

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

19 ES	11 NUMERO	21	472.606	20 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION		16-8-78	

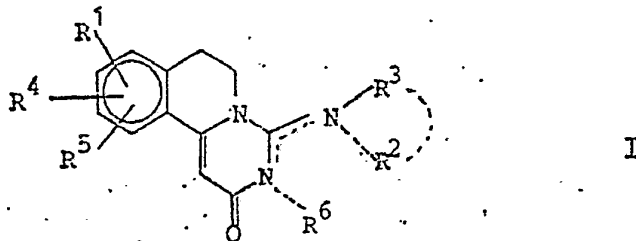
20 ENE. 1979

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 20 085.7	5-5-77	Rep. Federal Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD: AGAK	Nº 464.776
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRIMIDO (6,1-a)ISOQUINOLEIN-2-ONA"		
71 SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		(HOE 77/F C91)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Bansi Lal, Dr. Horst Dornauer, Prof. Bani Kanta Bhattacharya, Dr. Alihussein Nomanbhai Dohadwalla y Dr. Noel John de Souza.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ETZABURU MARQUEZ		(P.- 69.788)

lfg

1 El invento concierne a una nueva clase de derivados  
 de pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona, a nuevos productos in-  
 termedios para su preparación y a procedimientos para la  
 preparación de los productos intermedios y de los compues-  
 5 tos según el invento. Los derivados de pirimido(6,1-a)iso-  
 quinoleín-2-ona del presente invento poseen valiosas pro-  
 piedades farmacológicas, por ejemplo propiedades hipotenso-  
 ras, detectables en gatos y perros, propiedades broncodila-  
 tadoras, que se manifiestan en el antagonismo de la bronco-  
 10 constricción inducida por histamina, y también poseen pro-  
 piedades antialérgicas, que se expresan en la represión de  
 la anafilaxia cutánea pasiva (pCA) en ratas.

Son objeto del invento, por lo tanto, derivados de  
 pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona con un nuevo sistema de  
 15 anillos heterocíclicos de la fórmula I



20 en que  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$ , que pueden ser iguales o diferentes,  
 pueden ser hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, dialcohol  
 fosfinilalcoxi, aciloxi o halógeno, pudiendo dos grupos  
 25 contiguos significar en conjunto un grupo metilendioxi o  
 etilendioxi, y  $R^2$  y  $R^3$  significan radicales iguales o di-  
 ferentes, que pueden ser hidrógeno, hidroxilo, alcoxi infe-  
 rior, amino, alcoholamino, dialcoholamino, arilamino, al-  
 30 cohilo, amino o alcoholo sustituido con un anillo carbona

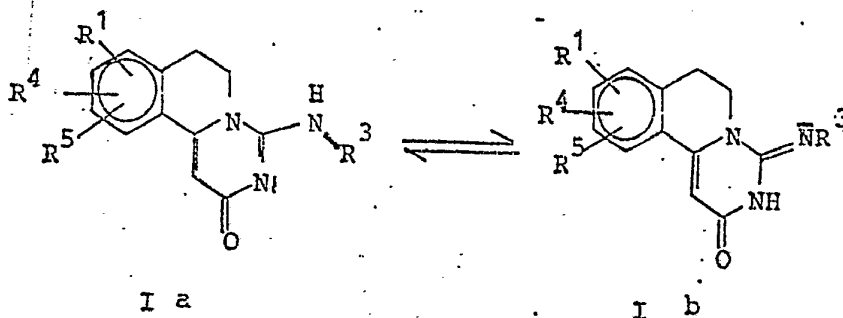
do de 5 ó 6 miembros, que contiene hasta 3 heteroátomos tomados del grupo de N, O ó S, o pueden ser cicloalcoholo, hidroxialcoholo, alcoxialcoholo, dialcoxialcoholo, haloalcoholo, dialcoholaminoalcoholo, aralcoholo, acilo y radicales arilo, eventualmente sustituidos, habiéndose de entender por arilo en cada caso un radical hidrocarbonado aromático con hasta 10 átomos de carbono, y  $R^2$  significa un par de electrones, caso de que  $R^6$  signifique uno de los radicales abajo indicados, y  $R^2$  y  $R^3$ , juntamente con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, pueden significar un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido, que puede contener otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, y  $R^6$  representa hidrógeno, alcoholo, cicloalcoholo, hidroxialcoholo, alcoxialcoholo, dialcoxialcoholo, haloalcoholo, dialcoholaminoalcoholo, aralcoholo, alcoholo sustituido con radicales heterocíclicos, dialcoholfosfinilalcoholo, acilo y arilo eventualmente sustituido, y también representa un par de electrones, caso de que  $R^2$  signifique uno de los radicales arriba indicados, así como sus sales de ácidos y sales de amonio cuaternario.

Caso de que al menos uno de los dos radicales  $R^2$  y  $R^3$  represente un átomo de hidrógeno, la definición anterior de los derivados de pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona abarca también los isómeros Ib correspondientes a la siguiente fórmula, obtenidos por total isomerización de los compuestos de fórmula Ia o que están en equilibrio con los compuestos de la fórmula Ia.

-----  
-----  
-----

1

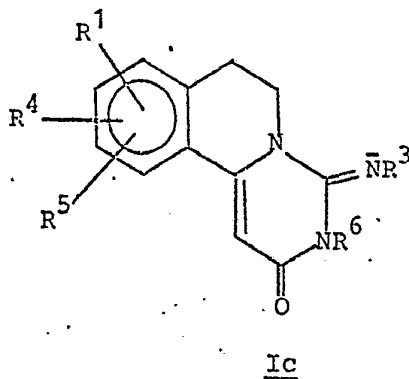
5



10

La definición de los derivados de pirimido(6,1-a) isoquinoleín-2-ona abarca también el isómero Ic de la siguiente fórmula, en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  tienen los significados anteriormente indicados.

15



20

Grupos alcoxi inferiores apropiados para  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son, por ejemplo, los que tienen hasta 3 átomos de carbono.

25

Caso de que  $R^1$ ,  $R^4$  o  $R^5$  representen un radical aciloxi, se mencionarán como radicales apropiados aquellos en los cuales el grupo acilo significa un grupo alcanoilo con 1 a 6 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, por ejemplo el grupo acetilo, o un grupo aroilo, especialmente

30

1 el grupo benzóilo con núcleo fenílico eventualmente sustituido una vez o hasta tres veces con grupos halógeno, nitro, hidroxí, alcoxi y alcoholo, poseyendo los dos últimos grupos como máximo 3 átomos de carbono.

5 Caso de que  $R^1$ ,  $R^4$  o  $R^5$  signifiquen un átomo de halógeno, se mencionará como radical más apropiado, por ejemplo cloro.

10 Caso de que  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  o  $R^6$  representen un radical dialcoholfosfinilalcoxi, son radicales apropiados aquellos en los que los grupos alcoholo y alcoxi poseen cada uno como máximo 3 átomos de carbono, por ejemplo el radical dimetilfosfinilmetoxi.

15 Como radicales alcoholamino o dialcoholamino para  $R^2$  o  $R^3$  son apropiados especialmente los que tienen grupos alcoholo con como máximo 3 átomos de carbono, por ejemplo grupos metilamino o dimetilamino.

20 Como radicales arilamino para  $R^2$  o  $R^3$  son apropiados radicales fenilamino con radical fenílico eventualmente sustituido una o más veces con halógenos, por ejemplo cloro, con grupos alcoholo con como máximo 3 átomos de carbono, por ejemplo metilo, o con el grupo nitro. Un radical heterocíclico nitrogenado apropiado para  $R^2$  o  $R^3$  es, por ejemplo, el radical N-morfolinamino.

25 Como radicales alcoholo para  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^6$  son apropiados los que tienen como máximo 6 átomos de carbono, tales como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario o butilo terciario.

30 Como radicales cicloalcoholo apropiados para  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^6$  se mencionarán los que tienen como máximo 6 átomos de carbono, tales como por ejemplo ciclohexilo.

