

A2

**DEMANDE  
DE CERTIFICAT D'ADDITION  
N° 79 28673**

(21)

Se référant : au brevet d'invention n° 78.02935 du 2 février 1978.

(54)

Dérivés de pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-ones, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 D 471/04; A 61 K 31/505; C 07 D 217/14.

(22)

Date de dépôt..... 21 novembre 1979.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 22 du 29-5-1981.

(71)

Déposant : Société dite : HOECHST AG, résidant en RFA.

(72)

Invention de : Lal Bansi, Horst Dornauer, Bani Kanta Bhattacharya, Ali Hussein Nomanbhai Dohadwalla et Noel John De Souza.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Lavoix,  
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

1.

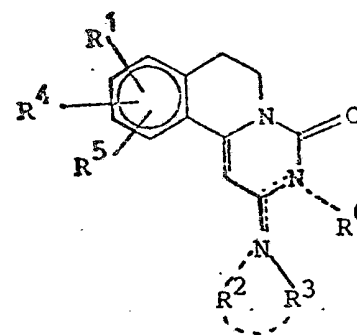
Dans le brevet principal, on a décrit un procédé de préparation de dérivés de pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-2-one. Il s'avère qu'en réalité ce procédé conduit non pas aux composés indiqués mais à des isomères à savoir des dérivés 5 de pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one.

La présente addition vise à corriger cette erreur en indiquant la formule correcte des composés préparés.

Ainsi l'addition concerne une nouvelle classe de dérivés de pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one, de nouveaux produits intermédiaires utilisés pour leur préparation et les procédés de préparation des produits intermédiaires et des composés selon l'invention. Les dérivés de pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one de l'invention possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes, notamment des propriétés hypotensives, des propriétés bronchodilatatrices, décelables chez le chat et le chien, qui se manifestent par une action antagoniste au rétrécissement des bronches, dû à l'histamine chez le cobaye, et des propriétés antiallergiques qui se manifestent par la suppression de l'anaphylaxie cutanée passive (pcA) chez le rat.

L'invention a ainsi pour objet des dérivés de pyrimido(6,1-a)-isoquinoléine-4-one avec un nouveau système hétérocyclique, répondant à la formule I

25



30 dans laquelle :

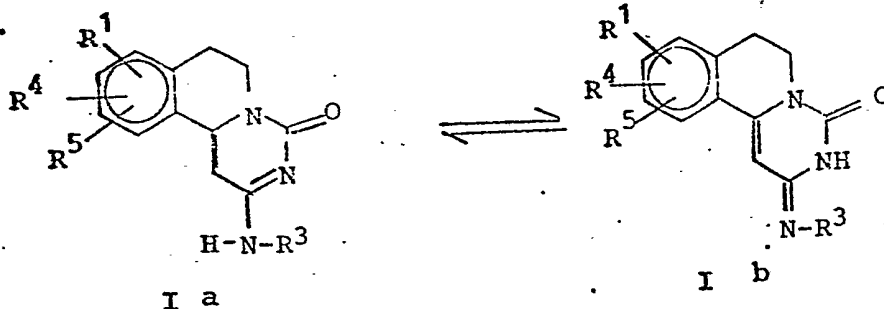
$R^1$ ,  $R^4$  et  $R^5$  qui sont identiques ou différents, représentent l'hydrogène, un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, dialkylphosphinylalcoxy, acyloxy ou un halogène, deux groupes voisins pouvant représenter ensemble un groupe méthylène-dioxy ou éthylène dioxy ; et

$R^2$  et  $R^3$  qui sont identiques ou différents, représentent l'hydrogène, un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, alkyle, un groupe amino ou alkyle substitué par un noyau carboné à 5 ou 6 chaî-

## 2.

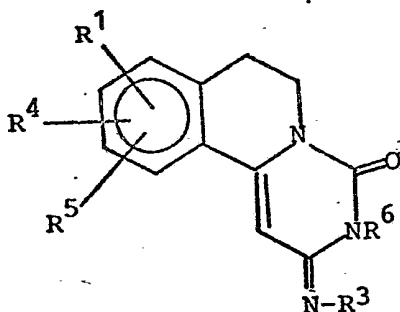
nons contenant jusqu'à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O ou S, un groupe cycloalkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, dialcoxyalkyle, haloalkyle, dialkylaminoalkyle, aralkyle, acyle et aryle éventuellement substitué, aryle désignant un radical hydrocarboné aromatique ayant jusqu'à 10 atomes de carbone, et  $R^2$  représente une paire d'électrons si  $R^6$  désigne un des radicaux indiqués ci-dessous, ou  $R^2$  et  $R^3$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, forment un radical hétérocyclique azoté éventuellement substitué, qui peut contenir un autre atome d'azote ou un atome d'oxygène, et  $R^6$  représente l'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, dialcoxyalkyle, haloalkyle, dialkylaminoalkyle, aralkyle, alkyle substitué par un hétérocycle, dialkylphosphinylalkyle, acyle et aryle éventuellement substitué, ainsi qu'une paire d'électrons, si  $R^2$  représente un des radicaux indiqués ci-dessus, et leurs sels d'addition avec des acides et leurs sels d'ammonium quaternaires.

Au cas où au moins un des deux radicaux  $R^2$  et  $R^3$  représente un atome d'hydrogène, la définition ci-dessus des dérivés de pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one comprend également les isomères Ib, correspondant à la formule suivante, obtenus par isomérisation totale des composés de formule Ia, ou existant en équilibre avec les composés de formule Ia.



La définition des dérivés de pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one englobe également les isomères Ic répondant à la formule suivante, dans laquelle  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  ont les significations indiquées ci-dessus.

3.

Ic

Les groupes alcoxy inférieurs appropriés pour  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et  $R^5$  sont par exemple ceux ayant jusqu'à 3 atomes de carbone.

Si  $R^1$ ,  $R^4$  ou  $R^5$  représentent un radical acyloxy, les radicaux appropriés sont ceux dans lesquels le groupe acyle représente un groupe alcanoylé à chaîne droite ou ramifiée, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, par exemple le groupe acétyle, ou un groupe aroyle, en particulier le groupe benzoyle avec un noyau phényle éventuellement de 1 à 3 fois substitué par un halogène, un groupe nitro, hydroxy, alcoxy et alkyle, auquel cas les deux derniers groupes possèdent au maximum 3 atomes de carbone.

Si  $R^1$ ,  $R^4$  ou  $R^5$  représentent un atome d'halogène, c'est notamment le chlore.

Si  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  ou  $R^6$  représentent un radical dialkylphosphinylalcoxy, les radicaux les plus appropriés sont ceux dans lesquels les groupes alkyle et alcoxy possèdent au maximum chacun 3 atomes de carbone, par exemple le radical diméthylphosphinylméthoxy.

Comme radicaux alkylamino et dialkylamino pour  $R^2$  ou  $R^3$ , conviennent en particulier ceux dont les groupes alkyle ont au plus 3 atomes de carbone, par exemple les groupes méthylamino ou diméthylamino.

Comme radicaux arylamino pour  $R^2$  ou  $R^3$ , conviennent les radicaux phénylamino dont le radical phényl est éventuellement une ou plusieurs fois substitué par des atomes d'halogène, par exemple le chlore, des groupes alkyle ayant au plus 3 atomes de carbone, par exemple le groupe méthyle, ou le groupe nitro. Un groupe amino substitué par un hétérocycle contenant de l'azote, approprié pour  $R^2$  ou  $R^3$ , est par exem-

## 4.

ple le radical N-morpholinoamino.

Comme radicaux alkyle pour  $R^2$ ,  $R^3$  ou  $R^6$ , conviennent ceux qui ont au plus 6 atomes de carbone, tels que par exemple les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle,  
5 butyle, isobutyle, butyle secondaire ou butyle tertiaire.

Comme radicaux cycloalkyle appropriés pour  $R^2$ ,  $R^3$  ou  $R^6$ , conviennent ceux qui ont au plus 6 atomes de carbone, tels que par exemple le radical cyclohexyle.

