

## 176. Die Synthese von 6,7-Dihydro-2H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4(3H)-onen und analogen Verbindungen und deren Wirkung als Blutplättchenaggregationshemmer

von Frank Kienzle\*, Yves Bounameaux, Rudolf E. Minder und Reto Muggli

Pharmazeutische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, CH-4002 Basel

(2.IX.86)

---

### Synthesis of 6,7-Dihydro-2H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4(3H)-ones and Analogous Compounds and their Activity as Blood-Platelet Inhibitors

The synthesis of 6,7-dihydro-2H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4(3H)-ones and of analogous compounds is described. These compounds are powerful phosphodiesterase inhibitors and, therefore, inhibit blood-platelet aggregation independent of the agonist. They exhibit, too, cardiac activities. However, there is evidence for selective action. A structure-activity relationship for platelet-aggregation inhibitors is discussed.

---

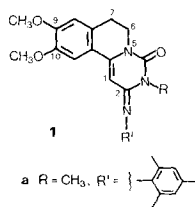
Inhibitoren der Blutplättchenaggregation zur Prophylaxe von Thrombose sind von grossem Interesse. Die meisten der derzeit gebräuchlichen Agenzien wurden für andere medizinische Gebiete entwickelt. So werden Vasodilatoren wie Nitroglycerin und Nitroprussid-Natrium, nichtsteroidale Entzündungshemmer wie Salicylsäure-, 3,5-Dioxopyrazolidin-Derivate und Dipyridamol und Lipidsenker wie Nicotinsäure- und Aryloxyalkansäure-Derivate eingesetzt [1] [2].

Verschiedene Substanzen wie Kollagen, ADP, Thrombin, Arachidonsäure, Serotonin, Thromboxan A<sub>2</sub> und PAF ('platelet-aggregating factor') vermögen eine Blutplättchenaggregation auszulösen. Allerdings ist der Stellenwert der verschiedenen Agonisten in der Pathogenese der Thrombose unbekannt [1-3].

Ein Inhibitor ist dann besonders wirksam, wenn er unabhängig vom Stimulus die Aggregation verhindern kann. Der einzig bekannte pharmakologische Mechanismus, mit dem dies erreicht werden kann, führt über eine Erhöhung des cAMP-Inhaltes der Plättchen. Phosphodiesterase-Inhibitoren haben diesen Effekt. Da aber cAMP in vielen Zellen als Botenstoff von physiologischer Bedeutung ist, besteht die Gefahr, dass ein genereller Eingriff in den cAMP-Metabolismus zu unerwünschten Nebenwirkungen führt.

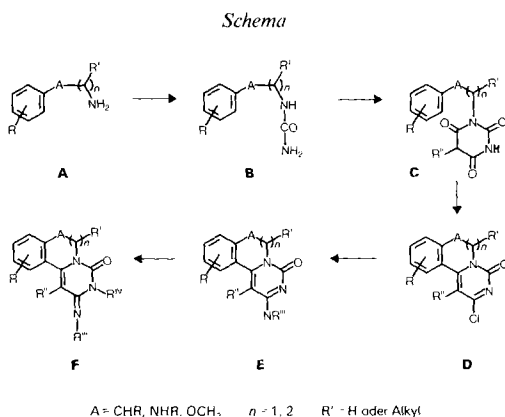
Dass dem so sein kann, zeigen die von uns [4] und anderen [5] [6] beschriebenen Imidazochinazolinone, die zwar als starke Phosphodiesterase-Hemmer sehr wirksame Blutplättchenaggregationshemmer sind, daneben aber auch eine ausgeprägte Wirkung auf den Kreislauf (Tachykardie, inotrope Wirkung) haben. Noch unangenehmer war das Auftreten von Sehstörungen.

Kürzlich beschrieben nun Lal *et al.* [7] die Herstellung von antihypertensiv wirkenden 9,10-Dimethoxy-6,7-dihydro-2H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4(3H)-onen **1**. Die aktivste Verbindung, das Mesitylimino-Derivat **1a** (*HL-725*, *Trequinsin*) wird als Blutdrucksenker entwickelt.



