



C (45) Patentti myönnetty  
Toteennäytetty 19.11.1989

(51) Kv.lk.<sup>4</sup>/Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 471/04  
// (C 07 D 471/04, 221:00, 239:00)

**SUOMI-FINLAND**

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning 844406  
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 09.11.84  
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag 09.11.84  
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 24.05.85  
(44) Nähtäväksiapanon ja kuuljulkaisun pvm. -  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.09.88  
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan  
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 23.11.83  
06.03.84, 12.10.84 Iso-Britannia-Storbritan-  
nien(GB) 8331228, 8405776, 8425791  
Toteennäytetty-Styrkt

(71) Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., No. 3, 4-chome, Doshomachi,  
Higashi-ku, Osaka, Japani-Japan(JP)

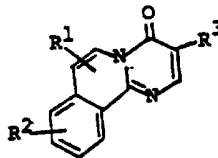
(72) Ikuo Ueda, Toyonaka, Youichi Shiokawa, Ibaraki,  
Takashi Manabe, Kawanishi, Japani-Japan(JP)

(74) Leitzinger Oy

(54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 4-okso-4H-pyrimido-  
/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylihappojohdannaisia - Förfarande för  
framställning av farmakologiskt värdefulla 4-oxo-4H-pyrimido/2,1-a/-  
isokinolin-3-karboxylsydraderivat

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena ovat 4-okso-pyrimido(2,1-a)isokinoliini johdokset, joiden  
kaava on



I

jossa R<sup>1</sup> on vety, halogeeni tai alempi alkyyli,

R<sup>2</sup> on amino, nitro tai asyylimino ja

R<sup>3</sup> on karboksi tai suojattu karboksi

ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat sekä näiden yh-  
disteiden valmistusmenetelmät.

Näillä yhdisteillä on voimakas anti-allergeeninen aktiivisuus ja  
niitä voidaan sen vuoksi käyttää allergeenisiin tauteihin liitty-  
vien oireiden hoidossa.

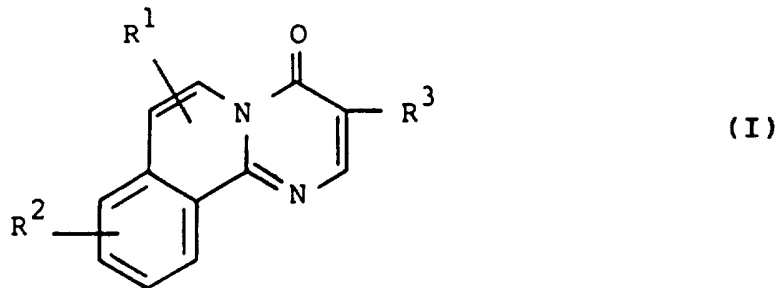
## (57) Sammandrag

Uppfinningen avser 4-oxo-pyrimido(2,1-a)isokinolinderivater med formeln I  
där  $R^1$  är väte, halogen eller lägre alkyl,  
 $R^2$  är amino, nitro eller acylamino och  
 $R^3$  är karboxi eller skyddad karboxi  
och deras farmaceutiskt godtagbara salter samt förfaranden för  
framställning av dessa föreningar.

Dessa föreningar har en kraftig antiallergenisk aktivitet och  
kan därför användas vid vård av symptom på allergeniska sjuk-  
domar.

Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinoliini-3-karboksylihappojohdannaisia -  
Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla  
4-oxo-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboxylsydraderivat

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinoliini-3-karboksylihappojohdannaisia, joiden kaava I on



jossa

$R^1$  on vety, halogeeni tai alempi alkyyli,

$R^2$  on amino, nitro tai asyyliamino, joka tarkoittaa alempaa alkanoyyliaminoa, hydroksi(alempaa)alkanoyyliaminoa, alempaa alkanoyylioksi(alempaa)alkanoyyliaminoa, pyridiinokarbonyyliamino(alempaa)alkanoyyliaminoa, korkeampaa alkanoyyliaminoa, alempaa sykloalkyylikarbonyyliaminoa, alempaa alkoksikarbonyyliaminoa, alempaa alkoksalyyliaminoa, alempaa alkaani-sulfonyyliaminoa tai fenyylikarbamoyyliä ja

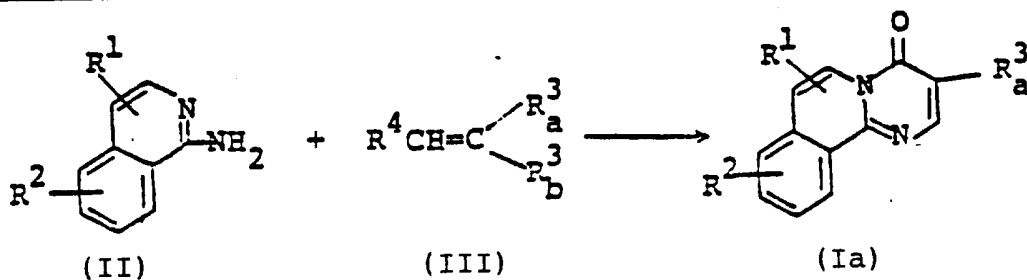
$R^3$  on karboksi tai suojattu karboksi, joka tarkoittaa alempaa alkoksikarbonyyliä, pyridiinikarbonyyliamino(alempaa)alkoksikarbonyyliä, N-tetratsolylikarbamoyyliä tai N-[2-(4-difenyyli-metyylipiperatsin-1-yyli)-etyyli]karbamoyyliä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Pyrimidoisokinoliinijohdosten (I) farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voivat olla suolat epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen kanssa (esim. natriumsuola, kaliumsuola, etanoliamiinisuo-la,

tris(hydroksimetyyli)metyyliammoniumsuola jne.) ja happoadditio-  
suola (esim. hydrokloridia jne.).

Tämän keksinnön mukaisesti voidaan uudet pyrimidoisokinoliini-  
johdokset (I) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat  
valmistaa esim. seuraavilla menetelmillä.

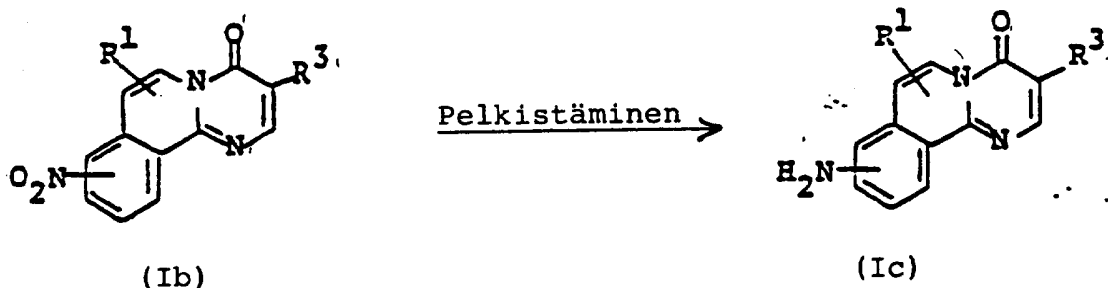
Menetelmä 1 :



tai sen suola

tai sen suola

Menetelmä 2:



tai sen suola

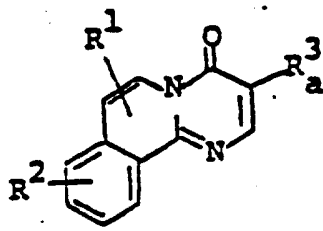
tai sen suola

Menetelmä 3:



tai sen reaktiivinen johdos  
aminoryhmässä tai sen suola

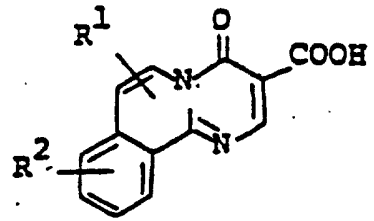
tai sen suola

Menetelmä 4:

(Ia)

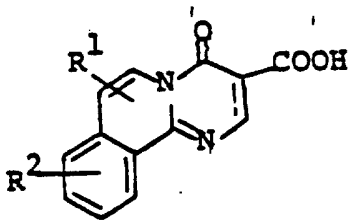
tai sen suola

Karboksiryhmän  
suojaryhmän pois-  
taminen



(Ie)

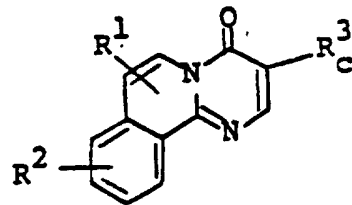
tai sen suola

Menetelmä 5:

(Ie)

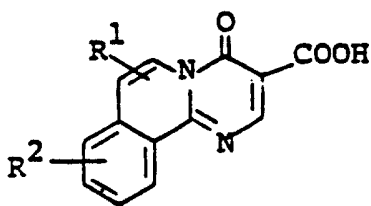
tai sen reaktiivinen  
johdos karboksiryhmässä  
tai sen suola

Amidointi



(If)

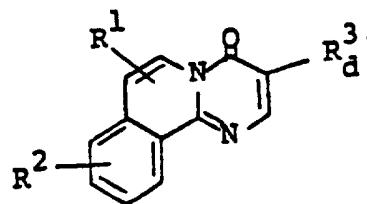
tai sen suola

Menetelmä 6:

(Ie)

tai sen reaktiivinen  
johdos karboksityhmässä  
tai sen suola

Esteriöinti



(Ig)

tai sen suola

jossa  $R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$  tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,  
 $R_a^2$  on asyyliamino,  
 $R_a^3$  ja  $R_b^3$  ovat kumpikin suojattu karboksi,

$R^3_C$  on amidoitu karboksi,  
 $R^3_d$  on esteröity karboksi ja  
 $R^4$  on alkoksi.

Lähtöyhdiste (II) tai sen suola on uusi yhdiste ja se voidaan valmistaa esimerkiksi jäljempänä esitetyllä tavalla ja sen kanssa samankaltaisella tavalla.

Seuraavassa on annettu yksityiskohtaisemmin sopivia esimerkkejä eri määritelmistä, joita tässä julkaisussa on edellä käytetty ja joita tullaan jäljempänä käyttämään.

Nimitys "alempi" tarkoittaa 1-6 hiiliatomia, ellei toisin olla mainittu.

Nimitys "korkeampi" tarkoittaa yli 6 hiiliatomia, parhaiten 7-20 hiiliatomia.

"Halogeeni" voi olla fluori, kloori, bromi ja jodi.

Sopiva "alempi alkyyli" voi olla metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, t-butyyli, pentyyli, heksyyli ja vastaava.

Sopiva "asyyliosa" nimityksessä "asyyliamino" voi olla orgaanisen hapon kuten orgaanisen karboksyylihapon, orgaanisen sulfonihapon, orgaanisen hiilihapon ja vastaan tähde.

Sopiva "asyyli" voi olla alkanoyyli kuten alempi alkanoyyli (esim. formyyl, asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli, 3,3-dimetyylibutyryyli, valeryyli, isovaleryyli, pivaloyyli) tai korkeampi alkanoyyli (esim. heptanoyyli, 2,3-dimetyylipentamoyyli, laurooyli, myristoyyli, palmitoyyli, stearoyyli), alempi sykloalkyyli-karbonyyli, jossa on 4-8 hiiliatomia (esim. syklopentyyli-karbonyyli, sykloheksyylikarbonyyli, sykloheptyynikarbonyyli), alempi alkoksikarbonyyli (esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli), alempi alkoksalyyli, jossa on 3-9

hiiliatomia (esim. metoksalyyli, etoksalyyli, propoksalyyli), alempi alkeenisulfonyyli (esim. mesyyli, etaanisulfonyyli, propaanisulfonyyli), aryylikarbamoyyli (esim. fenyylikarbamoyyli, tolyylikarbamoyyli) ja vastaava.