Comme radical alkyle substitué pour  $R^2$ ,  $R^3$  ou  $R^6$ ,  
10 conviennent les radicaux ayant au plus 6 atomes de carbone, qui peuvent être substitués par un ou deux groupes hydroxyle ou alcoxy, auquel cas les groupes alcoxy possèdent au maximum 3 atomes de carbone chacun, et en outre un halogène, par exemple le chlore, un groupe amino ou dialkylamino auquel  
15 cas, les groupes alkyle ont au plus 4 atomes de carbone, ainsi que le groupe dialkylphosphinylalkyle, par exemple un diméthylphosphinylméthyle.

Comme radicaux aralkyle pour  $R^2$ ,  $R^3$  ou  $R^6$ , conviennent les radicaux ayant au plus 8 atomes de carbone dans  
20 lesquels le radical aryle peut être une ou plusieurs fois substitué par les substituants indiqués ci-dessus pour  $R^1$ .

Comme radicaux alkyle hétérocycliques pour  $R^2$ ,  $R^3$  ou  $R^6$  conviennent par exemple les groupes furfuryle ou tétrahydrofurfuryle.

Comme radicaux aryle pour  $R^2$ ,  $R^3$  ou  $R^6$ , conviennent par exemple les radicaux phényle substitués éventuellement une ou plusieurs fois, de préférence une, deux ou trois fois, par des atomes d'halogène, par exemple des atomes de fluor, de chlore et de brome, des groupes alkyle et alcoxy ayant au  
30 maximum 3 atomes de carbone, par exemple des groupes méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy, des groupes haloalkyle, par exemple des groupes trifluorométhyle, des groupes amino ou hydroxy, auquel cas les atomes d'hydrogène dans les groupes hydroxy peuvent être remplacés par un alcalin, par exemple  
35 le sodium.

Comme radicaux hétérocycliques contenant de l'azote conviennent par exemple le radical pyrrolidino, pipéridino, morpholino ou pipérazino, qui peuvent être substitués par un radical alkyle, alcoxy-carbonyle, aryle ou un radical

5.

hétérocyclique contenant de l'azote, auquel cas les radicaux alkyle, alcoxy, aryle ou le radical hétérocyclique contenant de l'azote ont les significations ci-dessus.

Comme radicaux acyle pour  $R^2$ ,  $R^3$  ou  $R^6$ , conviennent  
 5 par exemple les radicaux alcanoyle à chaîne droite ou rami-  
 fiée, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, tels que le radical  
 acétyle, ou aroyle tels que benzoyle, auquel cas le radical  
 phényle peut être substitué une ou plusieurs fois avec les  
 substituants indiqués ci-dessus pour  $R^2$ ,  $R^3$  ou  $R^6$ , si ces  
 10 derniers représentent un radical aryle.

Comme sels des dérivés de pyrimido-(6,1-a)-isoqui-  
 noléine-4-one selon l'invention, conviennent par exemple les sels d'acides  
 minéraux ou organiques, par exemple les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates,  
 phosphates, acétates, oxalates, tartrates, citrates, maléates ou fumarates.

15 Comme sels d'ammonium quaternaire des dérivés de  
 pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one selon l'invention, con-  
 viennent par exemple les sels dérivés d'alkyl halogénures  
 tels que l'iodure de méthyle.

Les substituants préférés sont les suivants :

20 pour  $R^1$ ,  $R^4$  un groupe alcoxy,  
 pour  $R^5$ , l'hydrogène,  
 pour  $R^2$ , un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone  
 ou un groupe phényle éventuellement de 1 à 3 fois substitué  
 par les substituants indiqués ci-dessus,  
 25 pour  $R^3$  et  $R^6$  l'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1-C_6$   
 cycloalkyle, alkyle substitué, aralkyle, alkyle hétérocycli-  
 que, aryle substitué et alcanoyle en  $C_1-C_6$ .

Les composés selon l'invention que l'on préfère en  
 particulier sont les suivants :

30 le chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-2-tert.-butylamino-  
 6,7-dihydro-4H-pyrimido-(6,1-a)-isoquinoléine-4-one,  
 le chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-2-sec-butylamino-6,7-  
 dihydro-4H-pyrimido-(6,1-a)-isoquinoléine-4-one,  
 la 9,10-diméthoxy-2-(2,6-diméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-  
 35 pyrimido(6,1-a)-isoquinoléine-4-one,  
 la 9,10-diméthoxy-2(2,4-diméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-  
 pyrimido-(6,1-a) isoquinoléine-4-one,  
 le chlorhydrate monohydraté de la 9,10-diméthoxy-2-(2-chlo-  
 roanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido-(6,1-a) isoquinoléine-4-  
 one,

6.

le chlorhydrate dihydraté de la 9,10-diméthoxy-2-(2,4,6-triméthyl-anilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido-(6,1-a) isoquinoléine-4-one,

5 le chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-3-méthyl-2-mésitylimino-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido (6,1-a) isoquinoléine-4-one,

la 9,10-diméthoxy-3-acétyl-2-mésitylimino-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one,

10 le chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-2-(N-méthyl-2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido-(6,1-a) isoquinoléine-4-one,

la 9,10-diméthoxy-2-(N-isopropyl-2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido-(6,1-a) isoquinoléine-4-one,

15 la 9,10-diméthoxy-3-isopropyl-2-mésitylimino -3,4,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido-(6,1-a)-isoquinoléine-4-one,

la 9,10-diméthoxy-2-(N-éthyl-2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido-(6,1-a) isoquinoléine-4-one,

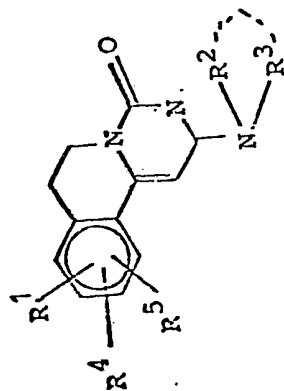
la 9,10-diméthoxy-3-éthyl-2-mésitylimino-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido-(6,1-a)-isoquinoléine-4-one,

20 la 9,10-diméthoxy-2-(N-acétyl-2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido-(6,1-a) isoquinoléine-4-one.

On a rassemblé dans le Tableau I quelques-uns des nouveaux dérivés de pyrimido-(6,1-a) isoquinoléine-4-one, ainsi que les points de fusion des bases libres et de leurs





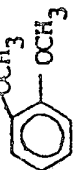



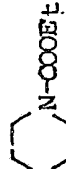
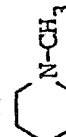

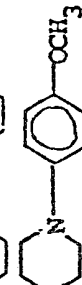
25 sels.

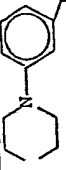



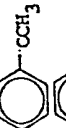
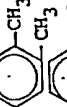
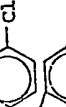
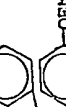
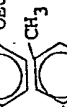

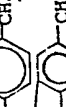

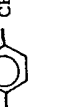
TABLEAU I

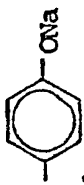


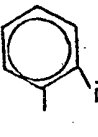

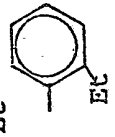

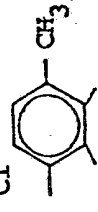
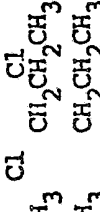
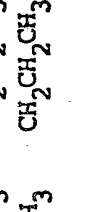





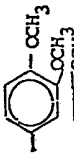
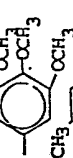
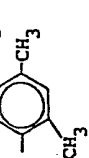
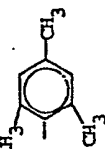
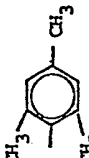
R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Point de fusion des bases libres (°C)	Sel	Point de fusion du sel (°C)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	-	HCl	300
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	OH	-	HCl	264-266
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	NH <sub>2</sub>	-	HCl	236-238
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		-	HCl · 1/2 H <sub>2</sub> O	251
11-OCH <sub>3</sub>	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		239-241	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-	2HCl · H <sub>2</sub> O	179-181 (décomposition)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	HCl	204-207
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	173-175	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	HCl	235-237
H	2 H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	184-190	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	HCl	180-181