1 Como un radical alcoholo sustituido para  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^6$  puede ser empleado un radical con hasta 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o alcoxi, poseyendo los grupos alcoxi cada uno como máximo 3 átomos de carbono, y además halógeno, por ejemplo, cloro, amino o dialcoholamino, poseyendo los grupos alcoholo como máximo 4 átomos de carbono, así como dialcoholfosfinilalcoholo, por ejemplo dimetilfosfinilmetilo.

5 Ejemplos de radicales aralcoholo para  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^6$  son los que tienen como máximo 8 átomos de carbono, en los cuales el radical arilo puede estar sustituido una o más veces, especialmente, una, dos o tres veces, con los sustituyentes indicados para  $R^1$ . Radicales alcoholo heterocíclicos apropiados para  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^6$  son, por ejemplo, grupos furfurilo o tetrahidrofurfurilo.

10 Radicales arilo apropiados para  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^6$  son, por ejemplo, radicales fenilo eventualmente sustituidos una o más veces, especialmente una, dos o tres veces, con átomos de halógeno, por ejemplo átomos de flúor, cloro y bromo, con grupos alcoholo y alcoxi con como máximo 3 átomos de carbono, por ejemplo grupos metilo, etilo, metoxi y etoxi, con grupos haloalcoholo, por ejemplo trifluorometilo, o con grupos amino o hidroxilo, pudiendo los átomos de hidrógeno en los grupos hidroxilo estar reemplazados por un metal alcalino, por ejemplo sodio.

15 Radicales apropiados de heterociclos nitrogenados son, por ejemplo, los radicales pirrolidino, piperidino, morfolino o piperazino, que pueden estar sustituidos con alcoholo, alcoxicarbonilo, arilo o un heterociclo nitrogenado, teniendo alcoholo, alcoxi, arilo o el heterociclo ni

1 trogenado los significados anteriormente mencionados.

5 Ejemplos de radicales acilo apropiados para  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^6$  son radicales alcanóilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, tales como acetilo, o radicales aróilo, tales como benzoíilo, pudiendo estar sustituido el radical fenilo una o más veces con los sustituyentes arriba expuestos para  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^6$ , caso de que éstos signifiquen un radical arilo.

10 Como sales de los derivados de pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona de acuerdo con el presente invento se mencionarán, por ejemplo, las de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, oxalatos, tartratos, citratos, maleatos o fumaratos.

15 Sales de amonio cuaternario apropiadas de los derivados de pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona del invento son, por ejemplo, las sales derivadas de halogenuros de alcoholito tales como metiloduros.

Como sustituyentes preferidos sirven los siguientes:

20  $R^1$  y  $R^4$  son alcoxi;

$R^5$  es hidrógeno;

25  $R^2$  es alcoholito de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo eventualmente sustituido de una a tres veces con sustituyentes del tipo antes indicado y  $R^3$  así como  $R^6$  son hidrógeno, alcoholito de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoholito, alcoholito sustituido, aralcoholito, alcoholito heterocíclico, arilo sustituido y alcanóilo de 1 a 6 átomos de carbono.

30 Compuestos especialmente preferidos según el presente invento son:

- 1 Clorhidrato de 9,10-dimetoxi-4-ter .-butilamino-6,7-dihidro-2H-pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona;  
Clorhidrato de 9,10-dimetoxi-4-sec.-butilamino-6,7-dihidro-2H-pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona;
- 5 9,10-dimetoxi-4-(2,6-dimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona;  
9,10-dimetoxi-4-(2,4-dimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona;  
Clorhidrato de 9,10-dimetoxi-4-(2-cloroanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona monohidratado;
- 10 Clorhidrato de 9,10-dimetoxi-4-(2,4,6-trimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona dihidratado;  
9,10-dimetoxi-3-metil-4-mesitilimino-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona, y su clorhidrato y metilyoduro;
- 15 9,10-dimetoxi-3-acetil-4-mesitilimino-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido-(6,1-a)isoquinoleín-2-ona.  
Clorhidrato de 9,10-dimetoxi-4-(N-metil-2,4,6-trimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona.
- 20 9,10-dimetoxi-4-(N-isopropil-2,4,6-trimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona.  
9,10-dimetoxi-3-isopropil-4-mesitilimino-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona.  
9,10-dimetoxi-4-(N-etil-2,4,6-trimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona.
- 25 9,10-dimetoxi-3-etil-4-mesitilimino-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona.  
9,10-dimetoxi-4-(N-acetil-2,4,6-trimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona.
- 30

1

En la Tabla I pueden verse algunos nuevos derivados de pirimido-(6,1-a)-isoquinolein-2-ona, así como el punto de fusión de las bases libres y sus sales.

5

10

15

20

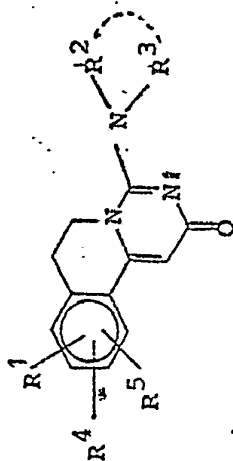
25



30

24117

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Tabla I



R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión de la base libre (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°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 (desc.)
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

24117

30

25

20

15

10

5


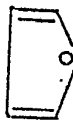

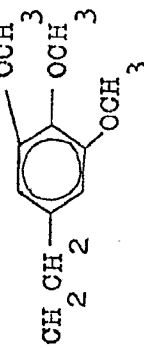

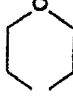
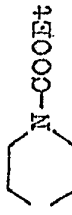

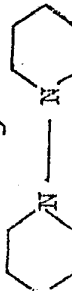
1


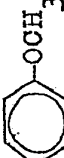




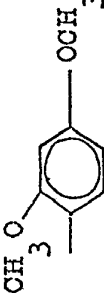
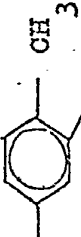

R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión de la base libre (°C)	Sel	Punto de fu- sion de la sal (°C)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	173-175	-	-
H	2 H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	HCl	235-237
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
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(OH) <sub>3</sub>	-	HCl	230-233
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH(OH) <sub>2</sub>	157-160	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	HCl·H <sub>2</sub> O	218-225 (desc.)
H	2 H	H	CH <sub>3</sub>	-	HCl	133-135
H	9,10(OH) <sub>2</sub>	H	CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	HCl	290-300



24117

30 25 20 15 10 5 1

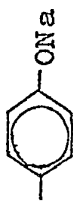
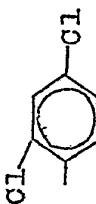
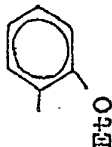
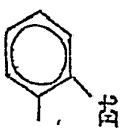
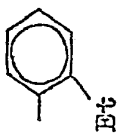
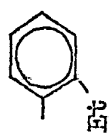
$R^5$	$R^1 + R^4$	$R^2$	$R^3$	Punto de fusión de la base libre (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
H	9,10(OCH) <sub>3</sub> 2	H		-	HCl	199-201
H	9,10(OCH) <sub>3</sub> 2	H		217-218	-	-
H	9,10(OCH) <sub>3</sub> 2	H		179-180	-	-
H	9,10(OCH) <sub>3</sub> 2	H		178-180	-	-
H	9,10(OCH) <sub>3</sub> 2			-	HCl	233-236
H	9,10(OCH) <sub>3</sub> 2			-	HCl	233-237
H	9,10(OCH) <sub>3</sub> 2			183-184	-	-
H	9,10(OCH) <sub>3</sub> 2			-	HCl	260-263
H	9,10(OCH) <sub>3</sub> 2			-	2HCl	215-218

30	25	20	15	10	5	1
$R^5$	$R^1 + R^4$	$R^2$	$R^3$	Punto de fusión de la base libre (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>2</sup>			-	HCl	153-155
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>2</sup>			220	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>2</sup>	H		303-305	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>2</sup>	H		301-302	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>2</sup>			268-269	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>2</sup>	H		303-305	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>2</sup>	H		294-295	-	-