Edellä esitetyssä asyyliissä voi olla valinnaisesti yksi tai useampi substituentti, kuten hydroksi, asyylioksi (esim. alempi alkanoylioksi), heterosyklinen karboksamido (esim. nikotiiniamido), ja vastaava.

Sopiva "suojattu karboksi" voi olla esteröity karboksi ja amidoitu karboksi, jolloin sopiva "esteröity karboksi" voi olla alempi alkoksikarbonyyli, jossa voi olla heterosyklinen karboksamido (esim. nikotiiniamido) kuten metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, isobutoksikarbonyyli, t-butoksikarbonyyli, pentyylioksikarbonyyli, heksyylioksikarbonyyli, 2-nikotiiniamidoetoksikarbonyyli ja vastaava.

Sopiva "amidoitu karboksi" voi olla karbamoyyli, jossa voi olla sopiva substituentti (substituentteja) typpiatomissa, jolloin tämä substituentti (substituentit) voi olla heterosyklinen ryhmä, heterosyklinen (alempi) alkyyliryhmä ja vastaava.

Edellä mainittu "heterosyklinen" nimityksissä "heterosyklinen karboksamido", "heterosyklinen ryhmä" ja "heterosyklinen (alempi) alkyyliryhmä" on yksityiskohtaisemmin tyydytetty tai tyydyttämätön, monosyklinen tai polysyklinen heterosyklinen ryhmä, jossa on vähintään yksi heteroatomi kuten happi-, rikki-, typpiatomi ja vastaava. Erityisen hyvänä pidetty "heterosyklinen" voi olla heterosyklinen ryhmä kuten tyydyttämätön 3-8-jäseninen, parhaiten 5 tai 6-jäseninen heteromonosyklinen ryhmä, jossa on 1-4 typpiatomia, esim. pyrrolyyli, pyrrolinyyli, pyrrolidinyyli, piperatsinyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, pyridyyli ja sen N-oksidi, dihydropyridyyli, pyrimidyyli, pyratsinyyli, pyridatsinyyli, triatsolyyli (esim. 4H-1,2,4-triatsolyyli, 1H-1,2,3-triatsolyyli, 2H-1,2,3-triatsolyyli, jne.), tetratsolyyli (esim. 1H-tetratsolyyli, 2H-tetratsolyyli jne.) tai vastaava.

Edellä mainitussa "heterosyklisessä" voi olla valinnaisesti yksi tai useampi substituentti kuten ar(alempi)alkyyli (esim. difenyyylimetyyli, bentsyyli, jne.).

Hyvänä pidetty "amidoitu karboksi" voi olla N-tetratsolyylikarbamoyyli (esim. N-1H-tetratsolylikarbamoyyli, N-2H-tetratsolylikarbamoyyli), 4-ar(alempi)alkyyli-piperatsin-1-yyli(alempi)alkyylikarbamoyyli /esim. N-(4-difenyyylimetyyli-piperatsin-difenyyli-metyyli-piperatsin-1-yyli)etyylikarbamoyyli, jne.).

Sopiva "alkoksi" voi olla alempi tai korkeampi alkoksi kuten propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, t-butoksi, pentyylioksi, heksyylioksi ja vastaava.

Seuraavassa on selitetty yksityiskohtaisemmin edellä esitettyjä menetelmiä.

#### Menetelmä 1:

Kohdeyhdiste (Ia) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (II) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (III) kanssa.

Yhdisteen (II) suola on happoadditiosuola (esim. hydrokloridi, sylfaatti jne.).

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon kuten N,N-dimetyyli-formamidissa, propanolissa, isobutyylialkoholissa, difenyylietterissä, toluenissa, ksyleenissa ja vastaavassa kuumentaen.

#### Menetelmä 2:

Yhdiste (Ic) tai sen suola voidaan valmistaa pelkistämällä yhdiste (Ib) tai sen suola.

Pelkistäminen suoritetaan tavanomaiseen tapaan kuten pelkistämällä pelkistysaineen avulla (esim. raudan ja ammoniumkloridin yhdistelmä, jne.), pelkistämällä katalyyttisesti ja vastaavasti.



Pelkistäminen suoritetaan tavallisesti liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten vedessä, etanolissa, propanolissa, isobutyylialkoholissa, N,N-dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa, kloroformissa ja vastaavassa, lämpötilan välillä jäädyttäminen - kuumentaminen.

### Menetelmä 3:

Yhdiste (Id) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (Ic) tai sen reaktiivinen aminojohdos tai sen suola reagoimaan asylointiaineen kanssa.

Sopiva reaktiivinen yhdisteen (Ic) aminojohdos voi olla Schiffin emästyyppinen imino tai sen tautomeerinen enamiinityyppinen isomeeri, joka on muodostettu saattamalla yhdiste (Ic) reagoimaan karbonyyliyhdisteen, kuten aldehydin, ketonin tai vastaavan kanssa; silyylijohto, joka on muodostettu saattamalla yhdiste (Ic) reagoimaan silyyliyhdisteen kuten bis(trimetyylisilyyli)asetamidin, trimetyylisilyyliasetamidin tai vastaavan kanssa; johdos, joka on muodostettu saattamalla yhdiste (Ic) reagoimaan fosforitrikloridin tai fosgeenin kanssa ja vastaava.

Tässä reaktiossa käytettävä asylointiaine voi olla orgaaninen happo (esim.  $R_b^2$  OH (IV), jossa  $R_b^2$  on asyyli) tai sen reaktiivinen johdos.

Yhdisteen (IV) sopiva reaktiivinen johdos voi olla tavanomainen kuten happohalogenidin (esim. happokloridi, happobromidi jne.), happoatsiidi, happoanhydridi, aktivoitu amidi, aktivoitu esteri, isosyanaatti ja vastaava.

Kun vapaata happoa käytetään asylointiaineena asylointireaktio voidaan parhaiten suorittaa tavanomaisen kondensointiaineen läsnäollessa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten N,N-dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, tetrahydrofuraanissa, dikloorimetaanissa, kloroformissa, pyridiinissä tai niiden seoksessa.

Reaktio voidaan myös suorittaa parhaiten kun mukana on orgaanista tai epäorgaanista emästä kuten alkalimetallia (esim. natrium), maa-alkalimetallia (esim. kalsium), alkali- tai maa-alkalimetallihydridiä (esim. natriumhydridi, kalsiumhydridi jne.), alkali- tai maa-alkalimetallihydroksidiä (esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kalsiumhydroksidi jne.), alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaattia tai -bikarbonaattia (esim. natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumbikarbonaatti), alkali- tai maa-alkalimetallialkoksidia (esim. natriummetoksidi, litiummetoksidi, magnesiummetoksidi), trialkyyliamiinia (esim. trietyyliamiini), pyridiiniä, bisyklodiatsayhdistettä (esim. 1,5-diatsabisyklo/3,4,0/noneneä-5, 1,5-diatsabisyklo/5,4,0/undekeeniä-5, jne.) ja vastaavaa.

Reaktio voidaan parhaiten suorittaa lämpötilan välillä jäädyttäminen - ympäristön lämpötila.

#### Menetelmä 4:

Yhdiste (Ie) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä (Ia) tai sen suolasta karboksiryhmän suojaryhmä.

Tämän menetelmän poistamisreaktiossa voidaan käyttää hydrolyysiä, pelkistämistä ja vastaavaa.

Hydrolyysi suoritetaan parhaiten epäorgaanisen tai orgaanisen happon läsnäollessa (esim. suolahappo, rikkihappo, etikkahappo, trifluorietikkahappo jne.) tai epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen läsnäollessa (esim. natriumhydroksidi jne.).

Tämän menetelmän reaktio suoritetaan tavallisesti liuotuksessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, propanolissa, etikkahapossa ja vastaavassa, lämpötila välillä jäädytys - kuumennus.

Kun lähtöyhdisteessä (Ia) on asyylioksilla substituoitu asyyliamiino  $R^2$ , tämän asyylioksin asyyliiryhmä voi joskus poistua muuttuen vedyksi samalla kun tässä reaktiossa poistuu karboksiryhmän suo-

jaryhmä. Myös tämä tapaus sisältyy tämän keksinnön piiriin.

#### Menetelmä 5:

Yhdiste (If) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (Ie) tai sen reaktiivinen johdos karboksyyli-ryhmässä tai sen suola amidointiaineen kanssa.

Amidointiaine voi olla amiini (so.  $R_e^3 NH_2$  (V), jossa  $R_e^3$  on sopiva substituentti (substituentteja) kuten heterosyklinen ryhmä, ar (alempi)alkyyli-heterosyklinen(alempi)alkyyli) ja sen reaktiivinen johdos tai sen suola.

Sopiva yhdisteen (Ie) reaktiivinen johdos voi olla happohalogenidi, happoanhydridi, aktivoitu esteri ja vastaava.

Yhdisteen (V) sopiva reaktiivinen johdos voi olla sama kuin mitä on mainittu yhdisteen (Ic) yhteydessä.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten N,N-dimetyyli-formamidissa, dimetyylisulfoksidissa, pyridiinissä, dikloorimetaanissa ja vastaavassa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan lämpötilan välillä jäähdytys - kuumennus.

Tämä reaktio suoritetaan parhaiten kondensointiaineen (esim. 1,1-karbonyylidi-imidatsolin jne.) läsnäollessa.

#### Menetelmä 6:

Yhdiste (Ig) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (Ie) tai sen reaktiivinen karboksijohdos tai sen suola reagoimaan esteröintiaineen kanssa.

Esteröintiaine voi olla alkoholi (so.  $R_f^3 OH$  (VI), jossa  $R_f^3$  on sopiva substituentti (substituentteja) kuten alempi alkyyli, jossa

voi olla heterosyklinen karboksamido) tai sen reaktiivinen johdos tai sen suola.

Yhdisteen (Ie) sopiva reaktiivinen johdos voi olla happohalogenidi, happoanhydridi, aktivoitu esteri ja vastaava.

Yhdisteen (VI) sopiva reaktiivinen johdos voi olla vastaava halogenidi (esim. alkyylihalogenidi), diatsoyhdiste (esim. diatsoalkaani), sulfonaatti (alkyyli-sulfonaatti), sulfaatti tai suola alkalimetallin tai maa-alkalimetallin kanssa tai vastaava.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti liuotuksessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten N,N-dimetyyli-formamidissa, dimetyylisulfoksidissa, pyridiinissä, dikloorimetaanissa ja vastaavassa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilan välillä jäähdyttäminen - kuumentaminen.

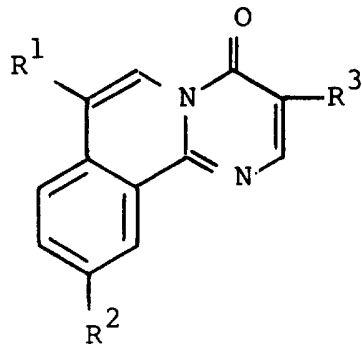
Menetelmissä 1 - 6 saadut yhdisteet voidaan tavanomaisilla tavoilla puhdistaa ja muuntaa halutuksi suolaksi.

Tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä (I) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävällä suolalla on voimakas antiallergeeninen aktiivisuus. Tämän keksinnön mukainen yhdiste on siten hyödyllinen hoidettaessa oireita, jotka liittyvät allergeneisiin tauteihin, joita ovat esim. allergeninen astma, allergeninen riniitti, urtikaaria, pollenoosi, allergeninen konjuktiviitti, atooppinen dermatiitti, haavainen koliitti, ravintoallergia (esim. maitoallergia), lintufanin tauti, sammastulehdus ja vastaava. Seuraavassa on annettu esimerkkinä eräiden tyyppillisten yhdisteiden (I) antiallergeeninen aktiivisuus.