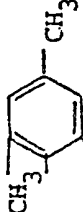
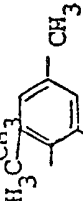
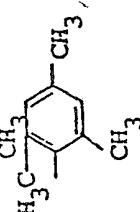
R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Point de fusion des bases libres (°C)	Sel	Point de fusion du sel (°C)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	219-220	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	67-69	-	-
H	9,10(OH) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	293-295	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	HCl	230-233
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	157-160	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	HCl.H <sub>2</sub> O	218-225 (décomposition)
H	2 H	H	CH <sub>3</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	HCl	133-135
H	9,10(OH) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	HCl	290-300
11-OCH <sub>3</sub>	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	HCl	193-195
H	9,10(OH) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	305-315 (zéro)	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-	HCl	265-270
11-OCH <sub>3</sub>	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-	HCl	222-224
H	2 H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-	HCl	205-206
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-	2HCl.H <sub>2</sub> O	147-150 (décomposition)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	-	HCl	246-248 (décomposition)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	203-204	-	-
H	2 H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-	HCl	230-231

R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>3</sup>	Point de fusion des bases libres (°C)	Sel	Point de fusion du sel (°C)
H	2 H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OMe) <sub>2</sub>		154-155	-	
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>			166-167	-	
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H			237-239	-	
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> - 		-	HCl	199-201
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> - 		217-218	-	
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 		179-180	-	
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 		178-180	-	
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				-	HCl	233-236
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				-	HCl	233-237
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				183-184	-	
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				-	HCl	260-263
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				-	2HCl	215-218
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				-	HCl	153-155

R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Point de fusion des bases libres (°C)	Sel	Point de fusion du sel (°C)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			220	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		303-305	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		301-302	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		268-269	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		303-305	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		294-295	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		297-299	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		272-274	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		285-287	-	-
H	2H	H		278-279	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		239-241	-	-
11-OCH <sub>3</sub>	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		222-225	-	-

R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Point de fusion des bases libres (°C)	Sel	Point de fusion du sel (°C)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		300	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		274-276	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		-	HCl	185-187
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		250-251	-	-
H	9,10-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	H		235-238	-	-
H	9,10-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		184-186	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		-	HCl.H <sub>2</sub> O	182-186
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		-	2HCl	199-203
H	9,10(OPr) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		73-75	-	-
H	9,10(OCH <sub>2</sub> O)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		228-230	-	-
H	9,10(OCOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		101-103	-	-

R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Point de fusion des bases libres (°C)	Sel	Point de fusion du sel (°C)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		220-230	-	-
H	9,10(OH) <sub>2</sub>	H		-	HCl	293-295
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		-	HCl.H <sub>2</sub> O	238-241
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		-	HCl.H <sub>2</sub> O	295-297
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		-	HCl.2H <sub>2</sub> O	167-169
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		182-183	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		-	HCl	189-191 (décomposition)

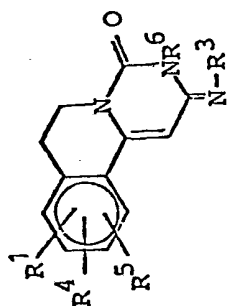
R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Point de fusion des bases libres (°C)	Sel	Point de fusion du sel (°C)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>		177-178°	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		614-165°	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>		-	-	-

14

Les nouveaux dérivés de pyrimido-(6,1-a) isoquinoléine-4-one selon l'invention, dont la structure correspond à l'isomère Ic, sont rassemblés dans le Tableau Ia ci-après, avec indication des points de fusion des bases libres ou

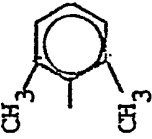
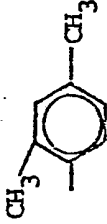
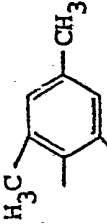
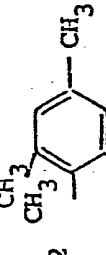
5 des sels.

TABLEAU la



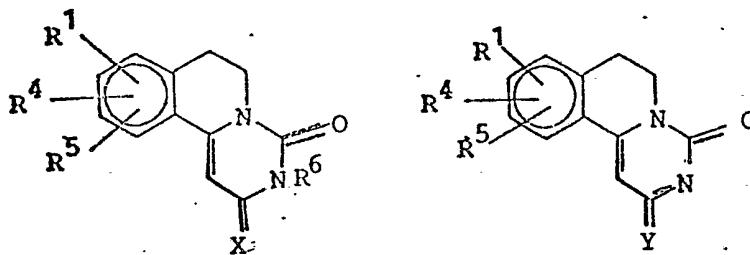
R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>3</sup>	Point de fusion des bases libres (°C)	Sel	Point de fusion du sel (°C)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>		151-152	HCl CH <sub>3</sub> I	198-200 221-222
II	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		178-179	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			-	HCl	208 - 211
II	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			210-212	-	-

TABLEAU Ia (suite)

R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>3</sup>	Point de fusion des bases libres (°C)	Sel	Point de fusion du sel (°C)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>		-	HCl	202-203
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Cl <sub>3</sub>		-	HCl	203-206 (décomposition)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		142-143°	-	16
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>		145-146	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	-n-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	120-121	-	-

17.

L'invention a en outre pour objet de nouveaux produits intermédiaires et leurs sels, qui sont utilisables pour la préparation des dérivés de pyrimido-(6,1-a) isoquinoléine-4-one selon l'invention. Ces nouveaux produits  
 5 intermédiaires répondent aux formules générales III et IV.



dans lesquelles :

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> ont les significations indiquées ci-dessus,  
 X représente l'oxygène ou le soufre, et

10 Y représente un halogène, par exemple le chlore, un groupe alcoxy ou alkylthio, auquel cas les groupes alcoxy et alkyle ont les significations indiquées ci-dessus, à l'exception du composé de formule III, où R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> représentent l'hydrogène et X l'oxygène (L. Capuano et K. Mueller  
 Chem. Ber. 108, 1541(1975).

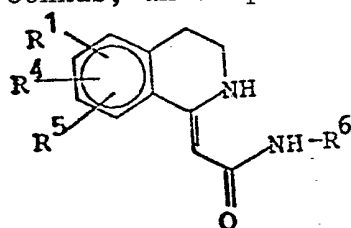
15 Les nouveaux produits intermédiaires de formules III et IV ainsi que les points de fusion des composés sont rassemblés dans le Tableau II ci-dessous.

18.

TABLEAU II

$R^1 + R^4$	$R^5$	$R^6$	X	Y	Point de fusion (°C)
2H	H	H	O	-	260°
2H	H	H	S	-	-
2H	H	-	-	Cl	179-180°
9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	O	-	323-325°
9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	S	-	236-237°
9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-	-	SCH <sub>3</sub>	203-205°
9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-	-	Cl	235-236°
9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-	-	OBu	158-159°
9,10(OH) <sub>2</sub>	H	H	O	-	>260°
9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	11-OCH <sub>3</sub>	H	O	-	215-218°
9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	11-OCH <sub>3</sub>	-	-	Cl	176-178°
H, 10-Cl	H	H	O	-	>250°
H, 10-Cl	H	-	-	Cl	>250°
9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	O	-	260-262°
9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	S	-	230-231°
9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	-	190-192°

L'invention a en outre pour objet un procédé de préparation des produits intermédiaires de formule III où X représente l'oxygène, caractérisé en ce qu'on fait réagir, selon des procédés connus, un composé de formule V



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  ont les significations indiquées ci-dessus, avec un composé de formule  $R_x - \overset{\text{X}}{\underset{\text{O}}{\parallel}} \text{C} - R_y$  dans lequel X représente un atome d'oxygène,  $R_x$  et  $R_y$  représentent le groupe  $\text{NH}_2$  un atome de chlore ou le groupe alcoxy, où  $R_x$  représente un alcoxy et  $R_y$  un atome de chlore (Shaw et Wooley, J. Biol. Chem. 181, 89 (1949); A. Dornow & D. Wille, Chem. Ber. 98, 1505 (1965)). Comme alkylhaloformiate, convient par exemple le chloroformiate

d'éthyle, et comme dialkylcarbonate le carbonate de diéthyle. Comme base, on peut utiliser un alcoolate alcalin, par exemple le méthylate de sodium, l'éthylate de sodium, le méthylate de potassium, l'éthylate de potassium, un hydrure  
5 alcalin, par exemple l'hydrure de sodium, ou une base organique, par exemple une alkylamine, telle que par exemple la triéthylamine. La réaction peut être conduite dans un solvant non-polaire ou polaire, tel que par exemple un hydrocarbure aromatique, par exemple le benzène, le toluène ou le xylène,  
10 un alcool ayant de 1 à 6 atomes de carbone, par exemple le méthanol ou l'éthanol, un éther, par exemple le dioxane ou le tétrahydrofuranne, ou un solvant tel que le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide ou l'hexaméthylphosphorotriamide. En utilisant la chaleur, par exemple par chauffage  
15 jusqu'au point d'ébullition du solvant, on peut accélérer la réaction ou la rendre totale.