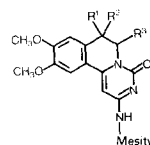
Verbindung **1a** ist ein sehr starker Inhibitor der cAMP-Phosphodiesterase und zeigt deshalb auch Wirkung auf die Blutplättchenaggregation [8]. Da in [7] nur die Herstellung von **1** mit verschiedenen Substituenten R und R' und die Wirkung dieser Substanzen auf den Kreislauf beschrieben ist, war es für uns von Interesse, den Einfluss anderer Strukturvariationen auf die biologische Wirkung, besonders die Blutplättchenaggregation, näher zu untersuchen. Da wir schon bei den Imidazochinazolinonen die Beobachtung gemacht hatten, dass Kreislaufwirkung und Blutplättchenaggregationshemmung nicht parallel verliefen, hofften wir, bei diesen potenten neuen Phosphodiesterase-Hemmern auf grössere Gewebeselektivität zu stossen, um damit die für eine Thromboseprophylaxe unerwünschte Kreislaufnebenwirkung zu vermeiden.

**Synthese und biologische Daten.** – Zur Herstellung der 6,7-Dihydro-2H-pyrimido[6,1-a]isochinolin-4(3H)-one und der analogen Verbindungen **2–63** folgten wir dem im Schema gezeigten allgemeinen Weg, der dem in [7] [9] beschriebenen ähnlich ist. In



Tab. 1–6<sup>1)</sup> sind die von uns hergestellten Verbindungen und ihre Wirkung als Blutplättchenaggregationshemmer aufgeführt. Dazu kommen noch die Thiophen-Analogen **60–63**. In Tab. 7 werden Kreislaufwirkung und aggregationshemmende Wirkung verschiedener Verbindungen miteinander verglichen.

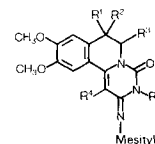
<sup>1)</sup> Für alle Tabellen gilt: EC<sub>50</sub> = die Konzentration in μmol, die eine 50% Inhibition der kollagen-induzierten Blutplättchenaggregation *in vitro* in citratisiertem, plättchenreichem, menschlichem Plasma hervorruft (gemessen nach der Methode von Michal und Born [10]. Prel. Tox. = einmalige, nur vororientierende Toxizitätsstudie an der Maus, gemessen in mg pro kg. Bei allen Verbindungen handelt es sich um Monohydrochloride. Optische Drehungen ([α]<sub>D</sub>) in MeOH, c = 1%.



Tab. 1. 6,7-Dihydro-2-mesitylamino-9,10-dimethoxy-4H-pyrimido[6,1-a]-isochinolin-4-one 2-11

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Schmp. [°]	EC <sub>50</sub>	Prel. Tox.
2	H	H	H	246-247	0,43	625
3	CH <sub>3</sub>	H	H	191	1,98	312
4	H	H	CH <sub>3</sub>	199	0,11	312
5 <sup>a)</sup>	H	H	CH <sub>3</sub> (S)	196	0,09	156
6 <sup>b)</sup>	H	H	CH <sub>3</sub> (R)	196	22,0	156
7	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	219-220	0,50	1250
8 <sup>c)</sup>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (S)	206-208	0,24	500
9 <sup>d)</sup>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (R)	208-210	45,0	625
10	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	236-237	0,82	312
11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	203-205	4,0	1250

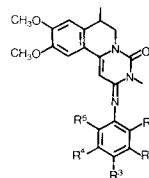
<sup>a)</sup> [α]<sub>D</sub> = + 43°. <sup>b)</sup> [α]<sub>D</sub> = - 40°. <sup>c)</sup> [α]<sub>D</sub> = + 62°. <sup>d)</sup> [α]<sub>D</sub> = - 61,8°.