Testi I /PCA (Passive Cutaneous Anaphylaxis) -reaktioon kohdistuva inhibiitiovaikutus/

(1) Testattu yhdiste

(a) Testattu yhdiste, jolla kaava:



Testattu yhdiste n:o	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1*	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-COOH
2**	-CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>	-COOH
3**	-CH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	-COOH
4**	-H	-NHCOCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-COOH
5**	-CH <sub>3</sub>	-NHCOCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-COOH

Testattu yhdiste n:o	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
6**	-CH <sub>3</sub>	-NHCOCH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
7**	-CH <sub>3</sub>	-NHCOCH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CONH-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>
8**	-CH <sub>3</sub>	-NHCOCH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCO-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N

\* FI 65246 esimerkin 16A mukainen yhdiste

\*\* keksinnön mukaan valmistettuja yhdisteitä

## (2) Koemenetelmä

### (a) Antiseerumin valmistaminen

Muna-albumiinin (2 mg) liuos B.pertussis-difteria-tetaanus sekarokotteessa (1 ml) sekoitettiin Freundin epätäydellisen apuaineen (1 ml) kanssa emulsioksi. Emulsio annettiin subkutaanisti yhtenä 1 ml:n annoksena jaettuna tasaisesti (0,25 ml) SD (Sprague-Dawley) kannan urosrottien, joiden ikä oli 8 viikkoa ja kunkin paino noin 300 g, neljään jalkapohjaan.

Kahdeksan päivän kuluttua immunisoinnista otettiin verinäytteet rottien reisivaltimosta ja annettiin seistä viisi tuntia jäissä jäähdyttäen. Eronnut supernatantti sentifugoitiin 4°C:ssa (10 000 kierrosta minuutissa x 1 tunti). Näin saatu antiseerumi säilytettiin -80°C:ssa ennen käyttöä.

### (b) PCA:han kohdistuva inhibiitiovaikutus

SD-kannan urosrottia, joiden ikä oli 8 viikkoa ja paino 250-300 g käytettiin PCA-reaktiossa edellä valmistetun homologisen reagiinisen antiseerumin kanssa. 32 kertaisesti laimennettua antiseerumia injisoitiin kullakin kertaa 0,1 ml intradermaalisesti rottien selän eri kohtiin, joista karva oli leikattu pois. PCA-reaktion synnyttämiseksi injisoitiin 48 tunnin kuluttua intravenöösisti 1 ml vesiliuosta, joka sisälsi 5 mg sekä muna-albumiinia että Evans blue-väriä. Testattava yhdiste annettiin eläimille intrafenöösisti 5 minuuttia ennen antigeenin antamista. Vertailuryhmälle annettiin väliteainetta. Jokainen annostusryhmä muodostui neljästä eläimestä. Tunnin kuluttua antigeenin antamisesta eläimet tapettiin ja sen jälkeen poistettiin iho. Ihon käännetyiltä puolelta määritettiin antiseerumin aiheuttamien väritäplien koko. Tulokset ilmoitettiin prosentuaallisina inhibiitioarvoina laskemalla kunkin täplän pisimmistä ja lyhimmistä halkaisijoista keskimääräiset arvot ja vertaamalla näitä vertailuryhmään.

### (3) Koetulokset

Koetulokset on annettu seuraavassa taulukossa.

Testattu yhdiste n:o	Annos (mg/kg)	Inhiboiva vaikutus (%)	ID <sub>50</sub> (mg/kg)
1	10	43,3	> 10
2	1	100	< 1
3	1	84,9	< 1
4	1	100	< 1
5	1	100	< 1
6	1	100	< 1
7	1	100	< 1
8	1	100	< 1

Koetuloksista ilmenee, että keksinnön mukaan valmistetut yhdisteet ovat huomattavasti tehokkaimpia kuin vertailuyhdiste, inhiboiva vaikutus on ainakin kaksi kertaa suurempi kuin vertailuyhdisteen, jonka annos on kymmenenkertainen.

Tämän keksinnön mukaan valmistettuja pyrimidoisokinoliini-johdoksia (I) voidaan käyttää aktiivisena antiallergeenisena aineena joko vapaassa muodossa tai famaseuttisesti hyväksyt-



tävänä suolana kuten suolana epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa, suolana epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen kanssa ja suolana aminohapon kanssa.

Lähtöyhdisteet, joita käytetään valmistettaessa tämän keksinnön mukaisia pyrimidoisokinoliinijohdoksia (I), voidaan valmistaa seuraavalla tavalla.

#### Valmistusesimerkki 1

(1) Kaliumnitraatin (10 g) sekoitettuun liuokseen väkevässä rikkihapossa (50 ml) lisättiin hitaasti 3,4-dihydro-4-metyyliisokinoliinin (12 g) liuos väkevässä rikkihapossa (50 ml) -20 - 10°C:ssa tunnin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 3 tuntia ja kuumennettiin 1,5 tuntia 60°C:ssa. Reaktioseos kaadettiin jäiden päälle ja säädettiin jäähdyttäen alkaliseen pH-arvoon 8:lla ammoniumhydroksidilla. Saatu ruskea kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 3,4-dihydro-4-metyyli-7-nitroisokinoliinia (14,63 g).

IR (Nujol): 1628, 1504, 1342, 772, 744  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,33 (3H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 3,02 (1H, m),  
3,80 (2H, m), 7,46 (1H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ),  
8,17 (1H, d,  $J=2,8\text{Hz}$ ), 8,29 (1H, dd,  $J=8,8$   
ja  $2,8\text{Hz}$ ), 8,46 (1H, s).

Massa: 190 ( $M^+$ ) 143, 115

(2) 3,4-dihydro-4-metyyli-7-nitroisokinoliinin (14,63 g) ja palladiummustan (4 g) seosta dekahydronaftaleenissa (170 ml) refluksoitiin 6 tuntia sekoittaen. Reaktioseoksen annettiin seistä yön yli ympäristön lämpötilassa ja sen jälkeen suodatettiin. Suodattimella oleva jäännös pestiin kloroformilla. Suodos uutettiin 2N

noin 2,5-250 mg/päivä annettaessa lihaksen sisäisenä tai intravenöösinä ruiskeena, noin 10-1000 mg/päivä annettaessa subkutaanina injektiona ja noin 120 mg - 20000 mg/päivä annettaessa rektaalista tietä. Edellä mainittu päivän kokonaismäärä voidaan antaa potilaalle jaettuna 6-12 tunnin välein. Käsillä olevan aktiivisen ainesosan suositeltu yksittäisannos voi olla esimerkiksi noin 10-500 mg tablettia tai kapselia kohti, noin 1,25-250 mg lääkepullosta tai ampullia kohti tai noin 60-500 mg lääkepuikkoa kohti jne. Ulkonaisessa käytössä voidaan farmaseuttisena muotona antaa esim. noin 1-10 % voidetta, liuosta tai emulsiota jne.

Lähtöyhdisteet, joita käytetään valmistettaessa tämän keksinnön mukaisia pyrimidoisokinoliinijohdoksia (I), voidaan valmistaa seuraavalla tavalla.

#### Valmistusesimerkki 1

(1) Kaliumnitraatin (10 g) sekoitettuun liuokseen väkevässä rikkihapossa (50 ml) lisättiin hitaasti 3,4-dihydro-4-metyyli-isokinoliinin (12 g) liuos väkevässä rikkihapossa (50 ml)  $-20 - -10^{\circ}\text{C}$ :ssa tunnin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 3 tuntia ja kuumennettiin 1,5 tuntia  $60^{\circ}\text{C}$ :ssa. Reaktioseos kaadettiin jäiden päälle ja säädettiin jäähdyttäen alkaliiseen pH-arvoon 28 %:lla ammoniumhydroksidilla. Saatua ruskeaa kiinteää aine erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin työhjiössä, jolloin saatiin 3,4-dihydro-4-metyyli-7-nitroisokinoliinia (14,63 g).

IR (Nujol) : 1628, 1504, 1342, 772, 744  $\text{cm}^{-1}$

NMR / $\text{CDCl}_3, \delta$  ) : 1,33 (3H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 3,02 (1H,m), 3,80 (2H,m)  
7,46 (1H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 8,17 (1H, d,  $J=2,8\text{Hz}$ ),  
8,29 (1H, dd,  $J=8,8$  ja  $2,8\text{Hz}$ ), 8,46 (1H, s).

Massa: 190 ( $\text{M}^+$ ) 143, 115

(2) 3,4-dihydro-4-metyyli-7-nitroisokinoliinin (14,63 g) ja palladiummustan (4 g) seosta dekahydronaftaleenissa (170 ml) refluksoitiin 6 tuntia sekoittaen. Reaktioseoksen annettiin seistä yön yli ympäristön lämpötilassa ja sen jälkeen suodatettiin. Suodatimella oleva jäännös pestiin kloroformilla. Suodos uutettiin 2N

suolahapolla (3 , 70 ml). Yhdistettyyn vesikerrokseen lisättiin hitaasti ja samalla jäädyttäen kuivajää-asetonilla vesipitoista natriumhydroksidia. Vaaleanruskea kiinteä aine otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin. Raakatuote kromatografoitiin silikageelipylväässä käyttämällä eluointiaineena kloroformia, jolloin saatiin 4-metyyli-7-nitroisokinoliinia (6,06 g).

IR (Nujol) : 1620, 1460, 1340, 795  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,70 (3H, s), 8,13 (1H, d,  $J=9,6\text{Hz}$ ), 8,49 (1H, dd,  $J=9,6, 2,4\text{Hz}$ ), 8,59 (1H, s), 8,91 (1H, d,  $J=2,4\text{Hz}$ ), 9,32 (1H, s).

Massa : 188 ( $\text{M}^+$ ), 142, 115

(3) 4-metyyli-7-nitroisokinoliinin (400 mg) ja 30 % vetyperoksidin (0,65 ml) liuosta etikkahapossa (2 ml) refluksoitettiin 3,5 tuntia. Veden poistamisen jälkeen jäännöstä eetterissä (50 ml) sekoitettiin, jolloin saatiin keltaista jauhetta. Jauhe otettiin talteen, pestiin eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 4-metyyli-7-nitroisokinoliini N-oksidia (360 mg).

IR (Nujol) : 3060, 1602, 1524, 1461, 1344, 1179  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 2,60 (3H, s), 8,0-8,5 (3H, m), 8,88 (1H, s), 9,10 (1H, s).

Massa : 204 ( $\text{M}^+$ ).

(4) 4-metyyli-7-nitroisokinoliini N-oksidin (0,85 g) suspension pyridiinissä (20 ml) lisättiin jäissä jäädyttäen 3 kertaa 0,32 g tosyylidikloridia. Sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseos väkevöitiin tyhjiössä. Saatuun jäännökseen lisättiin ympäristön lämpötilassa etanoliamiinia (18 ml) ja seosta sekoitettiin 45 tuntia. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, jolloin puhdistamaton 1-amino-4-metyyli-7-nitroisokinoliini (0,51 g) saostui.

IR (Nujol) : 3460, 3310, 3360, 3100, 1612, 1329  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 2,34 (3H, s), 7,20 (2H, s), 7,90 (1H, s), 7,96 (1H, d,  $J=10,0\text{Hz}$ ), 8,39 (1H, dd,  $J=10,0$  ja  $2,0\text{Hz}$ ), 9,27 (1H, d,  $J=2,0\text{Hz}$ ).

Massa : 203 ( $\text{M}^+$ ).