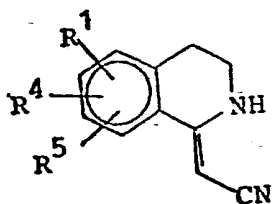
L'invention a encore pour objet un procédé de préparation des composés intermédiaires de formule III, dans laquelle X représente l'oxygène et R<sup>6</sup> a la signification  
20 indiquée ci-dessus, caractérisé en ce qu'on alkyle ou on acyle, selon des procédés connus, un composé de formule III dans lequel X représente l'oxygène et R<sup>6</sup> l'hydrogène.

L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation des produits intermédiaires de formule III, dans  
25 laquelle X représente le soufre et R<sup>6</sup> un radical acyle, caractérisé en ce qu'on acyle, selon un procédé connu, un composé de formule III où X représente le soufre et R<sup>6</sup> l'hydrogène.

Les produits de départ de formule générale V nécessaires pour appliquer le procédé ci-dessus sont préparés  
30 selon des procédés connus (C.A. 64, 6627 (1966) Hoffmann La Roche & Co., AG. Brevet néerlandais N° 6 401 827, du 27 août 1965).

Les produits de départ de formule générale V, dans  
35 laquelle R<sup>6</sup> représente l'hydrogène, peuvent en outre être obtenus selon un procédé connu qui consiste à traiter un composé de formule VI.

20.



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^4$  et  $R^5$  ont les significations indiquées  
 ci-dessus, avec un acide approprié, par exemple l'acide  
 formique, l'acide trifluoroacétique, ou l'acide polyphospho-  
 rique. En chauffant, par exemple entre 80 et 150° C, on peut  
 5 accélérer la réaction ou la rendre totale.

Les composés de formule générale VI peuvent être  
 préparés selon des procédés connus (C.A. 64, 6627 (1969),  
 Hoffmann La Roche & Co. A.G. Brevet néerlandais n° 6 401 827  
 du 27 août 1965 ; K. Harsanyi, K. Takaes, E. Bendeh & A.  
 10 Neszmelyi. Liebigs Ann. Chem. 1606 (1973).

L'invention a encore pour objet un procédé de prépa-  
 ration des produits intermédiaires de formule III, avec  
 $X = S$ , caractérisé en ce qu'on traite un composé de formule  
 III avec  $X = O$ , par un sulfure minéral, selon des procédés  
 15 connus.

L'invention a encore pour objet un procédé de pré-  
 paration des produits intermédiaires de formule IV, dans  
 lesquels Y représente un halogène, caractérisé en ce qu'on  
 traite un composé de formule III avec  $X = O$ , par un halogé-  
 20 nure minéral, selon des procédés connus.

L'invention a en outre pour objet un procédé de  
 préparation des produits intermédiaires de formule IV, dans  
 lesquels Y représente un groupe alcoxy ayant au plus 6 ato-  
 mes de carbone, caractérisé en ce qu'on traite un composé  
 25 de formule IV dans lequel Y représente un halogène et en  
 particulier le chlore, par un alcoolate alcalin, selon des  
 procédés connus.

Les produits intermédiaires de formule IV, dans  
 lesquels Y représente un groupe alcoxy ayant au plus 6 ato-  
 30 mes de carbone, peuvent éventuellement être obtenus selon  
 un autre procédé, caractérisé en ce qu'on fait réagir un  
 composé de formule III, dans lequel  $X = O$ , avec un fluoro-  
 borate de trialkyloxonium, par exemple le fluoroborate de  
 triéthylloxonium. La réaction peut être conduite en présence

21.

d'un solvant, tel que par exemple un hydrocarbure aliphatique halogéné, par exemple le dichlorométhane.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'un produit intermédiaire de formule IV, dans lequel Y représente un radical alkylthio, caractérisé en ce qu'on traite un composé de formule III, dans lequel X = S par un halogénure d'alkyle, par exemple l'iodure de méthyle, selon des procédés connus.

L'objet de l'invention est avant tout un procédé de préparation des dérivés de pyrimido(6,1-a) isoquinoléine 4-one de formule I et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on fait réagir en présence d'une base un composé de formule III ou IV, dans lequel R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> ont les significations indiquées ci-dessus et X représente le soufre et Y un halogène, un groupe alcoxy ou alkylthio, avec un composé

de formule  $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$  dans laquelle R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> ont les signi-

fications indiquées ci-dessus, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> ne représentant cependant pas un radical acyle, puis on convertit le produit, sous forme de base libre, en un sel par réaction avec un acide. Pour la base, il peut s'agir du composé de formule

$\text{HN} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$  lui-même, qu'on peut ajouter en excès par rapport

à la quantité nécessaire à la réaction, ou d'un hydrure alcalin, par exemple l'hydrure de sodium, ou d'une amine tertiaire, par exemple la triéthylamine, ou d'un fixateur d'acide, par exemple le diazabicyclonène. La réaction peut être conduite en présence de solvants polaires, par exemple le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, d'hydrocarbures halogénés aliphatiques, par exemple le chloroforme, ou d'alcanols, par exemple le butanol, ou en présence de solvants aprotiques, par exemple des éthers à haut point d'ébullition, tels que l'éther diméthylque du diéthylène glycol. La réaction peut être accélérée par la chaleur, en chauffant par exemple jusqu'au point d'ébullition du solvant.

Les composés de formule I, dans lesquels soit R<sup>2</sup>, soit R<sup>6</sup> et R<sup>3</sup> représentent un radical alkyle, cycloalkyle, alkyle substitué, aralkyle, alkyle à substitution hétérocy-

22.

cyclique et aryle de la définition ci-dessus, peuvent être préparés à partir des composés de formule I dans lesquels soit  $R^2$ , soit  $R^6$  représente l'hydrogène, par réaction en présence d'une base ou d'un sel avec un halogénure de formule RX, dans laquelle R a la signification indiquée ci-dessus pour  $R^2$  et  $R^6$ . Si R représente un radical phényle et si le noyau phényle est substitué en conséquence, l'halogénure a alors une réactivité suffisante, X dans la formule RX représente un halogène, par exemple Cl, Br, I. Les bases appropriées sont les carbonates alcalins, par exemple le carbonate de potassium, les hydrures alcalins, par exemple l'hydrure de sodium, une amine tertiaire, telle que la triéthylamine, ou un fixateur d'acide tel que le diazobicyclononène. Les sels appropriés sont les fluorures métalliques par exemple le fluorure de potassium. La réaction peut être conduite en présence de solvants polaires, tels que par exemple le diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, d'hydrocarbures aliphatiques halogénés comme le chloroforme, ou de cétones telles que l'acétone, ou en présence de solvants aprotiques, par exemple des éthers à haut point d'ébullition tels que l'éther méthylique du diéthylène glycol. En chauffant, on peut accélérer la réaction ou la rendre totale, par exemple en chauffant jusqu'au point d'ébullition du solvant. Ce procédé est particulièrement approprié pour convertir des dérivés de formule I dans lesquels soit  $R^2$ , soit  $R^6$  représente l'hydrogène et  $R^3$  désigne un radical aryle, en des composés de formule I dans lesquels soit  $R^2$ , soit  $R^6$  représente un radical alkyle ou alkyle substitué et  $R^3$  un radical aryle.