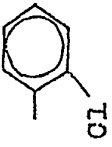
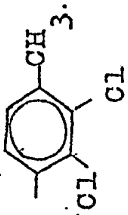
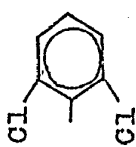
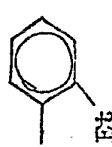
24117

R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión de la base libre (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3,2</sub>	H		297-299	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3,2</sub>	H		272-274	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3,2</sub>	H		285-287	-	-
H	2 H	H		278-279	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3,2</sub>	H		239-241	-	-
11-OCH <sub>3</sub>	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3,2</sub>	H		222-225	-	-

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

5 R	$R^1 + R^4$	2 R	3 R	Punto de fusión de la base libre (°C)	Sal	Punto de fu sion de la sal (°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	-	-

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

5 R	1 R	4 R	2 R	3 R	Punto de fusión de la base libre (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
H	9,10(OCH)	3 2	H		-	HCl.H <sub>2</sub> O	182-186
H	9,10(OCH)	3 2	H		-	2HCl	199-203
H	9,10(OPr)	2	CH CH CH 2 2 3	CH CH CH 2 2 3	73-75	-	-
H	9,10(OCH O)	2	CH CH CH 2 2 3	CH CH CH 2 2 3	228-230	-	-
H	9,10(OOCOCH)	3 2	CH CH CH 2 2 3	CH CH CH 2 2 3	101-103	-	-
H	9,10(OCH)	3 2	H		228-230	-	-
H	9,10(OH)	2	H		-	HCl	293-295

24117

R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> ÷ R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión de la base libre (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
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	-	-

30

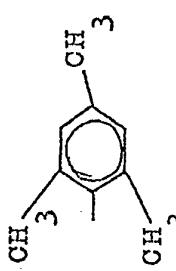
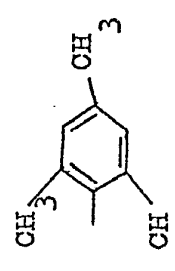
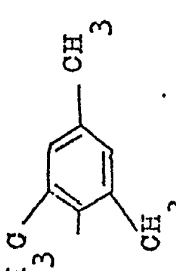
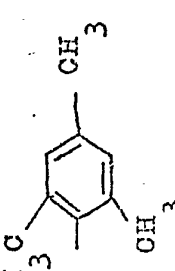
20

15

10

5

1

R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión de la base libre (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
H	9,10(OCH) <sub>3,2</sub>	CH <sub>3</sub>		-	HCl	189-191 (desc.)
H	9,10(OCH) <sub>3,2</sub>	-(CH) <sub>2,3</sub> -OH		177-178°	-	-
H	9,10(OCH) <sub>3,2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		164-165°	-	-
H	9,10(OCH) <sub>3,2</sub>	-COCH <sub>3</sub>		-	-	-

1 Los nuevos derivados de pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona del invento, cuya estructura corresponde a la del isómero Ic, se exponen en la siguiente tabla. Los puntos de fusión de las bases libres o de las sales están indicados también en la tabla.

5 - - - - -

10

15

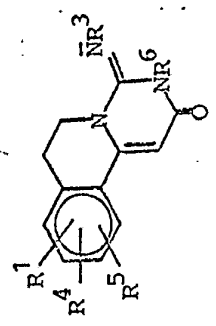
20

25

30 - - - - -

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

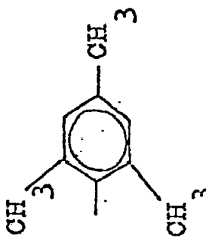
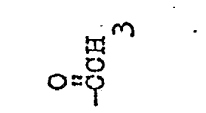
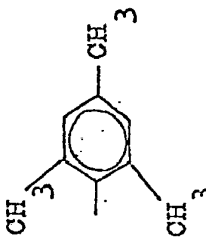
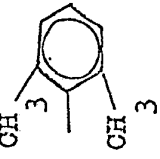
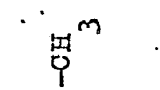
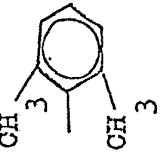
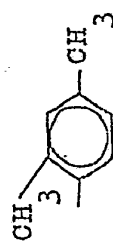
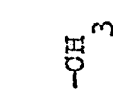
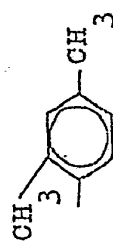
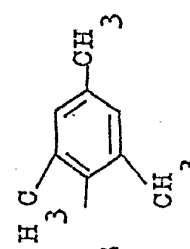
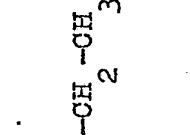
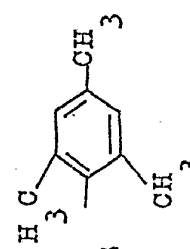
Tabla Ia



5	1	4	6	Punto de fusión de la base libre (°C)	sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R	R <sup>6</sup>	3		
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3 2</sub>	-CH <sub>3</sub>		151-152	HCl CH <sub>3</sub>	198-200 221-222
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3 2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>3 2</sub>		178-179	-	-
H	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3 2</sub>	-CH <sub>2</sub> -C(=O)-P(CH <sub>3</sub> ) <sub>2 3 2</sub>		-	HCl	208-211

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

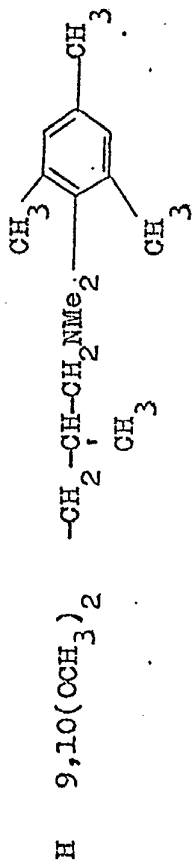
Tabla Ia (continuación)

5 R	1 R + R	4 R	6 R	3 R	Punto de fusión de la base libre (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
H	9,10(OCH) <sub>3</sub> 2				210-212	-	-
H	9,10(OCH) <sub>3</sub> 2				-	HCl	202-203
H	9,10(OCH) <sub>3</sub> 2				-	HCl	203-206 (desc.)
H	9,10(OCH) <sub>3</sub> 2				142-143 <sup>a</sup>	-	-

30  
25  
20  
15  
10  
5  
1

Tabla Ia (continuación)

R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión de la base libre (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
----------------	---------------------------------	----------------	----------------	---------------------------------------	-----	--------------------------------



-----  
 -----  
 -----  
 -----  
 -----



Tabla II

	R <sup>1</sup> + R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	Punto de fusión °C
1	2H	H	H	O	-	260°C
	2H	H	H	S	-	-
5	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	-	-	SGH <sub>3</sub>	203-205°
	9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-	-	Cl	235-236°
10	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°
15	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

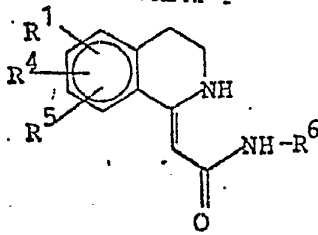
20 Es objeto del invento, además, un procedimiento para la preparación de los productos intermedios de la fórmula III en que X es igual a oxígeno o azufre, caracterizado porque se hace reaccionar, según métodos conocidos, (Shaw & Wooley, J. Biol. Chem: 181, 89, (1949), A. Dornow & D. Ville, Chem. Ber., 98 1505 (1965)), un compuesto de