Tab. 2. Im Pyrimidin-Teil verschieden alkylierte 6,7-Dihydro-2-mesitylamino-9,10-dimethoxy-2H-pyrimido[6,1-a]isochinolin-4(3H)-one 1a und 12-29

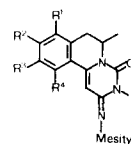
Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Schmp. [°]	EC <sub>50</sub>	Prel. Tox.
1a	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	222-223	0,05	156
12	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	220-221	0,75	625
13 <sup>a)</sup>	H	H	CH <sub>3</sub> (S)	H	CH <sub>3</sub>	195-196	0,02	312
14 <sup>b)</sup>	H	H	CH <sub>3</sub> (R)	H	CH <sub>3</sub>	195-197	29,0	312
15	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	224	0,10	625
16 <sup>c)</sup>	CH <sub>3</sub> (S)	H	H	H	CH <sub>3</sub>	220- 221	1,5	156
17 <sup>d)</sup>	CH <sub>3</sub> (R)	H	H	H	CH <sub>3</sub>	219-221	0,15	156
18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	256-257	6,2	625
19	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	240	1A	5000
20	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	207-209	0,69	625
21 <sup>e)</sup>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (S)	H	CH <sub>3</sub>	168-171	0,26	625
22 <sup>f)</sup> <sup>e)</sup>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (R)	H	CH <sub>3</sub>	209	63,0	1250
23	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	236-237	0,87	312
24	CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	152-154	3,1	625
25	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	168	7,5	625
26 <sup>g)</sup> <sup>h)</sup>	CH <sub>3</sub> (R)	H	CH <sub>3</sub> (R)	H	CH <sub>3</sub>	142	38,0	1000
27 <sup>h)</sup> <sup>l)</sup>	CH <sub>3</sub> (S)	H	CH <sub>3</sub> (S)	H	CH <sub>3</sub>	143	2,8	500
28 <sup>i)</sup>	CH <sub>3</sub> (R)	H	CH <sub>3</sub> (S)	H	CH <sub>3</sub>	153-157	5,4	80
29 <sup>k)</sup>	CH <sub>3</sub> (S)	H	CH <sub>3</sub> (R)	H	CH <sub>3</sub>	154-158	0,36	80

<sup>a)</sup> [α]<sub>D</sub> = - 13,0°. <sup>b)</sup> [α]<sub>D</sub> = + 13,0°. <sup>c)</sup> [α]<sub>D</sub> = + 13,5°. <sup>d)</sup> [α]<sub>D</sub> = - 17,0°. <sup>e)</sup> [α]<sub>D</sub> = - 43,0°. <sup>f)</sup> [α]<sub>D</sub> = + 47,7°. <sup>g)</sup> [α]<sub>D</sub> = - 56,0°. <sup>h)</sup> [α]<sub>D</sub> = + 65,0°. <sup>i)</sup> [α]<sub>D</sub> = + 14,2°. <sup>k)</sup> [α]<sub>D</sub> = - 15,8°. <sup>l)</sup> 21, 22, 26 und 27 kristallisieren mit 1 mol Aceton.



Tab. 3. Verschieden 2-arylimino-substituierte 6,7-Dihydro-9,10-dimethoxy-3,7-dimethyl-2H-pyrimido[6,1-a]isochinolin-4(3H)-one **30–43**

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Schmp. [°]	EC <sub>50</sub>	Prel. Tox.
30	H	H	H	H	H	232–233	4,5	312
31	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	192–193	2,7	2500
32	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	230–231	2,0	156
33	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	241–242	0,58	2500
34	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	215–216	64,0	625
35	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	232–233	152,0	625
36	H	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	226	136,0	5000
37	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	256–257	101,0	1250
38	H	F	H	H	H	228–231	39,0	5000
39	H	H	F	H	H	240	19,0	1250
40	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	233	61,0	500
41	F	H	H	H	F	225–226	97,0	2500
42	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	196–197	7,1	1250
43	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl	211–212	12,0	2500

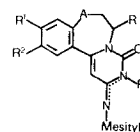


Tab. 4. Im Isochinolin-Teil verschieden alkoxy-substituierte 6,7-Dihydro-2-mesitylimino-3,6-dimethyl-2H-pyrimido[6,1-a]isochinolin-4(3H)-one **44–49**

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Schmp. [°]	EC <sub>50</sub>	Prel. Tox.
44 <sup>a)</sup>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	214–216	1,9	625
45 <sup>b)</sup>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	217–219	184,0	2500
46	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	220	10,6	500
47	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H	119–120	1,2	312
48	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	OCH <sub>3</sub>	220	13,2	156
49	H	–OCH <sub>2</sub> O–	H	H	> 280	25,3	312

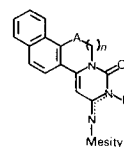
<sup>a)</sup> [α]<sub>D</sub> = +7,3° (S). <sup>b)</sup> [α]<sub>D</sub> = –7,7° (R).