30 Le procédé selon l'invention décrit dans le paragraphe précédent peut également conduire à la formation de sels d'ammonium quaternaire des isomères de formule I. Les bases libres de formule I peuvent également être séparées de façon connue en sels d'ammonium quaternaire ou en sels d'ad-

35 dition avec des acides.

Les composés de formule I, dans lesquels  $R^2$ ,  $R^3$  ou  $R^6$  représente un radical acyle, peuvent être obtenus à partir des composés de formule I dans lesquels au moins un des radicaux  $R^2$ ,  $R^3$  ou  $R^6$  représente l'hydrogène, par traitement avec un halogénure d'acyle ou un anhydride d'acyle, auquel

## 23.

cas le groupe acyle représente un groupe alcanoyle avec au maximum 6 atomes de carbone, par exemple le groupe acétyle, ou un groupe aroyle, par exemple le groupe benzoyle, dans lequel le noyau phényle peut être substitué comme décrit  
5 ci-dessus, et auquel cas l'halogénure peut être par exemple le chlorure. La réaction peut être conduite en présence d'une base, telle que par exemple un carbonate alcalin, par exemple le carbonate de potassium, ou une amine tertiaire, par exemple la triéthylamine. En chauffant jusqu'au point d'é-  
10 bullition de l'agent d'acylation, on peut accélérer la réaction.

Les dérivés de pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one selon l'invention possèdent des propriétés pharmacodynamiques intéressantes, par exemple des effets hypotenseurs,  
15 bronchodilatateurs et antiallergiques.

En raison de leur effet hypotenseur, les nouvelles substances actives conviennent au traitement et à la prophylaxie des maladies cardiovasculaires, telles que l'hypertension essentielle et maligne, l'insuffisance cardiaque,  
20 l'angine de poitrine, et les troubles de la circulation périphérique. Les substances actives peuvent également être utilisées par exemple avec des diurétiques, des antiarythmiques, des  $\beta$ -bloquants, des tranquillisants, des vasodilatateurs, des hypolipémiants, etc..

25 En raison de leur effet bronchodilatateur et anti-allergique, les nouvelles substances actives conviennent au traitement et à la prophylaxie des maladies des voies respiratoires, telles que par exemple l'asthme bronchique, la bronchite chronique, et l'emphysème et des allergies  
30 telles que l'asthme allergique, la fièvre des foins, la rhinite allergique, la conjonctivite, l'urticaire, etc.. Les substances actives peuvent également être associées avec d'autres substances pharmacologiquement actives, telles que par exemple des corticostéroïdes, des sympathomimétiques, des dérivés de xanthine, des antihistaminiques, des tranquillisants, des  
35 médicaments du système cardiovasculaire.

Les substances actives selon l'invention peuvent être administrées par voie orale, parentérale (intra-musculaire, intra-veineuse, sous-cutanée) rectale, sous forme d'aérosol, ou appliquées localement.

## 24.

Chez les mammifères, on utilise les doses suivantes:  
 Pour abaisser la tension : dose journalière de 0,1 à 200 mg ;  
 dose unitaire de 0,1 à 25 mg.

Comme bronchospasmodique et anti-allergique : dose journalière de 1 à 500 mg ; dose unitaire de 1 à 100 mg.

Les nouveaux composés peuvent être utilisés seuls, ou en mélange avec des véhicules pharmacologiquement acceptables. Pour une forme administrable par voie orale, les composés actifs sont mélangés avec les substances usuelles à cet effet et mis sous des formes d'administration appropriées, selon des procédés usuels, telles que comprimés, capsules de gélatine dure, suspensions aqueuses, alcooliques ou huileuses, ou solutions aqueuses, alcooliques ou huileuses. Comme véhicules inertes, on peut utiliser par exemple le carbonate de magnésium, le lactose ou l'amidon de maïs avec addition d'une autre substance telle que par exemple le stéarate de magnésium. La préparation peut se faire aussi bien sous forme de granules secs que de granules humides. Comme substances de support ou solvants huileux, on peut utiliser en particulier les huiles végétales et animales, telles que l'huile de tournesol ou l'huile de foie.

Une forme d'emploi importante pour la thérapie d'urgence, par exemple, consiste en l'administration par voie intra-veineuse. Dans ce but, les composés actifs ou leurs sels physiologiquement compatibles, dans la mesure où ils sont suffisamment solubles, sont mis en solution avec les adjuvants usuels à cet effet, qui peuvent avoir par exemple des propriétés solubilisantes ou de tampon.

Les sels physiologiquement compatibles sont par exemple formés avec les acides suivants : acide chlorhydrique, bromhydrique ou iodhydrique, acide phosphorique, acide sulfurique, acide méthylsulfurique, acide amidosulfonique, acide nitrique, acide tartrique, acide lactique, acide malonique, acide fumarique, acide oxalique, acide citrique, acide malique, acide mucique, acide benzoïque, acide salicylique, acide acéturique, acide embonique, acide naphthalène-1,5-disulfonique, acide ascorbique, acide phénylacétique, acide p-aminosalicylique, acide hydroxyéthane sulfonique, acide benzène sulfonique ou des résines synthétiques

25.

qui contiennent des groupes acides, telles que par exemple les résines échangeuses d'ion.

Comme solvants pour une administration par voie intra-veineuse, on peut utiliser par exemple l'eau, une solution physiologique de chlorure de sodium, ou des alcools dilués tels que par exemple l'éthanol, le propane diol ou la glycérine, et également des solutions de sucres telles que des solutions de glucose ou de mannitol, ou encore un mélange des différents solvants cités.

Les exemples suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

Exemple 1

6,7-diméthoxy-1-carbamoylméthylène-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine

On chauffe, à 100°C, 10,0g d'acide polyphosphorique et on ajoute en agitant 1,0 g de 6,7-diméthoxy-1-cyanométhylène-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine. On chauffe pendant 1 heure le mélange réactionnel, on agite sur de la glace pilée et on rend basique avec une solution de soude à 30 %. On extrait le mélange au chloroforme et on sèche l'extrait sur du sulfate de sodium anhydre. On évapore le solvant sous pression réduite, grâce à quoi on obtient une substance solide blanche. Rendement 0,7 g. Point de fusion 156-158°C.

Exemple 2

9,10-diméthoxy-3,4,6,7-tétrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-2,4-dione

On chauffe une solution de 6,7-diméthoxy-1-carbamoylméthylène-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (5,0 g) et un excès d'éthanolate de sodium (préparé à partir de 12,8 g de sodium métallique et de 600 ml d'éthanol) dans l'éthanol. On ajoute à cette solution 150,0 ml de carbonate de diéthyle. On chauffe le mélange réactionnel pendant 2,5 heures sous reflux. On chasse le solvant par distillation sous vide et on acidifie le résidu ; il se forme un précipité blanc. Rendement 4,80 g. Le produit cristallise dans le diméthylformamide, avec un point de fusion de 323-325°C.

Exemple 3

9,10-diméthoxy-3-méthyl-3,4,5,7-tétrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-2,4-dione

26.

On chauffe pendant 15 minutes à 100°C un mélange de 4,11 g, de 9,10-diméthoxy-3,4,6,7-tétrahydro-2H-pyrimido-6,1-a) isoquinoléine-2,4-dione, 0,75 g d'hydrure de sodium sans huile et 100 ml de diméthylformamide, puis on refroidit 5 à la température ambiante. On ajoute alors 10 ml d'iodure de méthyle. On chauffe le mélange réactionnel à 100°C pendant 12 heures. On chasse le solvant par distillation sous vide, on reprend le résidu à l'eau froide. On sépare la substance solide par filtration et on fait cristalliser dans 10 un mélange ester acétique/chlorure de méthylène.

Rendement 4,0 g. Point de fusion : 260-262°C.

Exemple 4

9,10-diméthoxy-3-isopropyl-3,4,6,7-tétrahydro-2H-pyrimido (6,1-a) isoquinoléine-2,4-dione

15 Selon le procédé de l'exemple 3, on fait réagir le 9,10-diméthoxy-3,4,6,7-tétrahydro-2H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-2,4-dione avec l'iodure d'isopropyle. Rendement 50%. Point de fusion : 190-192°C.