25 la fórmula V

-----

-----

-----



en los que  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  poseen los significados arriba  
 indicados, con un compuesto de la fórmula  $R_x - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - R_y$ , en  
 que  $X = \text{O}$  ó  $\text{S}$ ,  $R_x = R_y = \text{NH}_2$ ,  $\text{Cl}$  o alcoxi, o bien  $R_x =$   
 alcoxi y  $R_y = \text{Cl}$ , o bien  $R_x$  y  $R_y$  pueden significar conjun-  
 tamente un átomo de azufre (Shaw. & Wooley, J. Biol. Chem.  
 181, 89 (1949), A. Dornow & D.Wille, Chem. Ber., 98 1505  
 (1965)). Como haloformiato de alcoholo es apropiado, por  
 ejemplo, cloroformiato de etilo, y como carbonato de dial-  
 cohilo es apropiado, por ejemplo, carbonato de dietilo.  
 Como base puede emplearse un alcóxido de metal alcalino,  
 por ejemplo metilato de sodio, etilato de sodio, metilato  
 de potasio, etilato de potasio, un hidruro de metal alca-  
 lino, por ejemplo hidruro de sodio, o una base orgánica,  
 por ejemplo una alcoholamina, tal como, por ejemplo, trie-  
 tilamina. La reacción puede llevarse a cabo en un disol-  
 vente polar o no polar, tal como, por ejemplo, un hidro-  
 carburo aromático, por ejemplo benceno, tolueno o xileno,  
 un alcohol con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo meta-  
 nol o etanol, un éter, por ejemplo dioxano o tetrahidrofu-  
 rano, o un disolvente tal como dimetilsulfóxido, dimetil-  
 formamida o hexametiltriamida de ácido fosfórico. Median-  
 te aplicación de calor, por ejemplo por calentamiento has

1 ta el punto de ebullición del disolvente, puede acelerar  
se o completarse la reacción.

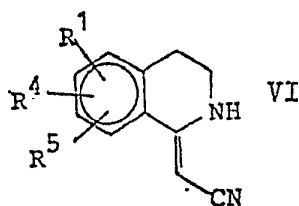
Es objeto del invento además un procedimiento pa-  
ra la preparación de los productos intermedios de la fór-  
mula III, en donde X significa oxígeno y R<sup>6</sup> tiene los sig-  
5 nificados arriba indicados, caracterizado porque se some-  
te a alcoholación o a acilación según procedimientos cono-  
cidos a un compuesto de la fórmula III, en donde X repre-  
senta oxígeno y R<sup>6</sup> representa hidrógeno.

Es objeto del invento también un procedimiento pa-  
10 ra la preparación de los productos intermedios de la fór-  
mula III, en donde X significa azufre y R<sup>6</sup> significa aci-  
lo, caracterizado porque se somete a acilación según pro-  
cedimientos conocidos a un compuesto de la fórmula III en  
donde X significa azufre y R<sup>6</sup> representa hidrógeno.

15 Los productos de partida de la fórmula general V,  
necesarios para el antedicho procedimiento, son prepara-  
dos según procedimientos conocidos (C.A. 64, 6627 (1966),  
Hoffmann La Roche + CO. AG., patente holandesa 6401827,  
27 de Agosto de 1.965).

20 Los productos de partida de la fórmula general V,  
en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, pueden ser preparados, además,  
según el siguiente procedimiento, que también es objeto  
del presente invento y está caracterizado porque se tra-  
ta a un compuesto de la fórmula VI

25



30

1 en que  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados arriba indica-  
dos, con un ácido apropiado, por ejemplo ácido fórmico,  
ácido trifluoroacético o ácido polifosfórico. Mediante apli-  
cación de calor, por ejemplo por calentamiento a 80-150°C,  
la reacción puede ser acelerada o completada.

5 Los compuestos de la fórmula general VI pueden ser  
preparados por procedimientos conocidos (C.A. 64, 6627  
(1969), Hoffmann La Roche + Co. AG., patente holandesa  
6401827, 27 de Agosto de 1965, K. Harsanyi, K. Takacs, E.  
Bendeh + A. Meszmelyi, Liebigs Ann. Chem. 1606 (1973)).

10 Es objeto del invento, además, un procedimiento pa-  
ra la preparación de los productos intermedios de la fór-  
mula III, en que Y significa un halógeno, caracterizado por  
que se trata, según métodos conocidos, a un compuesto de  
la fórmula III en que  $X = O$  con un halogenuro inorgánico.

15 Es objeto del invento, además, un procedimiento pa-  
ra la preparación de los productos intermedios de la fór-  
mula IV, en que Y significa un grupo alcoxi con como máxi-  
mo 6 átomos de carbono, caracterizado porque se trata, se-  
gún métodos conocidos a un compuesto de la fórmula IV, en  
20 que Y significa un halógeno y especialmente Cl, con un al-  
coholato de metal alcalino.

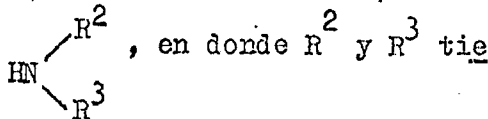
25 Los productos intermedios de la fórmula IV, en que  
Y significa un grupo alcoxi con como máximo 6 átomos de  
carbono, pueden ser preparados eventualmente según otro  
procedimiento, que está caracterizado porque se hace reac-  
cionar un compuesto de la fórmula III, en que  $X = O$ , con  
un fluoborato de trialcoholoxonio, por ejemplo fluoborato  
de trietiloxonio. La reacción puede llevarse a cabo en pre-  
30 sencia de un disolvente, tal como, por ejemplo, un hidro

1 carburo alifático halogenado, por ejemplo diclorometano.

Es objeto del invento, además, un procedimiento para la preparación de un producto intermedio de la fórmula IV, en que Y significa un radical alcohilitio, que está caracterizado porque se trata a un compuesto de la fórmula III, en que X = S, según métodos conocidos, con un halogenuro de alcohilo, por ejemplo yoduro de metilo.

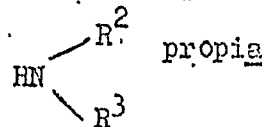
Es objeto del invento, sobre todo, un procedimiento para la preparación de los derivados de pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona de la fórmula I y sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III ó IV, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, y X significa azufre e Y significa halógeno, alcoxi o alcohilitio, con un compuesto de la fórmula

15



20

nen los significados antes indicados, pero no representan acilo, en presencia de una base, después de lo cual se hace reaccionar el producto, en forma de la base libre, con un ácido, para formar la sal. En el caso de la base puede tratarse del compuesto de la fórmula



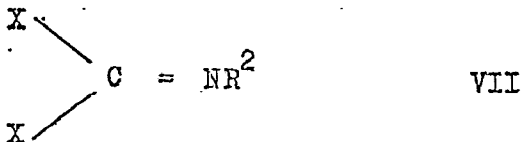
25

mente dicho, que puede ser añadido en exceso sobre la cantidad necesaria para la reacción, o puede tratarse de un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio, o de una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, o de un agente captador de ácidos, por ejemplo diazabicyclononas. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de disolventes polares, por ejemplo dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hidrocarburos halogenados alifáticos, por ejem

30

1 plo cloroformo o alcoholes, por ejemplo butanol, o en pre-  
 5 sencia de disolventes apróticos, por ejemplo éteres de ele-  
 vado punto de ebullición, tales como dietilenglicoldimetil-  
 éter. La reacción puede ser acelerada por aplicación de  
 calor, por ejemplo por calentamiento hasta el punto de ebu-  
 llición del disolvente.

Es objeto del invento otro procedimiento para la  
 preparación de los derivados de pirimido-(6,1-a)-isoquino-  
 leín-2-ona de la fórmula I y sus sales, caracterizado por  
 que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula V con un  
 10 dicloruro de isocianuro de la fórmula VII



15 en que  $\text{R}^2$  significa alcoholilo, cicloalcoholilo, aralcoholilo,  
 alcoholilo heterocíclico o arilo y X significa un átomo de  
 halógeno, por ejemplo cloro. La reacción puede llevarse  
 a cabo en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo  
 20 benceno o tolueno. Por enfriamiento a bajas temperaturas,  
 por ejemplo a 0-10°C, puede ser moderada la reacción.