Valmistusesimerkki 2

Seuraava yhdiste saatiin valmistusesimerkin 1(4) mukaisella menetelmällä.

1-Amino-7-nitroisokinoliini

IR (Nujol): 3460, 3320, 3090, 1500, 1325, 839  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 7,01(1H, d, J=6,0Hz), 7,37 (2H, brs), 7,85  
(1H, d, J=9,0Hz), 8,01(1H, d, J=6,0Hz), 8,31  
(1H, dd, J=9,0 ja 3,3Hz), 9,27(1H, d, J=2,2Hz)

Massa; 189 ( $M^+$ ), 143, 116

Valmistusesimerkki 3

Seuraava yhdiste saatiin valmistusesimerkin 1 (4) mukaisella menetelmällä.

1-Amino-5-nitroisokinoliini.

IR (Nujol): 3480, 3300, 3105, 1640, 1510, 1332, 790  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 7,27 (2H, s), 7,34 (1H, d, J=6Hz), 7,65 (1H, d,  
J=8,1Hz), 8,05 (1H, d, J=6,0Hz), 8,44 (1H, d,  
J=8,1Hz), 8,67 (1H, d, J=8,1Hz)

Massa: 189 ( $M^+$ ).

Valmistusesimerkki 4

Seuraava yhdiste saatiin valmistusesimerkin 1(4) mukaisella menetelmällä.

1-Amino-5-bromi-8-nitroisokinoliini.

IR(Nujol): 3475, 3310, 1643, 1597, 1095, 865, 840, 740  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 6,35 (2H, s), 7,33 (1H, d, J=6,0Hz), 7,87 (1H, d,  
J=8,0Hz), 8,19 (1H, d, J=8,0Hz), 8,21 (1H, d,  
J=6,0Hz)

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

Seuraavat esimerkit on annettu tämän keksinnön havainnollistamiseksi.

Esimerkki 1

1-amino-4-metyyli-7-nitroisokinoliinin (3,87 g), dietyylietoksimetyleenimalonaatin (4,53 g) ja N,N-dimetyyliformamidin (20 ml) seosta kuumennettiin sekoittaen 4 tuntia 120°C:ssa. Seokseen lisättiin lisää dietyylietoksimetyleenimalonaattia (1 g) ja sen jälkeen reaktioseosta refluksoitiin 18 tuntia ja jäähdytettiin sakan muodostamiseksi. Saadut kiteet erotettiin suodattamalla ja pestiin kylmällä etanolilla, jolloin saatiin etyyli 7-metyyli-10-nitro-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylaattia (4,21 g). IR(Nujol): 1730, 1480, 1336, 1134 cm<sup>-1</sup>  
 Massa: 327 (M<sup>+</sup>), 282, 255, 227

Esimerkki 2

Etyyli 7-metyyli-10-nitro-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylaatin (260 mg) suspensiota etikkahapon (6 ml) ja 36 % suolahapon (3 ml) seoksessa refluksoitiin 50 minuuttia. Seos jäähdytettiin 0°C:een, jolloin saatiin keltaista kiinteätä ainetta. Tämä otettiin talteen ja kuivattiin, jolloin saatiin 7-metyyli-10-nitro-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylihapoa (180 mg). Sp. 301 - 303°C. IR(Nujol): 1748, 1498, 1343 cm<sup>-1</sup>  
 Massa: 299 (M<sup>+</sup>), 255, 227

Esimerkki 3

Etyyli 7-metyyli-10-nitro-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylaatin (140 mg) ja rautajauheen (90 mg) sekoitettuun seokseen veden (0,5 ml) ja etanolin (13 ml) seoksessa lisättiin refluksoiden ammoniumkloridin (90 mg) liuos vedessä (0,5 ml). Refluksoitiin 1 tunti ja 50 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin ammoniumkloridia (28 mg) vedessä (0,5 ml) ja rautaa (50 mg) ja tämän jälkeen seosta sekoitettiin vielä 1 tunti. Reaktioseos suodatettiin ja jäännös pestiin suodattimella kuumalla etanolilla. Suodos väkevöitiin tyhjiössä ja käsiteltiin laimealla natriumveetykarbonaattiliuoksella, jolloin saatiin puhdistamatonta tuotetta. Kromatografoimalla silikageelillä ja käyttämällä kloroformi-metanolia saatiin puhdasta etyyli 10-amino-7-metyyli-4-okso-4H-

pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylaattia (100 mg).

Sp. 245 - 248°C (CHCl<sub>3</sub> - MeOH).

IR (Njol): 3440, 3350, 3230, 1698, 1678, 1480,  
1290, 1136 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,34 (3H, t, J=6,4Hz), 2,49 (3H, s), 4,32 (2H, q,  
J=6,4Hz), 6,05 (2H, s), 7,28 (1H, dd, J=8,2 ja  
2,2Hz), 7,72 (1H, d, J=8,2Hz), 8,04 (1H, d, J=2,2Hz),  
8,33 (1H, s), 8,78 (1H, s)

Massa: 297 (M<sup>+</sup>), 252, 225, 197, 157

#### Esimerkki 4

Etyyli 10-amino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylaatin (400 mg) suspensiota etikkahapon (6 ml) ja 36 % suolahapon (3 ml) seoksessa refluksottiin 55 minuuttia. Seos jäädytettiin ja laimennettiin vedellä. Saostunut kiinteä aine otettiin talteen ja liuotettiin 6 ml:aan 1N vesipitoista natriumhydroksidia. Liukenematon aines poistettiin saadusta liuoksesta suodattamalla. Saatu suodos jäädytettiin ja säädettiin 1N suolahapolla pH-arvoon 6 ja neutraloitiin etikkahapolla, jolloin saatiin 10-amino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyyliliappoa (270 mg). Sp. > 300°C.

IR (Nujol): 3455, 3340, 3200, 1726, 1613, 1456 cm<sup>-1</sup>

NMR (D<sub>2</sub>O-NaOH, δ): 1,62 (3H, s), 6,3-6,6 (3H, m), 7,10 (1H, s),  
8,07 (1H, s).

Massa: 269 (M<sup>+</sup>), 225, 197, 157

#### Esimerkki 5

2,3-dimetyylipentanoyylikloridia (1,4 g) lisättiin jäissä jäädyttäen etyyli 10-amino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylaatin (1,5 g) liuokseen pyridiinissä (110 ml). Sekoitettiin 2 tuntia ympäristön lämpötilassa minkä jälkeen reaktioseos väkevöitiin tyhjiössä. Jäännös kloroformissa (100 ml) pesitiin perättäin vedellä, kylmällä 1N suolahapolla ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin, minkä jälkeen jäännös kromatografoitiin silikageelipylväässä käyttämällä eluointiaineena kloroformia, jolloin saatiin etyyli 10-(2,3-dime-

tyylipentanoyyliamino)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/iso-kinoliini-3-karboksylaattia (1,94 g).

Sp. 216 - 218°C (CHCl<sub>3</sub> - EtOH).

IR (Nujol): 3250, 3100, 1755, 1742, 1653, 1490, 1122 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,7-2,5 (16H, m), 2,57 (3H, s), 4,43 (2H, q, J=7,2Hz), 7,79 (1H, d, J=8,2Hz), 8,00 (1H, s), 8,50 (1H, dd, J=8,2 ja 2,2Hz), 8,66 (1H, s), 8,90 (1H, d, J=2,2Hz), 8,97 (1H, s).

### Esimerkki 6

Etyyli 10-(2,3-dimetyylipentanoyyliamino)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylaatin (500 mg) ja 1N natriumhydroksidin (3,6 ml) seosta metanolissa (20 ml) sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 40 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä (30 ml) ja suodatettiin. Suodos tehtiin happameksi 1N suolahapolla ja saatu sakka otettiin talteen ja kuivattiin, jolloin saatiin 10-(2,3-dimetyylipentanoyyliamino)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylihappoa (320 mg).

IR (Nujol): 3320, 1743, 1690, 1515, 1500, 1433 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 0,7-2,4 (13H, m), 2,62 (3H, s), 8,02 (1H, d, J=8,4Hz), 8,26 (1H, dd, J=8,4 ja 2,4Hz), 8,59 (1H, s), 8,97 (1H, s), 9,38 (1H, d, J=2,4Hz), 10,37 (1H, s), 12,3-13,0 (1H, m).

Massa: 381 (M<sup>+</sup>), 337, 309, 269, 251, 197, 85

### Esimerkki 7

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 5 mukaisella menetelmällä. Etyyli 10-pivaloyyliamino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylaatti.

IR (Nujol): 3410, 3370, 1740, 1288, 1322, 800 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,42 (9H, s), 1,45 (3H, t, J=7,0Hz), 2,56 (3H, s), 4,44 (2H, q, J=7,0Hz), 7,79 (1H, d, J=9,0Hz), 8,00 (1H, leveä s), 8,48 (1H, dd, J=9,0 ja 2,2Hz), 8,65 (1H, s), 8,85 (1H, d, J=2,2Hz), 8,94 (1H, s).

Esimerkki 8

Etyyli 10-pivalolyyliamino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]-isokinoliini-3-karboksylaatin (400 mg) ja 1N natriumhydroksidin (3,1 ml) seosta vesipitoisessa metanolissa (19 ml) sekoitettiin 2 päivää ympäristön lämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin vesipitoista metanolia ja sen jälkeen kuumennettiin vesihauteella, kunnes sakka oli liuennut lähes kokonaan. Liuos suodatettiin ja suodos tehtiin happameksi 1N-suolahapolla. Saatu sakka otettiin talteen, pestiin peräkkäin vedellä ja metanolilla ja kuivattiin. Kiteyttämällä uudelleen N,N-dimetyyliformamidin ja veden seoksesta saatiin puhdasta 10-pivaloyliamino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]-isokinoliini-3-karboksylihappoa (0,31 g).

IR (Nujol): 3350, 1730, 1687, 1493, 1430, 1292, 853, 805 cm<sup>-1</sup>

Massa: 353 (M<sup>+</sup>), 309, 281, 251, 224, 197, 157, 57

Esimerkki 9

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 5 mukaisella menetelmällä, käyttämällä reagenssina sykloheksyylikarbonyylikloridia.

Etyyli 10-sykloheksyyli-karbonyyliamino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]-isokinoliini-3-karboksylaatti.

IR (Nujol): 3340, 1707, 1690, 1679, 1480, 797 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,1-2,8 (1H,m), 1,35 (3H,t,J=7Hz), 2,53 (3H,s), 4,33 (2H,q,J=7,4Hz), 7,87 (1H,d,J=8,8Hz), 8,18 (1H,dd,J=8,8 ja 2,0Hz), 8,51 (1H,s), 8,80 (1H,s), 9,21 (1H,d,J=2,0Hz), 10,30 (1H,s).

Esimerkki 10

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 5 mukaisella menetelmällä.

Etyyli 10-isobutyryyliamino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]-isokinoliini-3-karboksylaatti.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,17 (6H,d,J=6,6Hz), 1,32 (3H,t,J=7,2Hz), 2,3-2,9 (1H,m), 2,52 (3H,s), 4,30 (2H,q,J=7,2Hz), 7,87 (1H,d,J=8,2Hz), 8,21 (1H,dd,J=8,2 ja



2,2Hz), 8,49 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,18  
(1H, d, J=2,2Hz), 10,31 (1H, s).