Exemple 5

20 9,10-diméthoxy-2-thio-3,4,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one

On chauffe sous reflux pendant 5 heures un mélange de 10,0 g de 9,10-diméthoxy-3,4,6,7-tétrahydro-2H-pyrimido (6,1-a) isoquinoléine-2,4-dione et de 9,0g de pentasulfure 25 de phosphore dans 200 ml de pyridine. On chasse la pyridine par distillation sous vide. On traite le résidu par de l'acide chlorhydrique dilué et on extrait au chlorure de méthylène. On sèche l'extrait au chlorure de méthylène ainsi obtenu, sur du sulfate de sodium anhydre et on évapore à sec, 30 grâce à quoi on obtient une poudre blanche qu'on fait cristalliser dans un mélange chloroforme-éther. Rendement 10,0g. Point de fusion : 236-237°C.

Exemple 6

35 9,10-diméthoxy-3-méthyl-2-thio-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one

A une solution de 0,5 g de 9,10-diméthoxy-3-méthyl-3,4,6,7-tétrahydro-2H-pyrimido (6,1-a) isoquinoléine-2,4-dione dans 10 ml de pyrimidine, on ajoute 1,0 g de pentasulfure de phosphore. On chauffe le mélange sous reflux pen-

27.

dans 15 heures. On chasse le solvant par distillation sous vide et on extrait plusieurs fois le résidu par du chlorure de méthylène. On lave les extraits au chlorure de méthylène, réunis, d'abord à l'acide chlorhydrique dilué, puis à l'eau, on sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et on évapore à sec. On chromatographie le résidu et on obtient le composé recherché. Rendement 0,25 g. Point de fusion : 230-231°C.

Exemple 7

10 9,10-diméthoxy-2-chloro-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one

On chauffe au bain de vapeur pendant 4 heures un mélange de 30,0 g de 9,10-diméthoxy-3,4,6,7-tétrahydro-2H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-2,4-dione et de 300 ml d'oxychlorure de phosphore. On chasse par distillation sous pression réduite l'oxychlorure de phosphore en excès. On verse le résidu dans de la lessive de soude froide, grâce à quoi il se forme une substance solide jaune qu'on sépare par filtration. On purifie le produit obtenu sur une colonne de gel de silice en utilisant le chloroforme comme éluant. Rendement 28,0 g. Point de fusion : 235-236°C.

Exemple 8

9,10-diméthoxy-2-butoxy-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one

25 On traite un mélange de 1,0 g d'hydroxyde de sodium et de 50,0 ml de n-butanol par 1,46 g de 9,10-diméthoxy-6,7-dihydro-2-chloro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one. On chauffe le mélange réactionnel pendant 6 heures sous reflux et on chasse le solvant par distillation sous pression réduite. On reprend le résidu par de l'eau et on extrait au chloroforme. On sèche l'extrait sur du sulfate de sodium anhydre. On évapore le solvant, grâce à quoi on recueille une substance solide blanche. Après cristallisation dans un mélange chloroforme-éther, on obtient 0,7 g du composé du titre. Point de fusion : 158-159°C.

35 Exemple 9

9,10-diméthoxy-2-éthoxy-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one

On agite pendant une nuit un mélange de 3,0 g de 9,10-diméthoxy-3,4,6,7-tétrahydro-2H-pyrimido(6,1-a) iso-

28.

quinoléine-2,4-dione et de 15,0 g de fluoroborate de triéthylloxonium dans 100 ml de dichlorométhane. On lave le mélange réactionnel avec une solution de carbonate de sodium, on sépare la couche organique et on sèche sur du sulfate de sodium anhydre. Après avoir évaporé le solvant, on obtient le composé du titre avec un rendement de 1,8 g.

Exemple 10Iodhydrate de 9,10-diméthoxy-2-méthylmercapto-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one

10 On traite une suspension de 10,0 g de 9,10-diméthoxy-2-thio-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one dans 200 ml de tétrahydrofurane par 20 ml d'iode de méthyle et on chauffe le mélange réactionnel pendant 4 heures sous reflux, grâce à quoi on obtient un  
15 précipité blanc qu'on sépare par filtration. On fait cristalliser dans un mélange chloroforme-méthanol. Rendement 10,50 g. Point de fusion : 220-225°C (décomposition).

Exemple 11Procédé général de préparation des composés de formule I à partir des composés de formules III ou IV

20 On chauffe le composé de formule III (X = S) ou un composé de formule IV (Y = Cl, SCH<sub>3</sub>, OBU) en présence d'une base ou d'un fixateur d'acide, avec une quantité à peu près équimolaire d'une amine de formule HNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>. Comme  
25 base, on utilise de préférence l'amine de la réaction elle-même, en excès par rapport à la quantité nécessaire pour la réaction. On peut également conduire la réaction de préférence en présence d'un solvant décrit ci-dessus. On chauffe le mélange réactionnel pendant 2 à 10 heures à la température de reflux. On évapore le solvant sous pression réduite.  
30 On traite le résidu à l'eau et on extrait avec un solvant organique. On sèche l'extrait sur du sulfate de sodium anhydre et on évapore le filtrat à sec. On purifie le résidu par chromatographie et/ou on fait cristalliser pour obtenir les  
35 composés recherchés qu'on peut éventuellement convertir en leur sel.

Exemple 12Chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-2-tert-butylamino-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one

29.

On chauffe au reflux pendant 16 heures une solution de 3,0 g de 9,10-diméthoxy-2-chloro-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one et 10,0 ml de butylamine tertiaire dans 75,0 ml de chloroforme. On évapore le solvant sous pression réduite et on traite le résidu par une solution diluée d'hydroxyde de sodium pour obtenir un précipité blanc en triturant. On sépare le précipité par filtration, on sèche, on dissout dans l'éthanol et on convertit en son chlorhydrate par traitement avec de l'acide chlorhydrique. Le chlorhydrate est cristallisé dans un mélange éthanol-éther. Rendement 3,0 g. Point de fusion : 265-270°C.

Exemple 13

Chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-2-sec.-butylamino-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one

On chauffe au reflux pendant 5 heures une solution de 2,5 g de 9,10-diméthoxy-6,7-dihydro-2-chloro-4H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one et de 10 ml de butylamine secondaire et 2 ml de diméthylformamide. On chasse le solvant et l'excès d'amine par distillation sous pression réduite. On traite le résidu à l'eau, grâce à quoi il se forme un précipité blanc qu'on sépare par filtration. On fait cristalliser le précipité dans un mélange chlorure de méthylène-éther. Rendement 2,10 g. On dissout les cristaux dans le dichlorométhane et on traite par une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther. On fait cristalliser le chlorhydrate dans un mélange éthanol-éther. Point de fusion 218-225°C.

Exemple 14

9,10-diméthoxy-2-(2,6-diméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one

On chauffe au reflux pendant 10 heures une solution de 2,5 g de 9,10-diméthoxy-2-chloro-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one et de 5,0 ml de 2,6-diméthylaniline dans 20,0 ml de butanol. On évapore le solvant sous pression réduite, grâce à quoi il reste une masse caoutchouteuse qu'on chromatographie sur une colonne de gel de silice avec un mélange benzène/acétate d'éthyle comme éluant, afin d'obtenir la substance recherchée. Le

30.

composé cristallise dans le méthanol.

Rendement 2,0 g. Point de fusion : 297-299°C.

Exemple 15

- 5 9,10-diméthoxy-2-(2,4-diméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquilonéine-4-one

On répète le procédé de l'exemple 14, si ce n'est qu'on remplace la 2,6-diméthylaniline par la 2,4-diméthylaniline. Rendement 75 %. Point de fusion : 239-241°C.

Exemple 16

- 10 Monohydrate du chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-2-(2-chloroanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one

On répète l'exemple 14, en remplaçant la 2,6-diméthylaniline par la 2-chloroaniline. On prépare le chlorhydrate comme décrit dans l'exemple 9. Rendement 70 %. Point de fusion : 182-186°C.

Exemple 17

- 20 Dihydrate du chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-2-(2,4,6-triméthylaniline)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one

On répète l'exemple 14, si ce n'est qu'on remplace la 2,6-diméthylaniline par la 2,4,6-triméthylaniline. On prépare le chlorhydrate comme dans l'exemple 12. Rendement 70 %. Point de fusion : 167-169°C.