Compuestos de las fórmulas I en donde  $\text{R}^2$  o  $\text{R}^6$  y  
 $\text{R}^3$  representan alcoholilo, cicloalcoholilo, alcoholilo sustituí-  
 do, aralcoholilo, alcoholilo sustituido con radicales hetero-  
 25 cíclicos y arilo con la definición antedicha, pueden ser  
 preparados a partir de compuestos de la fórmula I, en don-  
 de  $\text{R}^2$  o  $\text{R}^6$  significan hidrógeno, mediante un tratamiento  
 en presencia de una base o una sal con un halogenuro de  
 30 la fórmula RX, en donde R tiene los significados arriba in-

1 dicados para  $R^2$  y  $R^6$ . Caso de que R signifique fenilo, el  
núcleo fenilo está correspondientemente sustituido, para  
que el halogenuro tenga una suficiente reactividad. X, en  
la fórmula RX, significa halógeno, por ejemplo cloro, bro  
mo o yodo. Bases apropiadas son carbonatos de metales alcali  
5 nos, por ejemplo carbonato de potasio, hidruros de meta  
les alcalinos, por ejemplo hidruro de sodio, una amina ter  
ciaria tal como trietilamina, o un agente fijador de áci  
dos, tal como diazabiciclononas. Sales adecuadas son los  
fluoruros de metales, p.ej. fluoruro de potasio. La reac  
10 ción puede ser llevada a cabo en presencia de disolventes  
polares tales, como por ejemplo, dimetilformamida o dime  
tilsulfóxido, hidrocarburos halogenados alifáticos tales  
como cloroformo, o cetonas, tales como acetona, o en pre  
sencia de disolventes apróticos, por ejemplo éteres de ele  
15 vado punto de ebullición tales como dietilenglicoldimetil  
éter. Mediante la aplicación de calor puede ser acelerada  
o completada la reacción, por ejemplo por calentamiento  
hasta el punto de ebullición del disolvente. Este procedi  
miento es especialmente apropiado para convertir compues  
20 tos de la fórmula I, en donde  $R^2$  o  $R^6$  significan hidrógeno  
y  $R^3$  representa un radical arilo, en compuestos de la fór  
mula I, en donde  $R^2$  o  $R^6$  significan alcohol o bien alcoh  
lo sustituido y  $R^3$  significa arilo.

25 El procedimiento según el invento, descrito en el  
párrafo anterior, puede conducir también a la formación de  
sales de amonio cuaternario de los isómeros de las fórmu  
las I. Las bases libres de las fórmulas I pueden también  
ser transformadas por separado, de modo conocido, en sales  
de amonio cuaternario o en sales por adición de ácido.

30

1 Compuestos de la fórmula I, en la cual  $R^2$ ,  $R^3$  o  
5  $R^6$  significan un radical acilo, pueden ser preparados a  
partir de compuestos de la fórmula I, en que por lo menos  
uno de los radicales  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^6$  significa hidrógeno, por  
tratamiento con un halogenuro de acilo o anhídrido de aci-  
lo, significando el grupo acilo un grupo alcanóilo con co-  
mo máximo 6 átomos de carbono, por ejemplo el grupo aceti-  
lo, o un grupo aróilo, por ejemplo el grupo benzoílo, en  
que el núcleo fenilo puede estar sustituido tal como an-  
10 tes se describe y en que el halogenuro puede ser, por ejem-  
plo, el cloruro. La reacción puede ser llevada a cabo en  
presencia de una base, tal como, por ejemplo, un carbona-  
to de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio, o  
de una amina terciaria, por ejemplo trietilamina. Por ca-  
15 lentamiento hasta el punto de ebullición del agente de aci-  
lación puede ser acelerada la reacción.

Los derivados de pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-  
-ona de acuerdo con el invento poseen valiosas propiedades  
farmacodinámicas, por ejemplo hipotensoras, broncodilata-  
20 doras y antialérgicas.

A causa del efecto hipotensor, los nuevos compues-  
tos son apropiados para el tratamiento y profilaxia de en-  
fermedades del corazón y de la circulación, tales como hi-  
pertonía esencial y maligna, insuficiencia cardiaca, angi-  
25 na de pecho y perturbaciones de la circulación periférica.  
Las sustancias activas pueden ser empleadas también en  
unión con otras sustancias con efectos farmacológicos, por  
ejemplo con diuréticos, antiarrítmicos, beta-bloqueadores,  
agentes calmantes, agentes dilatadores de los vasos cardia-  
30 cos, hipolipidémicos, etc.

1 A causa de los efectos broncodilatadores y anti-  
alérgicos, las nuevas sustancias activas son apropiadas pa  
ra el tratamiento y profilaxia de enfermedades de las vías  
respiratorias, tales como por ejemplo asma bronquial, bron  
quitis crónica y enfisema, y alergias, tales como por ejem  
5 plo asma alérgica, fiebre de heno, rinitis alérgica, urti  
caria conjuntivítica, etc. Las sustancias activas pueden  
ser empleadas también en unión con otras sustancias farma  
cológicamente activas, tales como, por ejemplo, corticoes  
10 teroides, simpaticomiméticos, derivados de xantina, anti  
histamínicos, agentes calmantes, agentes cardíacos, etc.

Las sustancias activas de acuerdo con el invento  
pueden ser administradas por vía peroral, parenteral (in  
tramuscular, intravenosa, subcutánea), por vía rectal, co  
mo aerosol, o por vía local.

15 Con animales mamíferos se utilizan las siguientes  
dosis:

Para la disminución de la tensión sanguínea: dosis diaria  
0,1-200 mg.

20 Como agente broncoespasmodítico y antialérgico:  
dosis diaria 1-500 mg; dosis unitaria 1-100 mg.

Los nuevos compuestos pueden ser administrados  
por sí solos o mezclados con excipientes farmacológicamen  
te compatibles. Para una forma de administración por vía  
oral, los compuestos activos son mezclados con las sustan  
25 cias usuales para ello, y son llevados mediante métodos  
usuales a formas de administración apropiadas, tales como  
tabletas, cápsulas enchufables, suspensiones acuosas, al  
cohólicas u oleosas, o soluciones acuosas, alcohólicas u  
30 oleosas. Como excipientes inertes se pueden utilizar, por

1 ejemplo, carbonato de magnesio, lactosa o fécula de maíz  
con adición de otras sustancias, tales como por ejemplo  
estearato de magnesio. En tal caso la preparación puede  
efectuarse en forma de granulado tanto seco como húmedo.  
Como sustancias excipientes o disolventes oleosas entran  
5 en consideración especialmente aceites vegetales y anima-  
les, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de  
bacalao.

Una forma de administración importante por ejem-  
plo para la terapia de emergencia se encuentra en la admi-  
10 nistración por vía intravenosa. Para este fin, los compues-  
tos activos o sus sales fisiológicamente compatibles; si  
poseen una solubilidad suficiente, pueden ser llevados a  
la forma de una solución con las sustancias auxiliares  
usuales para ello, que pueden tener, por ejemplo, propie-  
15 dades inductoras de disolución o amortiguadoras.

Sales fisiológicamente compatibles son formadas,  
por ejemplo, con los siguientes ácidos: ácido clorhídrico,  
bromhídrico o yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúri-  
co, ácido metilsulfúrico, ácido amidosulfónico, ácido ní-  
20 trico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido malónico,  
ácido fumárico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido máli-  
co, ácido mícico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido  
acetúrico, ácido embónico, ácido naftaleno-1,5-disulfóni-  
co, ácido ascórbico, ácido fenilacético, ácido para-amino-  
25 -salicílico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido bencenosul-  
fónico, o resinas sintéticas que contienen grupos ácidos,  
por ejemplo las que tienen efecto intercambiador de iones.

Como disolventes para una administración por vía  
30 intravenosa entran en consideración, por ejemplo: agua,

1 solución fisiológica de sal común o alcoholes diluidos, tales como por ejemplo etanol, propanodiol o glicerina, y además de ello también soluciones de azúcares tales como por ejemplo soluciones de glucosa o mannita, o también una mezcla de los diversos disolventes mencionados.