### Esimerkki 11

10-(2,3-dimetyylipentanoyyliamino)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylihapon (257 mg) sekoitettuun suspensioon N,N-dimetyyliformamidissa (3,5 ml) lisättiin 1,1'-karbo-nyylidi-imidatsolia (142 mg) inertin kaasukehän alla ja sen jäl-keen kuumennettiin 100°C:ssa. Seokseen lisättiin 5-amino-1H-tet-ratsolia (75 mg), kuumennettiin 1 tunti samalla lämpötilassa ja jäädytettiin. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pes-tiin peräkkäin N,N'-dimetyyliformamidilla ja metanolilla ja kui-vattiin, jolloin saatiin N-(1H-tetratsoli-5-yyli)-10-(2,3-dimetyy-lipentanoyyliamino)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinolii-ni-3-karboksamidia (0,16 g). Sp. >300 °C.

IR (Nujol) : 3500, 3290, 3100, 1682, 1597, 1470, 800 cm<sup>-1</sup>  
Massa: 448 (M<sup>+</sup>), 420, 364, 337, 266, 251, 197,  
157, 113, 85, 43

### Esimerkki 12

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 8 mukaisella menetelmällä.

10-Isobutyryyliamino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido /2,1-a/isokino-liini-3-karboksyylihappo. Sp. >300°C.

IR (Nujol) : 3310, 1743, 1550, 1466, 1440 cm<sup>-1</sup>  
Massa: 339 (M<sup>+</sup>), 295, 269, 251, 225, 197, 157,  
142, 115, 71, 43, 27

### Esimerkki 13

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 8 mukaisella menetelmällä.

10-sykloheksyyli-karbonyyliamino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylihappo. Sp. >300°C.

IR (Nujol) : 3310, 1743, 1693, 1496, 1436, 1073 cm<sup>-1</sup>  
Massa : 379 (M<sup>+</sup>), 339, 307, 269, 251, 225, 197, 83, 55.

Esimerkki 14

7-metyyli-10-nitro-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylihapon (300 mg) liuos N,N-dimetyyliformamidissa (14 ml) lisättiin natriumbikarbonaatin vesiliuokseen (60 ml). Seosta sekoitettiin 1 tunti, minkä jälkeen sen annettiin seistä jääkaapissa ja saatu sakka otettiin talteen suodattamalla. Kiinteään aineeseen lisättiin vesipitoista metanolia, sekoitettiin huoneenlämpötilassa ja otettiin talteen imun avulla, jolloin saatiin natrium 7-metyyli-10-nitro-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylaattia (0,29 g). Sp. >300 °C.  
 IR (Nujol) : 3370 (br), 1707, 1497, 1342, 811 cm<sup>-1</sup>

Esimerkki 15

Etyyli 10-(2,3-dimetyylipentanoyyliamino)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylaatin (520 mg) ja 1N vesipitoisen natriumhydroksidin (3,6 ml) seosta vesipitoisessa metanolissa (25 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 päivää. Reaktioseokseen lisättiin metanolia, kunnes lähes kaikki sakka oli liuennut. Liuos väkevöitiin puoleen tilavuuteen alipaineessa ja sen jälkeen suodatettiin. Suodos laimennettiin vedellä ja annettiin seistä jääkaapissa. Saatu sakka otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin natrium 10-(2,3-dimetyylipentanoyyliamino)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylaattia (210 mg). Sp. >300 °C.  
 IR (Nujol): 3420, 3270, 1700, 1690, 1662, 1490, 1380, 817 cm<sup>-1</sup>

Esimerkki 16

Mesyylikloridia (0,28 ml) lisättiin jäähauteen lämpötilassa etyyli 10-amino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylaatin (800 mg) liuokseen pyridiinissä (60 ml). Reaktioseoksen annettiin sekoittua yön yli huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen väkevöitiin. Jäännös otettiin talteen, pestiin peräkkäin 0,1N suolahapolla ja vedellä ja kiteytettiin uudelleen N,N-dimetyyliformamidissa, jolloin saatiin etyyli 10-mesyyliamino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliinia-3-karboksyylaattia

(0,76 g).

IR (Nujol): 3240, 1710, 1660, 1483, 1142, 962, 802  $\text{cm}^{-1}$   
Massa: 375 ( $\text{M}^+$ ), 360, 330, 296, 268, 251, 224, 196,  
157, 128, 115, 79, 53, 29.

#### Esimerkki 17

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 16 mukaisella menetelmällä, käyttämällä reagenssina etyylikloroformattia.

Etyyli 10-etoksikarbonyyliamino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido-[2,1-a]isokinoliini-3-karboksylaatti. Sp. 289 - 292°C.

IR (Nujol): 3220, 1723, 1476, 1292, 1222, 1143, 1060, 803  $\text{cm}^{-1}$   
Massa: 369 ( $\text{M}^+$ ), 323, 297, 278, 251, 223, 183, 155,  
140, 114, 78, 53, 29.

#### Esimerkki 18

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 8 mukaisella menetelmällä.

10-Mesyyliamino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinoliini-3-karboksylihappo. Sp. >300°C.

IR (Nujol): 3260, 3180, 1728, 1512, 1162, 1142, 802  $\text{cm}^{-1}$   
Massa: 347 ( $\text{M}^+$ ), 303, 275, 235, 224, 196, 169, 128,  
115, 82, 53, 15.

#### Esimerkki 19

Seuraava esimerkki saatiin esimerkin 16 mukaisella menetelmällä, käyttämällä reagenssina etoksalyylikloridia.

Etyyli 10-etoksalyyliamino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]-isokinoliini-3-karboksylaatti. Sp. 273-275°C.

IR (Nujol): 3320, 1740, 1707, 1480, 1118, 800  $\text{cm}^{-1}$   
Massa: 397 ( $\text{M}^+$ ), 352, 325, 296, 278, 251, 223, 183,  
157, 140, 115, 77, 53, 29.

#### Esimerkki 20

Fenyyli-isosyanaattia (0,22 ml) lisättiin jäähauteen lämpötilassa etyyli 10-amino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinoliini-3-karboksylaatin (600 mg) liuokseen pyridiinissä (60 ml).

Reaktioseoksen annettiin sekoittua yön yli huoneen lämpötilassa. Sakka otettiin talteen, pestiin metanolilla ja kuivattiin. Ki-  
teyttämällä uudelleen dimetyylisulfoksidista saatiin etyyli 10-  
(3-fenyyliureido)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/-isokinoliini-3-karboksy-  
laattia (0,58 g). Sp. >300 °C.

IR (Nujol) : 3350, 1727, 1704, 1482, 1216, 1138, 798 cm<sup>-1</sup>  
Massa: 416 (M<sup>+</sup>), 323, 297, 252, 197, 157, 119, 64, 39

### Esimerkki 21

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 1 mukaisella menetelmällä.

Etyyli 10-nitro-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksy-  
laatti.

IR (Nujol) : 3060, 1733, 1488, 1350, 1140, 803  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,43 (3H, t, J=7,5Hz), 4,47 (2H, q, J=7,5Hz),  
7,54 (1H, d, J=7,95Hz), 8,02 (1H, d, J=9,0Hz),  
8,72 (1H, dd, J=9,0 ja 3,0 Hz), 9,13 (1H, d,  
J=7,9Hz), 9,14 (1H, s), 10,0 (1H, d, J=3,0Hz)  
Massa: 313 (M<sup>+</sup>), 268, 241, 173, 127, 29

### Esimerkki 22

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 3 mukaisella menetelmällä.

Etyyli 10-amino-4-okso-4H-pyrimido /2,1-a/isokinoliini-3-karbok-  
sylaatti:

IR(Nujol) : 3450, 3310, 3200, 3100, 1728, 1665, 1113,  
830, 803, 780 cm<sup>-1</sup>  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,32 (3H, t, J=6,8Hz), 4,30 (2H, q, J=6,8Hz),  
6,09 (2H, br s), 7,30 (1H, dd, J=8,4 ja 2,0Hz),  
7,55 (1H, d, J=7,2Hz), 7,75 (1H, d, J=8,4Hz),  
8,03 (1H, d, J=2,0Hz), 8,53 (1H, d, J=7,2Hz)  
8,86 (1H, s).

### Esimerkki 23

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 5 mukaisella menetelmällä.

Etyyli 10-(2,3-dimetyylipentanooyliamino)-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylaatti.

IR (Nujol) : 3350, 1720, 1680, 1483, 1305, 1118, 834  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,6-2,7 (16H, m), 4,44 (2H, q,  $J=7,4\text{Hz}$ ), 7,33 (1H, d,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 7,72 (1H, d,  $J=9,0\text{Hz}$ ), 8,33 (1H, s), 8,47 (1H, dd,  $J=9,9$  ja  $2,0\text{Hz}$ ), 8,81 (1H, d,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 8,95 (1H, d,  $J=2,0\text{Hz}$ ), 9,00 (1H, s).

#### Esimerkki 24

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 8 mukaisella menetelmällä.

10-(2,3-Dimetyylipentanooyliamino)-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylihappo. Sp.  $>300^\circ\text{C}$ .

IR (Nujol) : 3320, 1740, 1492, 1122, 840  $\text{cm}^{-1}$   
 Massa : 367 ( $\text{M}^+$ ), 255, 211, 183, 85, 43.

#### Esimerkki 25

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 1 mukaisella menetelmällä.

Etyyli 8-nitro-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylaatti. Sp.  $202^\circ\text{C}$ .

IR (Nujol) : 1710, 1690, 1490, 1140, 790  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,44 (3H, t,  $J=6,6\text{Hz}$ ), 4,47 (2H, q,  $J=6,6\text{Hz}$ ), 7,87 (1H, t,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 8,22 (1H, d,  $J=8,2\text{Hz}$ ), 8,62 (1H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 9,06 (1H, d,  $J=8,2\text{Hz}$ ), 9,07 (1H, s), 9,50 (1H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ).

#### Esimerkki 26

Etyyli 8-nitro-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylaatin (400 mg) suspensiota etikkahapon (20 ml) ja 36 % suolahapon (4 ml) suspensiossa kuumennettiin 5 tuntia  $80^\circ\text{C}$ :ssa. Seos jäädytettiin ja laimennettiin vedellä. Saostunut kiinteä aine otettiin talteen ja kuivattiin, jolloin saatiin 8-nitro-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylihappoa (320 mg). (Kiteytetään uudelleen N,N'-dimetyyliformamidista). Sp.  $>300^\circ\text{C}$ .

IR (Nujol) : 1720, 1640, 1250, 880, 770  $\text{cm}^{-1}$   
 Massa : 285 ( $\text{M}^+$ ), 241, 127, 53, 18

Esimerkki 27

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 3 mukaisella menetelmällä.  
 Etyyli 8-amino-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylaatti. Sp. 225 $^{\circ}\text{C}$ .

IR (Nujol) : 3450, 3360, 1735, 1490, 1130  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,44 (1H, t,  $J=7,3\text{Hz}$ ), 4,47 (1H, q,  $J=7,3\text{Hz}$ ),  
 7,20 (1H, d,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 7,48 (1H, d,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 7,61  
 (1H, t,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 8,58 (1H, d,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 8,96 (1H,  
 d,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 9,11 (1H, s)

Esimerkki 28

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 4 mukaisella menetelmällä.  
 8-Amino-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylihappo.  
 Sp. 209-210 $^{\circ}\text{C}$ .

IR (Nujol) : 3450, 3350, 1735, 1630, 1140, 787  $\text{cm}^{-1}$   
 Massa : 255 ( $\text{M}^+$ ), 183, 143, 18

Esimerkki 29

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 5 mukaisella menetelmällä.  
 Etyyli 8-(2,3-dimetyylipentanoyyliamino)-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylaatti. Sp. 209-210 $^{\circ}\text{C}$ .