25 Exemple 18

- 30 9,10-diméthoxy-3-méthyl-2-mésitylimino-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido-(6,1-a) isoquinoléine-4-one

On chauffe pendant 2 heures au reflux un mélange de 0,1 g de 9,10-diméthoxy-3-méthyl-2-thio-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one et de 2 ml d'iodure de méthyle dans 10 ml de tétrahydrofurane. On sépare la substance solide par filtration et on chauffe pendant 3 heures à 100-110°C avec 0,4 g de 2,4,6-triméthylaniline. On élimine l'excès de triméthylaniline par traitement du mélange réactionnel par l'éther de pétrole. On traite le résidu et on obtient le composé recherché qui cristallise dans un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole. Rendement 80 mg. Point de fusion : 151-152°C.

On peut également obtenir le composé recherché

31.

en faisant réagir directement la 9,10-diméthoxy-3-méthyl-2-thio-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one avec la 2,4,6-triméthylaniline.

Exemple 19

5 9,10-diméthoxy-3-méthyl-2-n-butylimino-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one

Selon le procédé de l'exemple 18, on prépare le composé recherché à partir de 9,10-diméthoxy-3-méthyl-3-thio-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one et de n-butylamine. Rendement 100%. Point de fusion : 10 120-121°C.

Exemple 20

Procédé général de préparation des composés de formule I à partir des composés de formules Ia et Ib

15 On fait réagir le composé de formule Ia ou Ib, dans lesquelles R<sup>3</sup> représente de préférence un radical aryle, en présence d'une base ou d'un fixateur d'acide ou d'un sel, avec un halogénure de formule générale R<sup>2</sup>X/R<sup>6</sup>X. On peut à cet effet utiliser des quantités équimolaires d'halogénure 20 ou en excès. La réaction peut être également conduite de préférence en présence d'un solvant décrit ci-dessus. On chauffe le mélange réactionnel pendant 2 à 50 heures à la température de reflux. On évapore le solvant sous pression réduite. On traite le résidu à l'eau et on extrait avec un 25 solvant organique. On sèche l'extrait sur du sulfate de sodium anhydre et on évapore le filtrat à sec. On purifie le résidu par chromatographie et/ou on le fait cristalliser pour obtenir le composé recherché qu'on convertit éventuellement en son sel.

30 Exemple 21

- a) 9,10-diméthoxy-3-méthyl-2-mésitylimino-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one, son chlorhydrate et son dérivé d'iodure de méthyle, et
- b) 9,10-diméthoxy-2-(N-méthyl-2,4,6-triméthylanilino)-6,7 35 dihydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one et son chlorhydrate

On chauffe pendant 15 heures au reflux une suspension de 3,0 g de 9,10-diméthoxy-2(2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1a-) isoquinoléine-4-one, 15,0g

32.

de carbonate de potassium anhydre et 45,0 ml d'iodure de méthyle. On refroidit le mélange réactionnel et on filtre. On concentre le filtrat sous vide. On obtient ainsi un résidu. Par chromatographie du résidu sur du gel de silice  
 5 avec un mélange benzène/chloroforme(1:1) comme éluant, on obtient les bases a) 2,3 g, point de fusion 151-152°C, et b) 0,15 g, point de fusion 175-176°C. Par une autre élution de la colonne chromatographie par du chloroforme, on obtient l'iodure de méthyle de la base a) (0,35 g, point de fusion  
 10 221-222°C).

On prépare les chlorhydrates à partir des bases selon le procédé de l'exemple 13. On fait cristalliser dans un mélange dichlorométhane/éther de pétrole (point d'ébullition 60-80°C) ou dichlorométhane/acétate d'éthyle ou  
 15 éthanol/éther diéthylique. Point de fusion du chlorhydrate a) : 198-200°C, du chlorhydrate b) : 189-191°C.

Exemple 22

- a) 9,10-diméthoxy-2-(N-isopropyl-2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one, et  
 20 b) 9,10-diméthoxy-3-isopropyl-2-mésitylimino-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one

A 1,5 g d'hydrure de sodium sans huile, on ajoute 5,85 g de 9,10 diméthoxy-2-(2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one et 30 ml de  
 25 diméthylformamide. On chauffe le mélange pendant 5 minutes à 110°C et on refroidit à la température ambiante. On ajoute 2,55 g d'iodure d'isopropyle et on chauffe le mélange pendant 40 heures à 110°C. Après refroidissement, on traite le mélange réactionnel par du méthanol et on évapore le  
 30 solvant sous vide. On extrait le résidu au chloroforme, on lave l'extrait au chloroforme, à l'eau, on sèche sur du sulfate de sodium et on évapore à sec. On chromatographie le résidu et on obtient les bases recherchées.

a) point de fusion : 182-183°C et b) point de fusion :  
 35 178-179°C.

Exemple 23

- a) 9,10-diméthoxy-2-(N-éthyl-2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one, et  
 40 b) 9,10-diméthoxy-3-éthyl-2-mésitylimino-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one

Procédé 1

On répète l'exemple 17, si ce n'est qu'on remplace l'iodure de méthyle par l'iodure d'éthyle.

Procédé 2

5 On ajoute 0,5 g de 9,10-diméthoxy-2-(2,4,6-triméthyl-  
thylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-  
4-one et 0,5 g de fluorure de potassium dans 10 ml de dimé-  
thylformamide. On chauffe le mélange pendant 1 heure à  
100°C et on refroidit. On ajoute alors 0,2 g d'iodure d'é-  
10 thyle et on chauffe le mélange réactionnel pendant 40 heures  
à 100°C. On élimine le solvant sous vide et on reprend  
le résidu selon le procédé décrit dans l'exemple 18.

Les procédés 1 et 2 donnent les deux isomères en  
différentes proportions. Base libre a) point de fusion :  
15 164-165°C ; base libre b) point de fusion : 142-143°C.

Exemple 24

9,10-diméthoxy-3-acétyl-2-mésitylimino-2,3,6,7-tétrahydro-  
4H-pyrimido-(6,1-a) isoquinoléine-4-one et 9,10-diméthoxy-  
2(N-acétyl-2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido  
20 (6,1-a) isoquinoléine-4-one

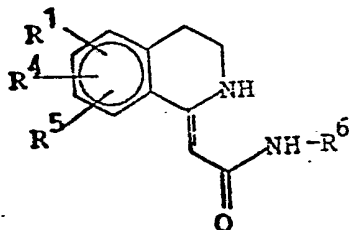
Dans une solution, refroidie dans la glace, de 1,6g  
de 9,10-diméthoxy-4-(2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-  
4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one dans 40,0 ml de  
chloroforme, on ajoute d'abord 1,2 ml de triéthylamine  
25 et goutte à goutte une solution de chlorure d'acétyle  
(0,64 ml) dans 10,0 ml de chloroforme. On agite le mélange  
pendant 2 heures. On lave la solution de chloroforme d'abord  
à l'eau, puis avec une solution de carbonate de sodium,  
puis encore une fois à l'eau et on sèche sur du sulfate de  
30 sodium anhydre. On filtre la solution et on évapore à sec  
sous vide. On traite le résidu par de l'éther diéthylique  
et en triturant on obtient le composé recherché sous une  
forme solide.

Rendement : 1,6 g (point de fusion : 210-212°C)(cristalli-  
35 sation dans un mélange dichlorométhane/éther de pétrole,  
de point d'ébullition : 60-80°C).

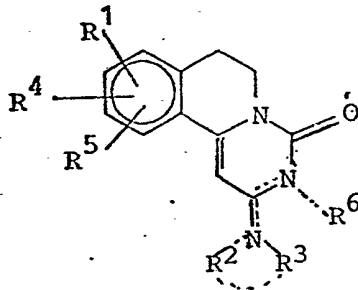
34.