5 Los siguientes ejemplos explican el invento:

Ejemplo 1:

10 6,7-dimetoxi-1-carbamoilmetilen-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

15 Acido polifosfórico (10,0 g) es calentado a 100°C, y se incorpora con agitación 1,0 g de 6,7-dimetoxi-1-cianometilen-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína. La mezcla de reacción es calentada durante una hora, es vertida sobre hielo desmenuzado, y es alcalinizada con lejía de sosa al 30%. La mezcla es extraída con cloroformo y el extracto es secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente es evaporado bajo presión reducida, quedando como residuo una sustancia sólida blanca. Rendimiento 0,7 g.

20 Punto de fusión 156-158°C.

Ejemplo 2:

25 9,10-dimetoxi-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoléin-2,4-diona.

30 Se calienta una solución de 6,7-dimetoxi-1-carbamoilmetilen-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinoleína (5,0 g) y etóxido sódico en exceso (preparado a partir de 12,8 g de

1 sodio metálico y 600 ml de etanol) en etanol. A esta solu-  
ción se añaden 150,0 ml de carbonato de dietilo. La mez-  
cla de reacción se calienta a reflujo durante 2,5 horas.  
El disolvente es eliminado en vacío y el residuo es acidi-  
5 ficado, resultando un precipitado de color blanco. Rendi-  
miento 4,80 g. El producto se separa por cristalización  
en dimetilformamida. Punto de fusión 323-325°C.

Ejemplo 3:

10 9,10-dimetoxi-3-metil-3,4,5,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-  
-a)isoquinoleín-2,4-diona.

Una mezcla de 9,10-dimetoxi-3,4,6,7-tetrahidro-  
-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2,4-diona (4,11 g), hidru-  
15 ro de sodio exento de aceite (0,75 g) y dimetilformamida  
(100 ml) es calentada a 100°C durante 15 minutos y luego  
es enfriada a la temperatura ambiente. A esto se añade yo-  
duro de metilo (10 ml). La mezcla de reacción es calenta-  
da a 100°C durante 12 horas. El disolvente es eliminado en  
20 vacío y el residuo es tratado con agua fría. La sustancia  
sólida es separada por filtración y recristalizada en ace-  
tato de etilo/cloruro de metileno. Rendimiento: 4,0 g,  
punto de fusión: 260-262°C.

25 Ejemplo 4:

9,10-dimetoxi-3-isopropil-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido  
(6,1-a)isoquinoleín-2,4-diona

30 Análogamente al Ejemplo 3 se hace reaccionar 9,10-

1 -dimetoxi-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2,4-diona con yoduro de isopropilo. Rendimiento: 50%.  
Punto de fusión: 190-192°C.

Ejemplo 5:

5 9,10-dimetoxi-4-tio-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona.

10 Método (a): Una solución de 6,7-dimetoxi-1-carbamóilmetil-  
len-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (500 mg), disulfuro  
de carbono (5,0 ml) y piridina (2,0 ml) es calentada a re-  
flujo durante 8 horas. El disolvente es eliminado en va-  
cío y el residuo es extraído con cloroformo. La capa orgá-  
nica es lavada primeramente con ácido clorhídrico diluido  
15 y luego con agua. El extracto en cloroformo es secado so-  
bre sulfato de sodio anhidro y es concentrado por evapo-  
ración bajo presión reducida para formar una sustancia só-  
lida de color blanco. Punto de fusión 236-237°C.

20 Método (b): Una mezcla de 9,10-dimetoxi-3,4,6,7-tetrahi-  
dro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2,4-diona (10,0 g) y  
pentasulfuro de fósforo (9,0 g) en 200 ml de piridina es  
calentada a reflujo durante 5 horas. Se elimina piridina  
en vacío. El residuo es tratado con ácido clorhídrico di-  
luido y es extraído con cloruro de metileno. El extracto  
25 en cloruro de metileno obtenido es secado sobre sulfato  
de sodio anhidro y es concentrado por evaporación hasta  
sequedad, quedando como residuo un polvo de color blanco,  
que es cristalizado en una mezcla de cloroformo y éter.  
30 Rendimiento 10,0 g. Punto de fusión 236-237°C.

1

Ejemplo 6:

9,10-dimetoxi-3-metil-2-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimidó(6,1-a)isoquinoleín-4-tiona.

5

A una solución de 9,10-dimetoxi-3-metil-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2,4-diona (0,5 g) en piridina (10 ml) se añade pentasulfuro de fósforo (1,0 g). La mezcla es calentada a reflujo durante 15 horas. El disolvente es eliminado en vacío y el residuo es extraído repetidamente con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno reunidos son lavados primeramente con ácido clorhídrico diluído y luego con agua, son secados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrados por evaporación hasta sequedad. El residuo es cromatografiado y proporciona el compuesto deseado. Rendimiento: 0,25 g, punto de fusión: 230-231°C.

10

15

Ejemplo 7:

20

9,10-dimetoxi-4-cloro-6,7-dihidro-2H-pirimido(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona.

25

Una mezcla de 30,0 g de 9,10-dimetoxi-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2,4-diona y 300 ml de oxiclорuro de fósforo es calentada en un baño de vapor durante 4 horas. El oxiclорuro de fósforo en exceso es separado por destilación bajo presión reducida. El residuo es vertido en lejía de sosa fría, precipitando una sustancia sólida de color amarillo, que es separada por filtración. El producto obtenido es purificado sobre una

30

1 columna con gel de sílice utilizando cloroformo como agente eluyente. Rendimiento 28,0 g. Punto de fusión 235-236°C.

Ejemplo 8:

5 9,10-dimetoxi-4-butoxi-6,7-dihidro-2H-pirimido(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona.

Una mezcla de hidróxido de sodio (1,0 g) y n-butanol (50,0 ml) es mezclada con 9,10-dimetoxi-6,7-dihidro-10 -4-cloro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona (1,46 g). La mezcla de reacción es calentada durante 6 horas a reflujo y el disolvente es eliminado bajo presión reducida. El residuo es tratado con agua y extraído con cloroformo. El extracto es secado sobre sulfato de sodio anhidro. El 15 disolvente es evaporado, quedando como residuo una sustancia sólida de color blanco. Después de cristalización en una mezcla de cloroformo y éter se obtienen 0,7 g del compuesto antedicho. Punto de fusión 158-159°C.

20 Ejemplo 9:

9,10-dimetoxi-4-etoxi-6,7-dihidro-2H-pirimido(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona.

25 Una mezcla de 3,0 g de 9,10-dimetoxi-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2,4-diona y 15,0 g de fluoborato de trietiloxonio en 100 ml de diclorometano es agitada durante la noche. La mezcla de reacción es lavada con una solución de carbonato de sodio, la 30 capa orgánica es separada y secada sobre sulfato de sodio

1 anhidro. Tras evaporación del disolvente se obtiene el compuesto antedicho con un rendimiento de 1,8 g.

Ejemplo 10:

5 Yodhidrato de 9,10-dimetoxi-4-metilmercapto-6,7-dihidro-  
-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona.

Una suspensión de 10,0 g de 9,10-dimetoxi-4-tio-  
-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona  
10 en 200 ml de tetrahidrofurano es mezclada con 20 ml de yodo  
de metilo y la mezcla de reacción es calentada a re-  
flujo durante 4 horas, separándose un precipitado de co-  
lor blanco, que es aislado por filtración. Este cristali-  
za en una mezcla de cloroformo y metanol. Rendimiento 10,50  
15 g. Punto de fusión 220-225°C (con descomposición).

Ejemplo 11:

Procedimiento general para la preparación de los compues-  
20 tos de la fórmula I, a partir de los compuestos de las fórm-  
ulas III ó IV.