IR (Nujol) : 3250, 3100, 1738, 1650, 1290, 1118, 798  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,7-2,9 (16H, m), 4,47 (2H, q,  $J=7,4\text{Hz}$ ), 7,36  
 (1H, d,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 7,59 (1H, t,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 8,01  
 (1H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 8,26 (1H, br s), 8,70 (1H,  
 d,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 8,76 (1H, d,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 8,99 (1H, s)  
 Massa : 395 ( $\text{M}^+$ ), 350, 283, 237, 142, 85, 43

Esimerkki 30

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 6 mukaisella menetelmällä.  
 8-(2,3-dimetyylipentanoyyliamino)-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/iso-  
 kinoliini-3-karboksyylihappo. Sp. 290-291 $^{\circ}\text{C}$ .

IR (Nujol): 3280, 1720, 1654, 1250, 800  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0,8-3,0 (14H,m), 7,83 (1H,d,J=(,4Hz), 7,86  
 (1H,t,J=8,4Hz), 8,15 (1H,d,J=8,4Ha), 8,92  
 (1H,d,J=8,4Hz), 9,01 (1H,d,J=8,4Hz), 9,06  
 (1H,s), 10,16 (1H,s)  
 Massa: 367 ( $M^+$ ), 237, 85, 43

Esimerkki 31

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 5 mukaisella menetelmällä käyttämällä reagenssia 2-asetoksi-*propionyylikloridia*.

Etyyli 10-(2-asetoksi-*propionyyliamino*)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido[2,1-*alisokinoliini*-3-karboksylaatti.

IR (Nujol): 3315, 1738, 1700, 1680, 1480, 1292, 1238, 1130, 803  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DCD $_3$ , ): 1,45 (3H,t,J=6,8Hz), 1,64 (3H,d,J=6,8Hz), 2,28 (3H,s), 2,60 (3H,s), 4,46 (2H,q,J=6,8Hz), 5,46 (1H,q,J=6,8Hz), 7,86 (1H,d,J=9,2Hz), 8,53 (1H,dd,J=9,2 ja 2,2Hz), 8,54 (1H,s), 8,72 (1H,s), 8,94 (1H,d), 8,99 (1H,s)

Esimerkki 32

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 6 mukaisella menetelmällä. 10-(2-Hydroksi-*propionyyliamino*)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido[2,1-*alisokinoliini*-3-karboksylihappo etyyli 10-(2-asetoksi-*propionyyliamino*)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido[2,1-*alisokinoliini*-3-karboksylaattista. Sp. > 300°C.

IR (Nujol): 3300, 1710, 1692, 1492, 1340, 806  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,39 (3H,d,J=7,4Hz), 3,50 (1Hm), 4,27 (1H,m), 7,8-8,7 (4H,m), 8,97 (1H,s), 9,56 (1H,bs,s), 10,25 (1H,br,s)

Esimerkki 33

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 5 mukaisella menetelmällä käyttämällä reagenssina 3,3-dimetyyli-*butyrylikloridia*.

Etyyli 10-(3,3-dimetyyli-*butyryliamino*)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido[2,1-*alisokinoliini*-3-karboksylaatti. Sp. 259-260,5°C.

IR (Nujol) : 3340, 1705, 1692, 1676, 1481, 1142, 797  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,08 (9H, s), 1,36 (3Ht,  $J=6,8\text{Hz}$ ), 2,31 (2H, s),  
 3,30 (3H, s), 4,33 (2H, q,  $J=6,8\text{Hz}$ ), 7,97  
 (1H, d,  $J=8,2\text{Hz}$ ), 8,26 (1H, dd,  $J=8,2$  ja  $2,0\text{Hz}$ ),  
 8,60 (1H, s), 8,89 (1H, s), 9,31 (1H, d,  $J=$   
 $2,0\text{Hz}$ ), 10,36 (1H, s)

#### Esimerkki 34

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 6 mukaisella menetelmällä.  
 10-(3,3-Dimetyylibutyryyliamino)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido  
 /2,1-a/isokinoliini-3-karboksylihappo. Sp.  $>300^{\circ}\text{C}$ .

IR (Nujol) : 3300, 1730, 1686, 1500, 1425,  
 1143, 860, 807  $\text{cm}^{-1}$   
 Massa : 367 ( $M^+$ ), 323, 295, 269, 251, 197, 57

#### Esimerkki 35

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 1 mukaisella menetelmällä.  
 Etyyli 8-bromi-11-nitro-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-  
 3-karboksyylaatti. Sp.  $256-256,5^{\circ}\text{C}$ .

IR (Nujol) : 1743, 1638, 1295, 1138, 1080  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,33 (3H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 4,33 (2H, q,  $J=7,5\text{Hz}$ ),  
 7,95 (1H, d,  $J=8,1\text{Hz}$ ), 8,10 (1H, d,  $J=9,0\text{Hz}$ ),  
 8,52 (1H, d,  $J=9,0\text{Hz}$ ), 8,79 (1H, s), 9,04  
 (1H, d,  $J=8,1\text{Hz}$ )  
 Massa : 393 ( $M^++2$ ), 392, 391 ( $M^+$ ), 348, 319

#### Esimerkki 36

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 26 mukaisella menetelmällä.  
 8-Bromi-11-nitro-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-kar-  
 boksylihappo. Sp.  $287-289^{\circ}\text{C}$ .

IR (Nujol) : 1727, 1642, 1085, 813, 785  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 7,86 (1H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 8,00 (1H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ),  
 8,43 (1H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 8,68 (1H, s), 8,93 (1H, d,  
 $J=8,0\text{Hz}$ ), 10,50 (1H, br s).



Esimerkki 37

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 3 mukaisella menetelmällä.  
 Etyyli 11-amino-8-bromi-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-  
 3-karboksylaatti. Sp. 278-280°C.

IR (Nujol) : 3380, 1720, 1586, 1310, 1280, 830 cm<sup>-1</sup>  
 Massa : 363 (M<sup>+</sup>+2), 361 (M<sup>+</sup>)

Esimerkki 38

Etyyli 11-amino-8-bromi-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-  
 3-karboksylaatin (500 mg) suspensiota etikkahapon (25 ml) ja 36 %  
 suolahapon (5 ml) seoksessa kuumennettiin 3 tuntia 80°C:ssa.  
 Seos jäähdytettiin ja laimennettiin vedellä. Saatu kiinteä sakka  
 otettiin talteen ja liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (30 ml).  
 Liuos lisättiin natriumbikarbonaatin vesiliuokseen (15 ml). Saa-  
 tu sakka otettiin talteen ja liotettiin sen jälkeen N,N-dimetyyli-  
 formamidiin (130 ml). Liuoksesta poistettiin liukenematon aines  
 suodattamalla. Saatu suodos tehtiin happameksi etikkahapolla, jol-  
 loin saatiin 11-amino-8-bromi-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinolii-  
 ni-3-karboksyylihappoa (180 mg). Sp. 283-284°C.

IR (Nujol) : 3400, 1730, 1638, 1200, 800, 780 cm<sup>-1</sup>  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3,30 (2H, br s), 6,92 (1H, d, J=9,4Hz), 7,57  
 (1H, d, J=8,0Hz), 7,78 (1H, d, J=9,4Hz), 8,55 (1H,  
 br s), 8,67 (1H, d, J=8,0Hz), 8,92 (1H, s)  
 Massa : 335 (M<sup>+</sup>+2), 333 (M<sup>+</sup>)

Esimerkki 39

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 5 mukaisella menetelmällä.  
 Etyyli 8-bromi 11-(2,3-dimetyylipentanoyyliamino)-4-okso-4H-py-  
 rimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylaatti.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0,5-2,0 (16H, m), 4,34 (2H, q, J=7,0Hz), 7,74  
 (1H, d, J=8,0Hz), 8,15 (1H, d, J=9,4Hz), 8,83  
 (1H, d, J=9,4Hz), 8,89 (1H, s), 8,92 (1H, d,  
 J=8,0Hz)  
 Massa : 475 (M<sup>+</sup>+2), 474, 473 (M<sup>+</sup>), 390, 388

Esimerkki 40

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 6 mukaisella menetelmällä.  
8-Bromi-11-(2,3-dimetyylipentanoyyliamino)-4-okso-4H-pyrimido  
/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylihappo. Sp. 238-239°C.

IR (Nujol) : 1740, 1660, 1480, 1197, 805, 780 cm<sup>-1</sup>

Massa : 447 (M<sup>+</sup>+2), 445 (M<sup>+</sup>)

Esimerkki 41

Etyyliklooriformaattia (0,12 ml) lisättiin hitaasti 0°C:ssa inertin kaasukehän alla sekoitettuun seokseen, joka sisälsi 10-(2,3-dimetyylipentanoyyliamino)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylihappoa (455 mg), trietyyliamiinia (0,174 ml) ja kuivaa dikloorimetaania (70 ml). Sekoitettiin 2 tuntia, minkä jälkeen reaktioseokseen lisättiin 5°C:ssa tipottain 2-(4-difenyylimetyyli-1-piperatsinyyli)-etyyliamiinin (359 mg) liuos kuivassa dikloorimetaanissa (10 ml). Sekoittamista jatkettiin 12 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen seos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös pylväskromatografoitiin silikageelillä käyttämällä kloroformi-metanolia. Eluaatti väkevöitiin tyhjiössä. Saatu jäännös kiteytettiin uudelleen kloroformi-eetteristä, jolloin saatiin N-/2-(4-difenyylimetyylipiperatsin-1-yyli)etyyli/-7-metyyli-10-(2,3-dimetyylipentanoyyliamino)-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksamidia (0,59 g). Sp. 226-230°C.

IR (Nujol) : 3370, 1660, 1480, 1290, 1148, 1005, 800 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0,5-2,1 (13H, m), 2,1-2,9 (5H, m), 3,1 (2H, m), 4,25 (1H, s), 7,0-7,6 (10H, m), 7,81 (1H, d, J=9,4 Hz), 8,64 (1H, s), 8,77 (1H, dd, J=9,4 ja 2,4 Hz), 9,03 (1H, d, J=2,4 Hz), 9,17 (1H, s), 9,50 (1H, m), 9,70 (1H, s).

Massa : 658 (M<sup>+</sup>), 436, 364, 265, 167

Esimerkki 42

10-(2,3-dimetyylipentanoyyliamino)-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksyylihapon (250 mg) ja tionyylikloridin (4 ml) seosta sekoitettiin 30 minuuttia 10°C:ssa. Reaktio-

seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin tyhjiössä, jolloin saatiin happokloridia. Happokloridin, pyridiinin (0,1 ml) ja kuivan dikloorimetaanin (60ml) seos jäähdytettiin 5°C:een. Seokseen lisättiin N-(2-hydroksietyyli)nikotiiniamidin (108 mg) liuos kuivassa dikloorimeetaanissa. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti 5°C:ssa ja annettiin seistä huoneen lämpötilassa yön yli. Reaktioseos laimennettiin kloroformi-metanolilla ja pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magneesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös pylväskromatografoitiin silikageelillä käyttämällä kloroformi-metanolia. Eluaatti väkevöitiin tyhjiössä. Saatu jäännös kietytettiin uudelleen kloroformi-eetteristä, jolloin saatiin 2-(nikotiiniamido)etyyli 7-metyyli-10-(2,3-dimetyylipentanoyyli-amino)-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylaattia (0,26 g). Sp. 204-210°C.