REVENDICATIONS

1.- Procédé selon les revendications 3 et 7, du brevet principal, consistant à faire réagir un composé de formule V

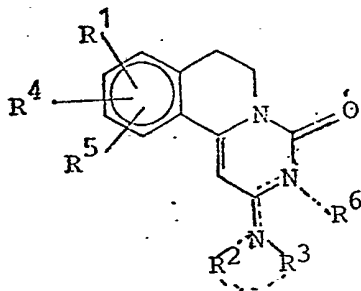


5 selon le procédé de la revendication 7 du brevet principal et à faire réagir le composé obtenu selon la revendication 3 du brevet principal, caractérisé en ce que l'on obtient un composé de formule



10 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  ont les significations données à la revendication 1 du brevet principal.

2.- Dérivés de pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one, de formule



dans laquelle :

15  $R^1$ ,  $R^4$  et  $R^5$  qui sont identiques ou différents, représentent l'hydrogène, un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, dialkylphosphinylalcoxy, acyloxy ou un halogène, deux groupes voisins pouvant représenter ensemble un groupe méthylènedioxy ou éthylènedioxy, et  $R^2$  et  $R^3$  qui sont identiques ou différents, représentent l'hydrogène, un groupe hydroxy, alcoxy

20 inférieur, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, al-

35.

kyle, un groupe amino ou alkyle substitué par un noyau carboné à 5 ou 6 chaînons contenant jusqu'à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O ou S, un groupe cycloalkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, dialcoxyalkyle, haloalkyle, dialkylaminoalkyle, aralkyle, acyle et aryle éventuellement substitué, aryle désignant un radical hydrocarboné aromatique ayant jusqu'à 10 atomes de carbone, et  $R^2$  représente une paire d'électrons, si  $R^6$  désigne un des radicaux indiqués ci-dessous, ou  $R^2$  et  $R^3$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, forment un radical hétérocyclique azoté éventuellement substitué, qui peut contenir un autre atome d'azote ou un atome d'oxygène, et  $R^6$  représente l'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, dialcoxyalkyle, haloalkyle, dialkylaminoalkyle, aralkyle, alkyle substitué par un hétérocycle, dialkylphosphinylalkyle, acyle et aryle éventuellement substitué, ainsi qu'une paire d'électrons, si  $R^2$  représente un des radicaux indiqués ci-dessus, et leurs sels d'addition avec des acides et leur sels d'ammonium quaternaire.

3.- Composés selon la revendication 2 qui sont :

le chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-2-tert.-butylamino-6,7-dihydro-4H-pyrimido (6,1-a) isoquinoléine-4-one,

le dihydrate du chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-2-(2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one,

le chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-3-méthyl-2-mésitylimino-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a)isoquinoléine-4-one,

le chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-2-(N-méthyl-2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one,

le chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-3-isopropyl-2-mésitylimino-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one,

le chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-2-(N-isopropyl-2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one,

le chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-3-éthyl-2-mésityli-

36.

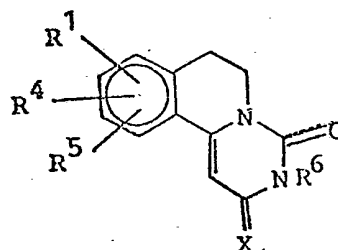
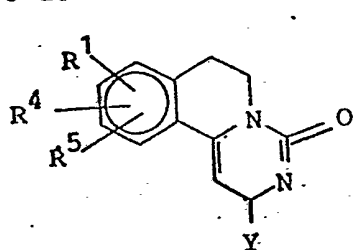
mino-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one,

le chlorhydrate de la 9,10-diméthoxy-2-(N-éthyl-2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one,

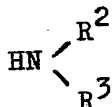
la 9,10-diméthoxy-3-acétyl-2-mésitylimino-2,3,6,7-tétrahydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one,

la 9,10-diméthoxy-2-(N-acétyl-2,4,6-triméthylanilino)-6,7-dihydro-4H-pyrimido(6,1-a) isoquinoléine-4-one.

4.- Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule IV ou III

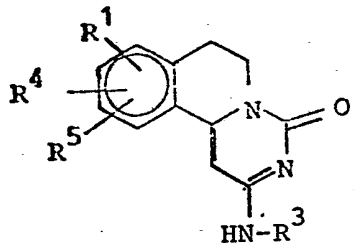


dans lesquelles R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> ont les significations indiquées dans la revendication 2, et X représente le soufre et Y un halogène, un radical alcoxy ou alkylthio, avec un composé de formule

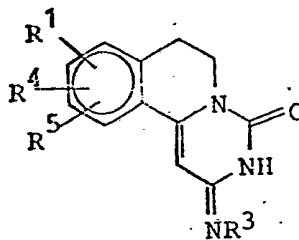


dans laquelle R<sup>2</sup> ou R<sup>3</sup> ont les significations indiquées à la revendication 2, sauf un radical acyle, et éventuellement un acyle en un composé de formule I, dans lequel R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> ou R<sup>6</sup> représentent un radical acyle.

5.- Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule Ia ou Ib



I a

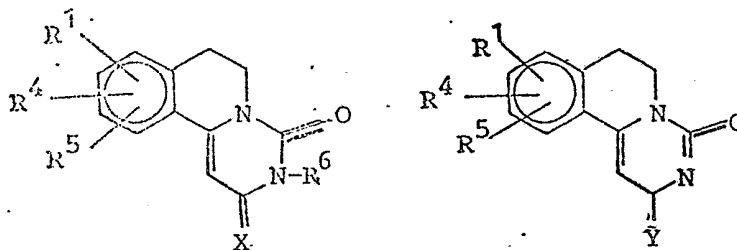


I b

37.

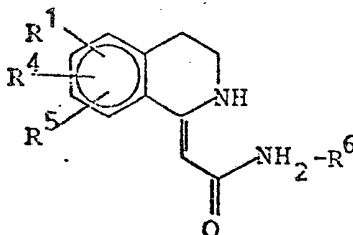
dans lesquelles  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et  $R^5$  ont les significations indiquées dans la revendication 2, avec un composé de formule  $R^2X$  ou  $R^6X$ , dans lequel  $R^2$  ou  $R^6$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, alkyle substitué, alkyle hétérocyclique, aralkyle, aryle ou acyle et X désigne un atome d'halogène.

6.- A titre de produits intermédiaires dans un procédé selon la revendication 3, des composés de formules III ou IV



dans lesquelles  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  ont les significations indiquées dans la revendication 1 et X représente l'oxygène ou le soufre et Y un halogène, un groupe alcoxy ou alkylthio, à l'exception du composé de formule III, dans laquelle  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  représentent l'hydrogène et X l'oxygène.

7.- Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule V



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  ont les significations indiquées dans la revendication 2, avec un composé de formule  $R^x - \overset{X}{\underset{||}{C}} - R^y$  dans laquelle X représente l'oxygène et  $R^x$  et  $R^y$  un groupe amino, un halogène, ou un groupe alcoxy, ou  $R^x$  un groupe alcoxy et  $R^y$  un halogène, et éventuellement on convertit un composé de formule III dans lequel X représente l'oxygène en un composé de formule IV dans lequel

38.

Y représente un halogène, et on alcoyle ce composé en un composé de formule IV dans lequel Y représente un groupe alcoxy, ou éventuellement on alkyle un composé de formule III dans lequel X représente l'oxygène, par un fluoroborate de trialkyloxonium, en un composé de formule IV dans lequel Y représente un groupe alcoxy, ou on convertit un composé de formule III dans lequel X représente l'oxygène, en un composé de formule III dans lequel X représente le soufre et on alkyle ce composé en un composé de formule IV dans lequel Y représente un groupe alkylthio.

8.- Procédé de préparation d'un composé de formule III selon la revendication 6, dans lequel X représente l'oxygène et  $R^6$  a la signification indiquée dans la revendication 2, caractérisé en ce qu'on alkyle ou on acyle un composé de formule III dans lequel X représente l'oxygène et  $R^6$  l'hydrogène.

9.- Procédé de préparation d'un composé de formule III selon la revendication 6, dans lequel X représente le soufre et  $R^6$  un radical acyle, caractérisé en ce qu'on acyle un composé de formule III dans lequel X représente le soufre et  $R^6$  l'hydrogène.

10.- Médicament, caractérisé en ce qu'il contient à titre de principe actif un composé selon la revendication 2.