El compuesto de la fórmula III (X = S) o un com-  
puesto de la fórmula IV (Y = Cl, SCH<sub>3</sub>, OBU) es calentado,  
en presencia de una base y de un agente captador de áci-  
25 dos, con una cantidad casi equimolar de una amina de la  
fórmula HNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>. Como base se utiliza preferiblemente la  
amina reaccionante propiamente dicha, en exceso sobre la  
cantidad necesaria para la reacción. La reacción puede  
30 ser llevada a cabo también preferiblemente en presencia

1 de uno de los disolventes arriba descritos. La mezcla de  
reacción puede ser calentada a la temperatura de reflujo  
durante 2 a 10 horas. El disolvente es evaporado bajo pre-  
sión reducida. El residuo es tratado con agua y extraído  
5 con un disolvente orgánico. El extracto es secado sobre  
sulfato de sodio anhidro, y el producto filtrado es con-  
centrado por evaporación hasta sequedad. El residuo es  
purificado por cromatografía y/o recristalizado para for-  
mar los compuestos deseados, que eventualmente son trans-  
10 formados en sus sales.

Ejemplo 12:

Clorhidrato de 9,10-dimetoxi-4-terc.butilamino-6,7-dihid-  
15 ro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona.

Una solución de 9,10-dimetoxi-4-cloro-6,7-dihidro-  
-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona (3,0 g) y ter.-buti-  
lamina (10,0 ml) en cloroformo (75,0 ml) es calentada a  
20 reflujo durante 16 horas. El disolvente es evaporado a  
presión reducida y el residuo es triturado con una solu-  
ción diluida de hidróxido de sodio para formar un precipi-  
tado de color blanco. El precipitado es separado por fil-  
tración, secado, disuelto en etanol y transformado en su  
clorhidrato por tratamiento con ácido clorhídrico. El  
25 clorhidrato es cristalizado en una mezcla de etanol y  
éter. Rendimiento 3,0 g. Punto de fusión 265-270°C.

1 Ejemplo 13:

Clorhidrato de 9,10-dimetoxi-4-sec.-butilamino-6,7-dihidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona.

5 Una solución de 9,10-dimetoxi-6,7-dihidro-4-cloro-2H-pirimido-(6,1-a)-isoquinoleín-2-ona (2,5 g), sec.-butilamina (10 ml) y dimetilformamida (2 ml) es calentada a reflujo durante 5 horas. El disolvente y la amina en ex-  
10 ceso son separados por destilación a presión reducida. El residuo es tratado con agua, precipitando una sustancia sólida de color blanco, que es separada por filtración. El precipitado es cristalizado en una mezcla de cloruro de metileno y éter. Rendimiento 2,10 g. Los cristales son disueltos en clorometano y tratados con una solución eté-  
15 rea de ácido clorhídrico. El clorhidrato es cristalizado en una mezcla de etanol y éter. Punto de fusión 218-225°C.

Ejemplo 14:

20 9,10-dimetoxi-4-(2,6-dimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona.

25 Una solución de 9,10-dimetoxi-4-cloro-6,7-dihidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleína(2,5 g) y 2,6-dimetilanilina (5,0 ml) en butanol (20,0 ml) es calentada a reflujo durante 10 horas. El disolvente es evaporado a presión re-  
30 ducida, quedando una masa gomosa, que es cromatografiada utilizando benceno/acetato de etilo como agente eluyente sobre gel de sílice para formar la sustancia deseada. El compuesto es cristalizado en metanol.

1

Rendimiento 2,0 g. Punto de fusión 297-299°C.

Ejemplo 15:

5

9,10-dimetoxi-4-(2,4-dimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-  
-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona.

Se repite el Ejemplo 14, pero utilizando 2,4-dimetilanilina en lugar de 2,6-dimetilanilina. Rendimiento 75%. Punto de fusión 239-241°C.

10

Ejemplo 16:

Clorhidrato de 9,10-dimetoxi-4-(2-cloroanilino)-6,7-dihidro-2H-  
pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona monohidratado.

15

Se repite el Ejemplo 14, pero empleando 2-cloroanilina en lugar de 2,6-dimetilanilina. El clorhidrato es preparado tal como se describe en el Ejemplo 9. Rendimiento 70%. Punto de fusión 182-186°C.

20

Ejemplo 17:

Clorhidrato de 9,10-dimetoxi-4-(2,4,6-trimetilanilino)-  
-6,7-dihidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona dihidratado.

25

Se repite el Ejemplo 14, pero empleando 2,4,6-trimetilanilina en lugar de 2,6-dimetilanilina. El clorhidrato es preparado tal como se describe en el Ejemplo 12. Rendimiento 70%. Punto de fusión 167-169°C.

30

1 Ejemplo 18:

9,10-dimetoxi-4-(2,4-dicloroanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona.

5 Una mezcla de 2,4 g de 6,7-dimetoxi-1-carbamoilmetilen-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y 2,7 g de  $\alpha, \alpha$ -dicloro-2,4-diclorofenilisocianato en benceno es agitada durante 6 horas a 0-10°C. La mezcla de reacción es tratada con lejía de sosa 2N fría y es extraída con acetato de etilo. El extracto es lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado por evaporación para formar un residuo. El residuo es purificado sobre una columna de gel de sílice, utilizando cloroformo como agente eluyente, obteniéndose el producto deseado. Rendimiento 2,0 g.

10

15 Punto de fusión 274-276°C.

15 Ejemplo 19:

20 9,10-dimetoxi-3-metil-4-mesitilimino-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona.

25 Una mezcla de 9,10-dimetoxi-3-metil-2-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-4-tiona (0,1 g) y yoduro de metilo (2 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) es calentada a reflujo durante 2 horas. La sustancia sólida es separada por filtración y a continuación calentada a 100-110°C durante 3 horas con 2,4,6-trimetilanilina (0,4 g). La trimetilanilina en exceso es eliminada por tratamiento de la mezcla de reacción con éter de petróleo. El residuo es sometido a tratamiento y proporciona el compuesto deseado.

30

1 do, que es recristalizado en acetato de etilo/éter de petróleo. Rendimiento: 80 mg.

Punto de fusión: 151-152°C.

5 El compuesto deseado puede ser obtenido también por reacción directa de 9,10-dimetoxi-3-metil-2-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-4-tiona con 2,4,6-trimetilanilina.

Ejemplo 20:

10 9,10-dimetoxi-3-metil-4-n-butilimino-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona.

15 Análogamente al Ejemplo 19 se prepara el compuesto deseado a partir de 9,10-dimetoxi-3-metil-2-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-4-tiona y n-butilamina. Rendimiento: 100%. Punto de fusión: 120-121°C.

Ejemplo 21:

20 Procedimiento general para la preparación de los compuestos de la fórmula I a partir de compuestos de las fórmulas Ia y Ib.

25 El compuesto de la fórmula Ia o Ib, en donde R<sup>3</sup> significa preferiblemente arilo, es hecho reaccionar, en presencia de una base o de un captador de ácidos o de una sal, con un halogenuro de la fórmula general R<sup>2</sup>X / R<sup>6</sup>X. En este caso el halogenuro puede ser utilizado en cantidades equimoleculares o también en exceso. La reacción se puede llevar a cabo también preferiblemente en presencia de un

1 disolvente arriba descrito. La mezcla de reacción puede  
ser calentada a la temperatura de reflujo durante 2-50 ho-  
ras. El disolvente es evaporado bajo presión reducida. El  
residuo es tratado con agua y extraído con un disolvente  
orgánico. El extracto es secado sobre sulfato de sodio  
5 anhidro y el producto filtrado es concentrado por evapora-  
ción hasta sequedad. El residuo es purificado por cromato-  
grafía y/o es recristalizado para formar el compuesto de-  
seado, que eventualmente es transformado en su sal.