IR (Nujol) : 3250, 1730, 1650, 1630, 1226, 1120, 1060, 800  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,5-2,0 (13H, m), 3,27 (3H, s), 3,70 (2H, m), 4,42 (2H, m), 7,3-9,4 (10H, m), 10,32 (1H, s)

#### Esimerkki 43

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 42 mukaisella menetelmällä. 2-(Nikotiiniamido)etyyli 10-(2,3-dimetyylipentanoyyliamino)-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylaatti. Sp. 200-207°C

IR (Nujol) : 3450, 3230, 1735, 1660, 1280, 1142, 1115, 850, 810  $\text{cm}^{-1}$

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1,6-2,7 (13H, m), 3,90 (2H, m), 4,45 (2H, m), 7,0-9,3 (12H, m)

#### Esimerkki 44

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 42 mukaisella menetelmällä. 2-(Nikotiiniamido)etyyli 10-pivaloyyliamino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido/2,1-a/isokinoliini-3-karboksylaatti. Sp. 205-210°C.

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1725, 1650, 1290, 1123, 800  $\text{cm}^{-1}$

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1,43 (9H, s), 2,45 (3H, s), 3,95 (2H, m), 4,50 (2H, m), 7,1-9,4 (11H, m)

Esimerkki 45

Etyyliklooriformaattia (1,1 ml) lisättiin jäähauteen lämpötilassa N-nikotinoyyli- $\beta$ -alaniinin (2 g) ja trietyyliamiinin (1,6 ml) seokseen N,N'-dimetyyliformamidissa (200 ml). Sekoitettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen lisättiin etyyli 10-amino-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinoliini-3-karboksylaattia (3 g) ja sen jälkeen väkevöitiin tyhjiössä. Jäännös otettiin talteen, pestiin peräkkäin vedellä ja metanolilla ja kiteytettiin uudelleen N,N-dimetyyliformamidissa, jolloin saatiin etyyli 10-[3-(nikotinoyyliamino)propionyliamino]-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinoliini-3-karboksylaattia (3,50 g). Sp. 274 - 278°C.

IR (Nujol): 3340, 3290, 1700, 1672, 1295, 1144,  
860, 800 cm<sup>-1</sup>

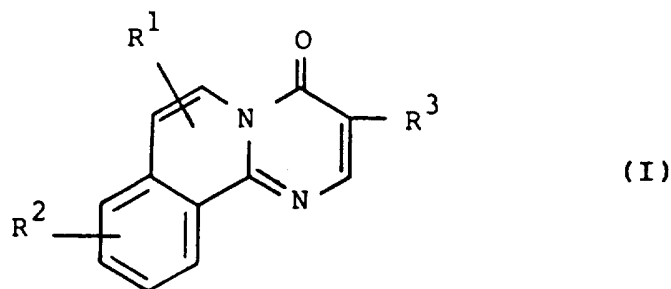
Esimerkki 46

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 6 mukaisella menetelmällä. 10-[3-(nikotinoyyliamino)propionyliamino]-7-metyyli-4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinoliini-3-karboksylihappo. Sp. > 300°C.

IR (Nujol): 3320, 3160, 3050, 1718, 1680, 1490, 1142,  
800 cm<sup>-1</sup>

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 4-okso-4H-pyrimido[2,1-a]isokinoliini-3-karboksyylihappojohdannaisia, joiden kaava I on



jossa

R<sup>1</sup> on vety, halogeeni tai alempi alkyyli,

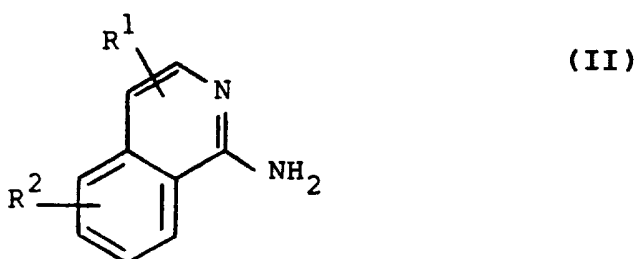
R<sup>2</sup> on amino, nitro tai asyyliamino, joka tarkoittaa alempaa alkanoyyliaminoa, hydroksi(alempaa)alkanoyyliaminoa, alempaa alkanoyylioksi(alempaa)alkanoyyliaminoa, pyridiinokarbonyyliamino(alempaa)alkanoyyliaminoa, korkeampaa alkanoyyliaminoa, alempaa sykloalkyylikarbonyyliaminoa, alempaa alkoksikarbonyyliaminoa, alempaa alkoksalyyliaminoa, alempaa alkaani-sulfonyyliaminoa tai fenyylisulfonyyliaminoa ja

R<sup>3</sup> on karboksi tai suojattu karboksi, joka tarkoittaa alempi alkoksikarbonyyliä, pyridiinikarbonyyliamino(alempi)alkoksikarbonyyliä, N-tetratsolylikarbonyyliä tai N-[2-(4-difenyylimetyylipiperatsin-1-yyli)-etyyli]karbonyyliä,

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja,

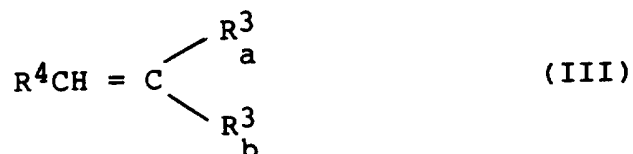
t u n n e t t u siitä, että

(a) yhdiste, jonka kaava II on



jossa

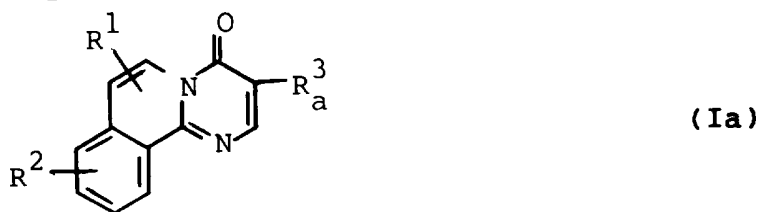
$R^1$  ja  $R^2$  tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava III on



jossa

$R^3_a$  ja  $R^3_b$  tarkoittavat kumpikin alkoksikarbonyyliä ja  $R^4$  on alkoksi,

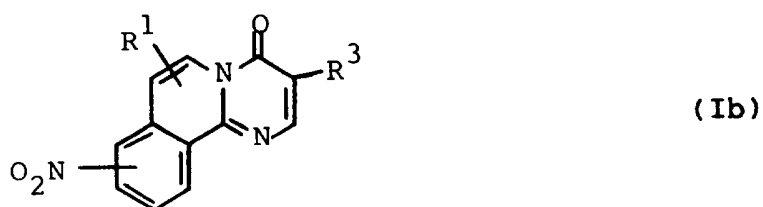
niin että saadaan yhdiste, jonka kaava Ia on



jossa

$R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3_a$  tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, tai sen suola; tai

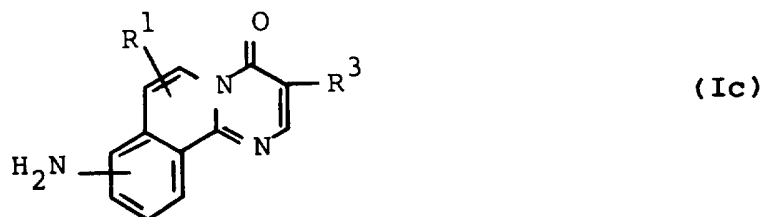
(b) pelkistetään yhdiste, jonka kaava Ib on



jossa

$R^1$  ja  $R^2$  tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, tai sen suola,

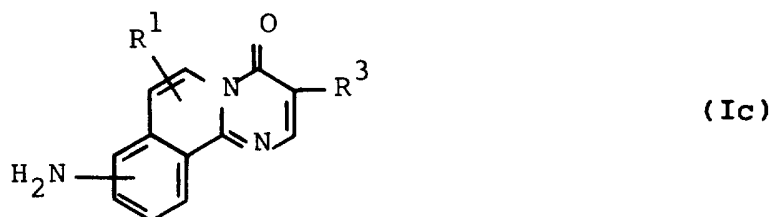
niin että saadaan yhdiste, jonka kaava Ic on



jossa

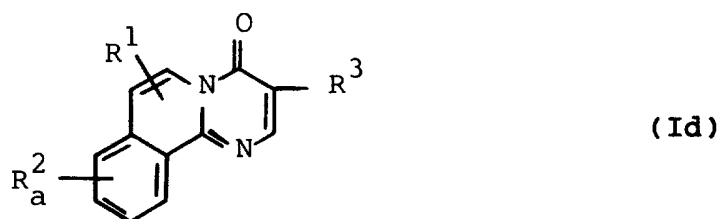
$R^1$  ja  $R^3$  tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, tai sen suola; tai

(c) yhdiste, jonka kaava Ic on



jossa

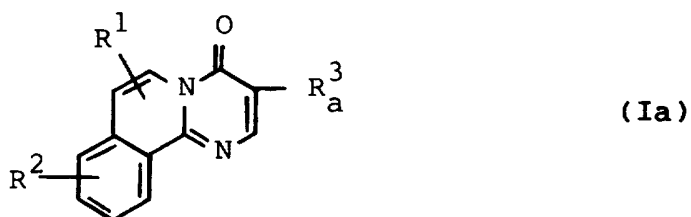
$R^1$  ja  $R^2$  tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, tai sen reaktiivinen johdos aminoryhmässä tai sen suola saatetaan reagoimaan asylointiaineen kanssa niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava Id on



jossa

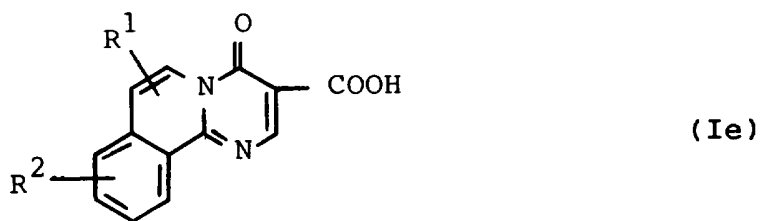
$R^1$  ja  $R^3$  tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, ja  $R_a^2$  on edellä määritelty asyylimino, tai sen suola

(d) yhdisteestä, jonka kaava Ia on



jossa

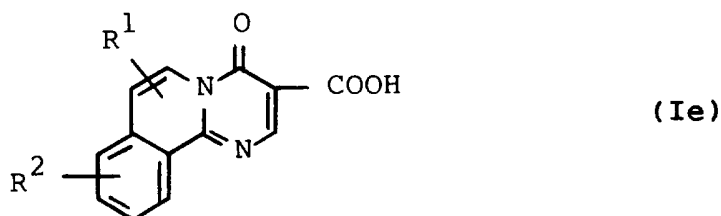
$R^1$ ,  $R^2$  ja  $R_a^3$  tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, tai sen suolasta poistetaan karboksiryhmän suojarahmä niin että saadaan yhdiste, jonka kaava Ie on



jossa

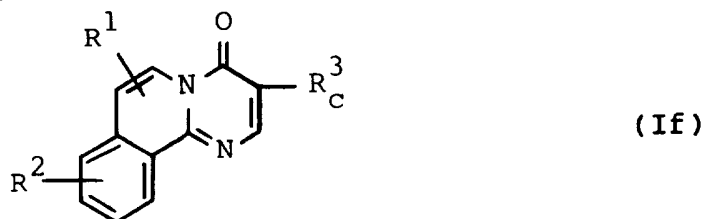
$R^1$  ja  $R^2$  tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, tai sen suola;

