können auch in Verbindung mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden, z. B. mit Diuretika, Antiarrhythmika, β -Blockern, Beruhigungsmitteln, herzfässerweiternden Mitteln, Hypolipidemika usw.

Aufgrund der bronchodilatierenden und antiallergischen Wirkung sind die neuen Wirkstoffe für die Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen der Atemwege wie z. B. Bronchialasthma, chronische Bronchitis und Emphysem und Allergien wie z. B. allergisches Asthma, Heufieber, allergische Rhinitis, Konjunktivitis Urticaria usw. geeignet. Die Wirkstoffe können auch in Verbindung mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden, wie z. B. Corticosteroiden, Sympathomimetika, Xanthinderivaten, Antihistaminika, Beruhigungsmitteln, Herzmitteln usw.

Die erfindungsgemässen Wirkstoffe können peroral, parenteral (intramuskulär, intravenös, subkutan), rektal, als Aerosol verabreicht oder lokal angewandt werden.

An Säugetieren werden im allgemeinen die folgenden Dosen verwendet:

Zur Senkung des Blutdrucks: Tagesdosis 0,1 bis 200 mg; Einheitsdosis 0,1 bis 25 mg.

Als Bronchospasmolytikum und Antiallergikum:

Tagesdosis 1 bis 500 mg, Einheitsdosis 1 bis 100 mg.

Die neuen Verbindungen können entweder allein oder mit pharmakologisch verträglichen Trägern vermischt angewandt werden.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Substanzen vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Stekkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Suspensionen oder wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Magnesiumcarbonat, Milchzucker oder Maisstärke unter

Zusatz anderer Stoffe wie z. B. Magnesiumstearat verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen besonders pflanzliche und tierische Öle in Betracht wie z. B. Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Eine z. B. für die Notfalltherapie wichtige Anwendungsform liegt in der intravenösen Applikation. Zu diesem Zweck werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Salze, soweit sie eine ausreichende Löslichkeit besitzen, mit den dafür üblichen Hilfsstoffen, die z. B. lösungsvermittelnde oder puffernde Eigenschaften haben können, in Lösung gebracht.

Physiologisch verträgliche Salze werden z. B. mit folgenden Säuren gebildet: Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Methylschwefelsäure, Amidosulfonsäure, Salpetersäure, Weinsäure, Milchsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Schleimsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Acetursäure, Embonsäure, Naphtalin-1,5-disulfonsäure, Ascorbinsäure, Phenyllessigsäure, p-Aminosalicylsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder synthetische Harze, die saure Gruppen enthalten, z. B. solche mit Ionenaustauscherwirkung.

Als Lösungsmittel für eine intravenöse Applikation kommen z. B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder verdünnte Alkohole wie z. B. Äthanol, Propandiol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie z. B. Glukose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1

6,7-Dimethoxy-1-carbamoylmethylen-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Polyphosphorsäure (10,0 g) wird auf 100 °C erhitzt und 1,0 g 6,7-Dimethoxy-1-cyanmethylen-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin wird eingerührt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde lang erhitzt, auf zerkleinertes Eis geschüttet und mit 30%iger Natronlauge basisch gestellt. Die Mischung wird mit Chloroform extrahiert und der Extrakt über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck verdampft, wobei ein weisser Feststoff zurückbleibt. Ausbeute 0,7 g, Schmelzpunkt 156–158 °C.

Beispiel 2

9,10-Dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2,4-dion

Eine Lösung aus 6,7-Dimethoxy-1-carbamoylmethylen-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (5,0 g) und überschüssigem Natriumäthoxid (hergestellt aus 12,8 g Natriummetall und 600 ml Äthanol) in Äthanol wird erhitzt. Zu dieser Lösung werden 150,0 ml Diäthylcarbonat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand angesäuert, wobei eine weisse Fällung entsteht. Ausbeute 4,80 g. Das Produkt kristallisiert aus Dimethylformamid aus. Schmelzpunkt 323–325 °C.

Beispiel 3

9,10-Dimethoxy-3-methyl-3,4,5,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2,4-dion

Ein Gemisch aus 9,10-Dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2,4-dion (4,11 g), ölfreiem Natriumhydrid (0,75 g) und Dimethylformamid (100 ml) wird 15 Minuten auf 100 °C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Hierzu wird Methyljodid (10 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden auf 100 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der

Rückstand mit kaltem Wasser behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert und aus Essigester/Methylenchlorid umkristallisiert. Ausbeute: 4,0 g, Schmelzpunkt: 260–262 °C.