10 Ejemplo 22:

a) 9,10-dimetoxi-3-metil-4-mesitilimino-3,4,6,7-tetrahidro-  
-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona, su clorhidrato y  
metilyoduro y

15 b) 9,10-dimetoxi-4-(N-metil-2,4,6-trimetilanilino)-6,7-di-  
hidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona y su clorhidrato

Una suspensión de 9,10-dimetoxi-4-(2,4,6-trimetila-  
nilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona  
20 (3,0 g), carbonato de potasio anhidro (15,0 g) y yoduro de  
metilo (45,0 ml) es calentada a reflujo durante 15 horas.  
La mezcla de reacción es enfriada y filtrada. El producto  
filtrado es concentrado en vacío, obteniéndose un residuo.  
Las bases a) 2,3 g, punto de fusión 151-152°C y b) 0,15 g  
25 punto de fusión 175-176°C son obtenidas por cromatografía  
del residuo en presencia de gel de sílice con benceno/clo-  
roformo (1:1) como agente de elución. Una elución adicional  
de la columna de cromatografía con cloroformo proporciona  
el metilyoduro de la base a (0,35 g, punto de fusión: 221-

1 -222°C).

Los clorhidratos son preparados a partir de las bases según el método del Ejemplo 13. Se cristaliza en diclorometano/éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) o en diclorometano/acetato de etilo o en etanol/dietiléter.

5 Punto de fusión del clorhidrato a: 198-200°C, y del clorhidrato b : 189-191°C.

Ejemplo 23:

- 10 a) 9,10-dimetoxi-4-(N-isopropil-2,4,6-trimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona y  
b) 9,10-dimetoxi-3-isopropil-4-mesitilimino-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona.

15 9,10-dimetoxi-4-(2,4,6-trimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona (5,85 g) y dimetilformamida (30 ml) son agregadas a hidruro de sodio exento de aceite (1,5 g). La mezcla es calentada a 110°C durante 5 minutos y luego es enfriada a la temperatura ambiente. A  
20 ello se añade yoduro de isopropilo (2,55 g) y el conjunto es calentado a 110°C durante 40 horas. Tras enfriamiento la mezcla de reacción es mezclada con metanol y el disolvente es evaporado en vacío. El residuo es extraído con cloroformo, el extracto en cloroformo es lavado con agua, secado  
25 sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrado por evaporación hasta sequedad. El residuo es cromatografiado y proporciona las deseadas bases a) punto de fusión 182-183°C, y b) punto de fusión 178 - 179°C.

30

24117.

1 Ejemplo 24:

a) 9,10-dimetoxi-4-(N-etil-2,4,6-trimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona y

5 b) 9,10-dimetoxi-3-etil-4-mesitilimino-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona.

Modo de procedimiento 1:

Se repite el Ejemplo 17, pero empleándose etilyoduro en lugar de metilyoduro.

10 Modo de procedimiento 2:

Se agregan 9,10-dimetoxi-4-(2,4,6-trimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona (0,5 g) y fluoruro de potasio (0,5 g) a dimetilformamida (10 ml). La mezcla es calentada a 10°C durante 1 hora y luego es  
15 enfriada. A esto se añade yoduro de etilo (0,2 g) y el conjunto es calentado a 100°C durante 40 horas. El disolvente es eliminado en vacío y el residuo es tratado análogamente al Ejemplo 18.

Los modos de procedimiento 1 y 2 proporcionan los  
20 dos isómeros en diferentes proporciones cuantitativas. Base libre a) punto de fusión 164-165°C, y base libre b) punto de fusión 142 - 143°C.

25 Ejemplo 25

9,10-dimetoxi-3-acetil-4-mesitilimino-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona y 9,10-dimetoxi-4-(N-acetil-2,4,6-trimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido  
30 (6,1-a)isoquinoleín-2-ona.

1 A una solución enfriada con hielo de 9,10-dimetoxi-  
-4-(2,4,6-trimetilanilino)-6,7-dihidro-2H-pirimido(6,1-a)-  
isoquinoleín-2-ona (1,6 g) en cloroformo (40,0 ml) se añá-  
de primeramente trietilamina (1,2 ml) y luego gota a gota  
5 una solución de cloruro de acetilo (0,64 ml) en cloroformo  
(10,0 ml). La mezcla es agitada durante 2 horas. La solución  
en cloroformo es lavada primero con agua, luego con solu-  
ción de carbonato de sodio y nuevamente con agua, y luego  
es secada sobre sulfato de sodio anhidro. La solución es  
10 filtrada y concentrada por evaporación en vacío hasta se-  
quedad. El residuo es triturado con dietiléter, con el fin  
de obtener el compuesto deseado en forma sólida.  
Rendimiento: 1,6 g; punto de fusión 210-212°C (diclorometá  
no/éter de petróleo, punto de ebullición 60-80°C).

15

20

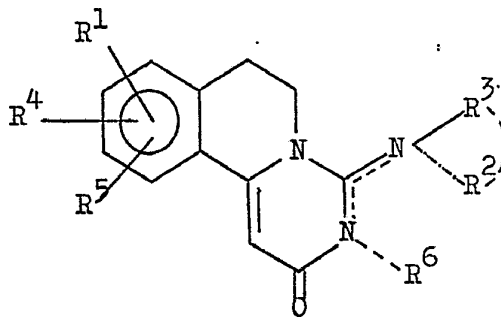
25

30

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

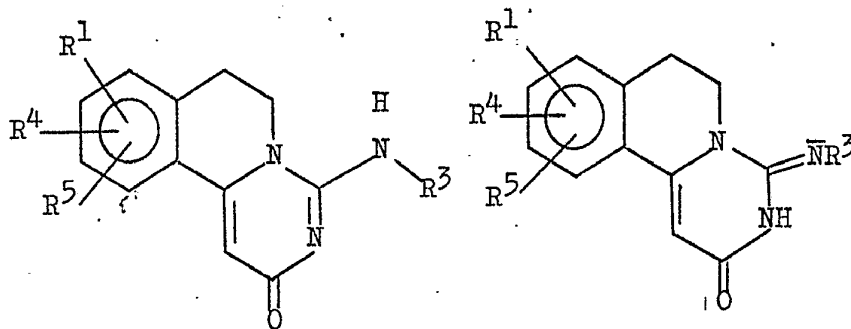
1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de pirimido(6,1-a)isoquinoleín-2-ona de la fórmula I



I

en que  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, dialcilo-fosfinilalcoxi, aciloxi o halógeno, pudiendo dos grupos contiguos significar conjuntamente un grupo metilendioxi o etilendioxi, y  $R^2$  y  $R^3$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alcoholamino, dialcoholamino, arilamino, alcoholo, amino o alcoholo sustituido con un anillo carbonado de 5 ó 6 miembros, que contiene hasta 3 heteroátomos del grupo de N, O ó S, cicloalcoholo, hidroxialcoholo, alcoxi-

cohilo, dialcoxialcohilo, haloalcohilo, dialcoholaminoalcohilo, aralcohilo, acilo y arilo, eventualmente sustituido, habiéndose de entender por arilo, en cada caso, un radical hidrocarbonado aromático con hasta 10 átomos de carbono, y  $R^2$  significa un par de electrones, caso de que  $R^6$  signifique uno de los radicales abajo indicados, y  $R^2$  y  $R^3$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, pueden significar una parte de un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido, que puede contener otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, y  $R^6$  representa hidrógeno, alcohol, cicloalcohol, hidroxialcohol, alcoxialcohol, dialcoxialcohol, haloalcohol, dialcoholaminoalcohol, aralcohol, alcohol sustituido con radicales heterocíclicos, dialcoholfosfinilalcohol, acilo y arilo eventualmente sustituido, así como un par de electrones, caso de que  $R^2$  signifique uno de los radicales arriba indicados, y sus sales de ácidos y sales de amonio cuaternario, caracterizado dicho procedimiento porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula Ia ó Ib



Ia

Ib

en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados arriba  
indicados, con un compuesto de la fórmula  $R^2X$  ó  $R^6X$ , en  
la que  $R^2$  ó  $R^6$  significan alcoholó, cicloalcoholó, alcoholó  
lo sustituido, alcoholó heterocíclico, aralcoholó, arilo  
o acilo, y X significa halógeno.

2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERI  
VADOS DE PIRIMIDO(6,1-a)ISOQUINOLEIN-2-ONA".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an  
tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de CINCUENTA y UNA hojas es  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13. NOV 1978

P.A.

~~Fernando de Elizaburu~~  
Por Poder.