(e) yhdiste, jonka kaava Ie on



jossa

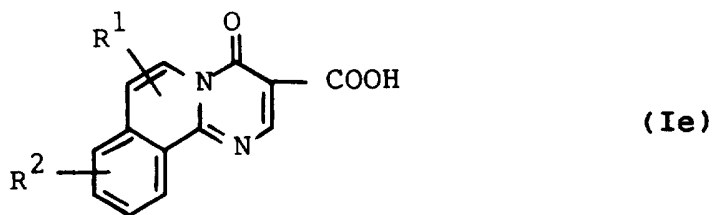
$R^1$  ja  $R^2$  tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, tai sen suola saatetaan reagoimaan amidointiaineen kanssa niin että saadaan yhdiste, jonka kaava If on



jossa

$R^1$  ja  $R^2$  tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä ja  $R^3$  on N-tetratsolylikarbamoyyli tai N-[2-(4-difenyyylimetyylipiperatsin-1-yyli)etyyli]karbamoyyli tai sen suola;

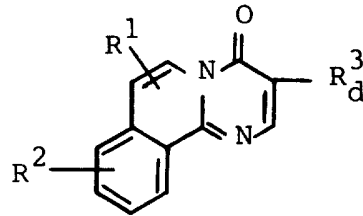
(f) yhdiste, jonka kaava Ie on





jossa

$R^1$  ja  $R^2$  tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, tai sen reaktiivinen johdos karboksiryhmässä tai sen suola saatetaan reagoimaan esteröintiaineen kanssa niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava Ig on



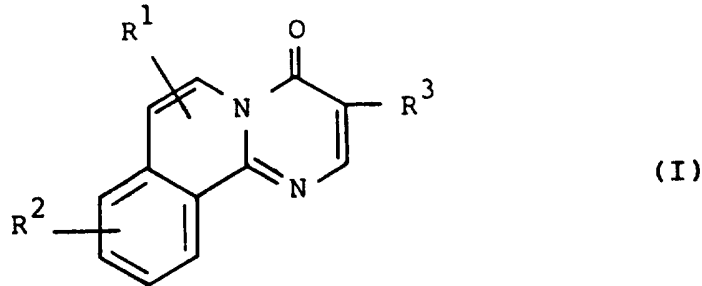
(Ig)

jossa

$R^1$  ja  $R^3$  tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä ja  $R^3_d$  on pyridiinikarbonyyliamino(alempi)alkoksikarbonyyli tai sen suola.

Patentkrav

Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla  
4-oxo-4H-pyrimido[2,1-a]isokinolin-3-karboxylsyra-derivat  
med formeln I



där

R<sup>1</sup> är väte, halogen eller lägre alkyl,

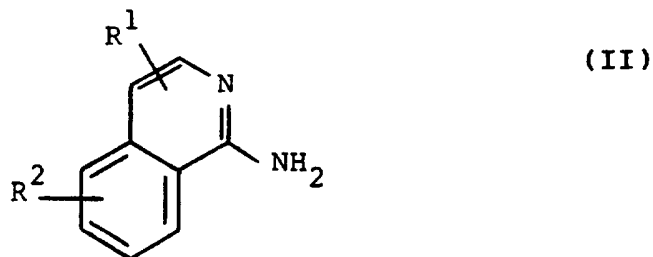
R<sup>2</sup> är amino, nitro eller asylamino, som avser en lägre alkanoyl-  
amino, hydroxi(lägre)alkanoylamino, lägre alkanoyloxi(lägre)-  
alkanoylamino, pyridinokarbonylamino(lägre)alkanoylamino,  
högre alkanoylamino, lägre cykloalkylkarbonylamino, lägre  
alkoxikarbonylamino, lägre alkoxalylamino, lägre alkansulfo-  
nylamino eller fenylkarbamyl och

R<sup>3</sup> är karboxi eller skyddad karboxi, som avser en lägre alkoxi-  
karbonyl, pyridinkarbonylamino(lägre)alkoxikarbonyl,  
N-tetrazolykarbamoyl eller N-[2-(4-difenylmetylpiperazin-  
1-yl)-etyl]-karbonyl,

eller dess farmaceutiskt godtagbara salter,

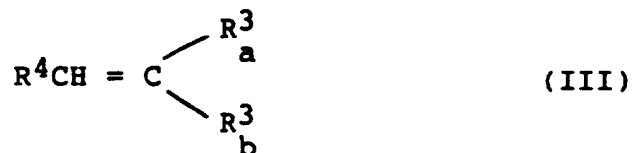
k ä n n e t e c k n a t därav, att

(a) en förening med formeln II



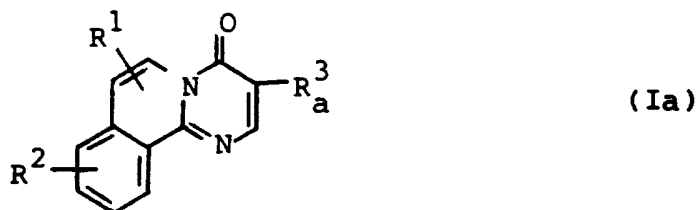
där

$R^1$  och  $R^2$  bägge avser samma som ovan, eller dess salt bringas att reagera med en förening med formeln III



där

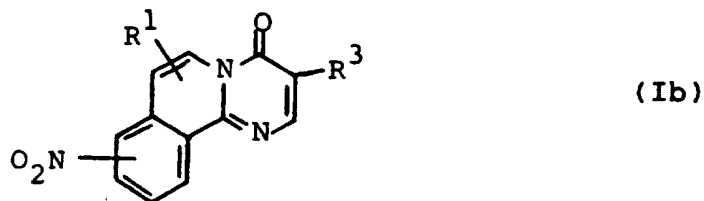
$R^3$  och  $R^3$  bägge avser alkoxikarbonyl och  $R^4$  är alkoxi, så, att en förening med formeln Ia



där

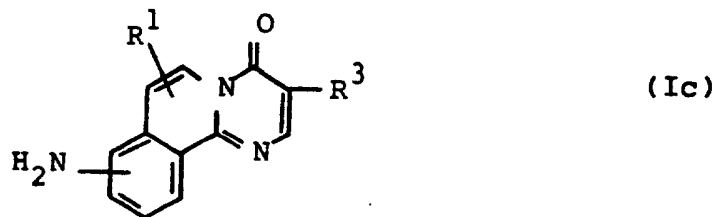
$R^1$ ,  $R^2$  och  $R^3$  envar avser samma som ovan, eller dess salt erhålls; eller

(b) en förening med formeln Ib



där

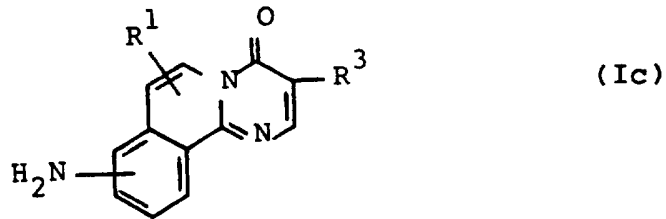
$R^1$  och  $R^2$  bägge avser samma som ovan, eller dess salt, reduceras så, att en förening med formeln Ic



där

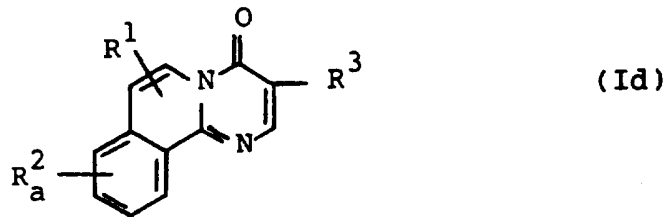
$R^1$  och  $R^3$  bägge avser samma som ovan, eller dess salt, erhålls;  
eller

(c) en förening med formeln IC



där

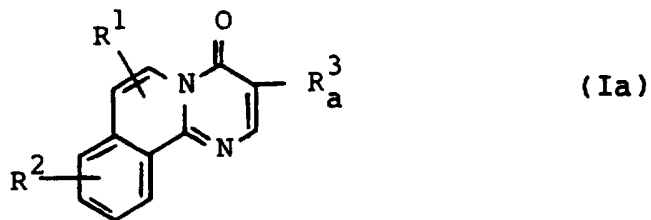
$R^1$  och  $R^2$  bägge avser samma som ovan, eller dess reaktiva  
derivat i aminogruppen eller dess salt bringas att reagera med  
ett acyleringsmedel så, att en förening med formeln Id



där

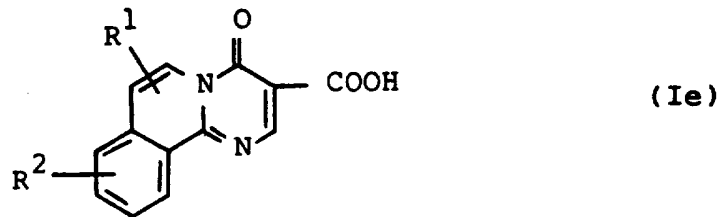
$R^1$  och  $R^3$  bägge avser samma som ovan, och  $R_a^2$  är en ovan  
definierad acylamino,  
eller dess salt, erhålls

(d) från en förening med formeln Ia



där

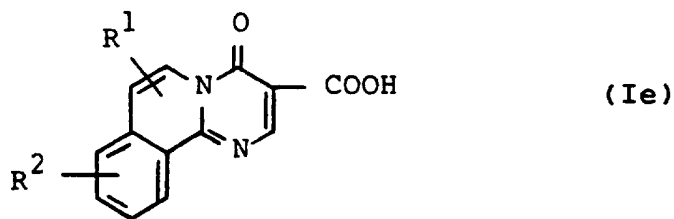
$R^1$ ,  $R^2$  och  $R^3$  envar avser samma som ovan, eller från dess salt  
avlägsnas karboxigruppens skyddsgrupp så, att en förening  
med formeln Ie



där

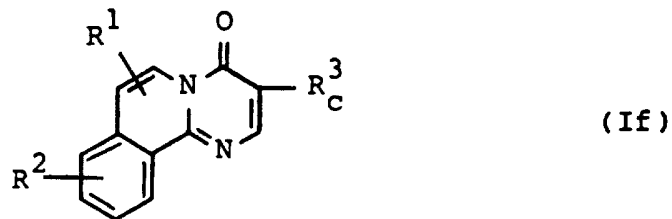
R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> bägge avser samma som ovan, eller dess salt, erhålls;

(e) en förening med formeln Ie



där

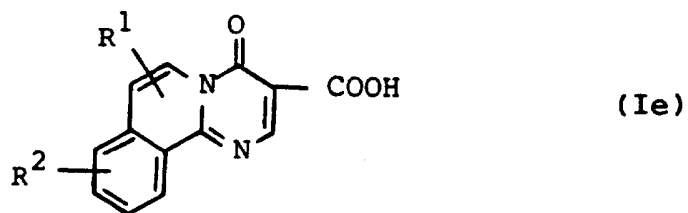
R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> bägge avser samma som ovan, eller dess salt bringas att reagera med ett amidierungsmedel så, att en förening med formeln If



där

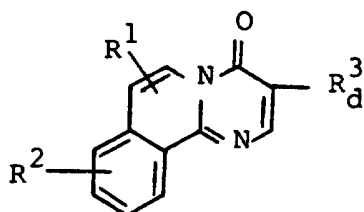
R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> bägge avser samma som ovan och R<sup>3</sup> är N-tetrazolyl-karbamoyl eller N-[2-(4-difenylmetylpiperazin-1-yl)etyl]-karbamoyl eller dess salt, erhålls;

(f) en förening med formeln Ie



där

$R^1$  och  $R^2$  bägge avser samma som ovan, eller dess reaktion derivat i karboxigruppen eller dess salt bringas att reagera med ett förestringsmedel så, att en förening med formeln Ig



(Ig)

där

$R^1$  och  $R^3$  bägge avser samma som ovan och  $R^3_d$  är pyridinkarbonyl-amino(lägre)alkoxikarbonyl eller dess salt, erhålls.

#### Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patentjulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 65 246 (C 07 D 471/04).  
Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Japani-Japan(JP) Kokai 59-172472,  
59-172490.