Beispiel 4

9,10-Dimethoxy-3-isopropyl-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido-
do-

(6,1-a)isochinolin-2,4-dion

Analog Beispiel 3 wird 9,10-Dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2,4-dion mit Isopropyljodid umgesetzt. Ausbeute: 50%, Schmelzpunkt: 190–192 °C.

Beispiel 5

9,10-Dimethoxy-2-thio-3,4,6,7-tetrahydro-4H-pyrimido-
(6,1-a)isochinolin-4-on

Eine Mischung aus 9,10-Dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2,4-dion (10,0 g) und Phosphorpentasulfid (9,0 g) in 200 ml Pyridin wird 5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Pyridin wird im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird mit verdünnter Salzsäure behandelt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der erhaltene Methylenchloridextrakt wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft, wobei ein weisses Pulver zurückbleibt, das aus einer Chloroform-Äther-Mischung kristallisiert wird. Ausbeute 10,0 g, Schmelzpunkt 236–237 °C.

Beispiel 6

9,10-Dimethoxy-3-methyl-2-thio-2,3,6,7-tetrahydro-
4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on

Zu einer Lösung von 9,10-Dimethoxy-3-methyl-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2,4-dion (0,5 g) in Pyridin (10 ml) wird Phosphorpentasulfid (1,0 g) gegeben. Das Gemisch wird 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wiederholt mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridauszüge werden zuerst mit verdünnter Salzsäure und dann mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird chromatographiert und ergibt die gewünschte Verbindung. Ausbeute: 0,25 g, Schmelzpunkt: 230–231 °C.

Beispiel 7

9,10-Dimethoxy-2-chlor-6,7-dihydro-4H-pyrimido-
(6,1-a)isochinolin-4-on

Eine Mischung aus 30,0 g 9,10-Dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2,4-dion und 300 ml Phosphoroxychlorid wird 4 Stunden lang im Dampfbad er-

hitzt. Überschüssiges Phosphoroxychlorid wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in kalte Natronlauge gegossen, wobei ein gelber Feststoff ausfällt, der abfiltriert wird. Das erhaltene Produkt wird über eine Säule mit Silicagel unter Verwendung von Chloroform als Laufmittel gereinigt. Ausbeute 28,0 g, Schmelzpunkt 235–236 °C.

Beispiel 8

9,10-Dimethoxy-2-butoxy-6,7-dihydro-4H-pyrimido-
(6,1-a)isochinolin-4-on

Eine Mischung aus Natriumhydroxid (1,0 g) und n-Butanol (50,0 ml) wird mit 9,10-Dimethoxy-6,7-dihydro-2-chlor-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on (1,46 g) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wird mit Wasser behandelt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird verdampft, wobei ein weisser Feststoff zurückbleibt. Nach Kristallisation aus einem Chloroform-Äther-Gemisch erhält man 0,7 g der obigen Verbindung. Schmelzpunkt 158–159 °C.

Beispiel 9

9,10-Dimethoxy-2-äthoxy-6,7-dihydro-4H-pyrimido-
(6,1-a)isochinolin-4-on

Eine Mischung aus 3,0 g 9,10-Dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2,4-dion und 15,0 g Triäthylxoniumfluorborat in 100 ml Dichlormethan wird über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit einer Natriumcarbonatlösung gewaschen, die organische Schicht abgetrennt und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfung des Lösungsmittels erhält man die obige Verbindung in einer Ausbeute von 1,8 g.

Beispiel 10

9,10-Dimethoxy-2-methylmercapto-6,7-dihydro-4H-pyrimido-
do-

(6,1-a)isochinolin-4-on-hydrojodid

Eine Suspension aus 10,0 g 9,10-Dimethoxy-2-thio-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-on in 200 ml Tetrahydrofuran wird mit 20 ml Methyljodid versetzt und das Reaktionsgemisch 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt, wobei ein weisser Niederschlag ausfällt, der abfiltriert wird. Er kristallisiert aus einer Chloroform-Methanol-Mischung aus. Ausbeute 10,50 g, Schmelzpunkt 220–225 °C (Zers.).