Tab. 5. Im Benzol-Teil verschieden alkoxy-substituierte und im 7 Ring oder Pyrimidin-Teil verschieden alkylierte 8-Heteroanaloge **50** und **53–55** der 7,8-Dihydro-2-mesitylimino-2H,6H-benzo[c]pyrimido[1,6-a]azepin-4(3H)-one **51** und **52**



Nr.	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Schmp. [°]	EC <sub>50</sub>	Prel. Tox.
50	O		–OCH <sub>2</sub> O–	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	256–258	1A	4000
51	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	212–214	0,18	40
52	(CH <sub>3</sub> )CH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	234–235	3,2	80
53	NH	H	H	H	H	302–305	40,0	2500
54	NH	H	H	H	CH <sub>3</sub>	278–280	52,0	312
55	NH		–OCH <sub>2</sub> O–	CH <sub>3</sub>	H	277–278	58,0	2500

Tab. 6. 7,8-Dihydro-2-mesitylimino-2H,6H-naphtho[2,1-f]pyrimido[1,6-d][1,4]-diazepin-4-(3H)-one **57-59** und 6,7-Dihydro-2-mesitylimino-3-methyl-2H-benzof[*f*]-pyrimido[6,1-a]isochinolin-4(3H)-on (**56**)

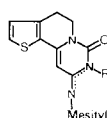
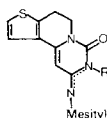


Nr.	A	n	R	Schmp. [°]	EC <sub>50</sub>	Prel. Tox.
<b>56</b>	CH <sub>2</sub>	1	CH <sub>3</sub>	275	158,0	5000
<b>57</b>	NH	2	CH <sub>3</sub>	191–194	14,8	625
<b>58</b>	CH <sub>3</sub> N	2	CH <sub>3</sub>	248	1A	625
<b>59</b>	NH	2	H	> 300	25,6	5000

Tab. 7. Pulssteigerung und Hemmung der Plättchenaggregation an wachen Kaninchen

Nr.	Dosis [μmol/kg]	n	Pulserhöhung [%]	Pl. Hemmung <sup>a)</sup> [%]
<b>13</b>	0,3	5	10	36
	1,0	7	22	62
	3,0	3	63	88
<b>14</b>	100	3	22	14
<b>29</b>	30	2	35	23
<b>28</b>	10	3	59	43
<b>26</b>	100	2	26	1
<b>27</b>	30	2	51	14

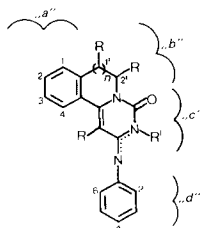
<sup>a)</sup> ADP (3 μmol)-induzierte Aggregation. Mittelwerte 2 und 4 h nach Applikation.



**60** R = H (Schmp. 302 – 305°, EC<sub>50</sub> 232,0)  
**61** R = CH<sub>3</sub> (Schmp. 178 180°, EC<sub>50</sub> 265,0)

**62** R = H (Schmp. 300 – 303°, EC<sub>50</sub> 210,0)  
**63** R = CH<sub>3</sub> (Schmp. 252°, EC<sub>50</sub> 206,0)

**Diskussion.** – Wie aus den Tab. 1–6 ersichtlich ist, sind die meisten der hergestellten Substanzen Hemmer der kollagen-induzierten Blutplättchenaggregation. Daneben hemmen sie auch die ADP- und thrombin-induzierte Aggregation im gleichen Ausmass. Die Verbindungen sind potente Hemmer der cAMP- und cGMP-Phosphodiesterase; eine Korrelation zwischen Phosphodiesterase-Hemmung und Blutplättchenaggregationshemmung konnten wir nachweisen. Anhand der Daten kann man auch eine Struktur-Ak-



tivitätsbeziehung erkennen<sup>2)</sup>. 'a': Der aromatische Ring muss in Positionen 1 und 2 oder 2 und 3 je einen MeO-Substituenten tragen. Diethoxy-substituierte oder 2,3-Methylen-dioxy-Derivate sind weniger aktiv. Wenn an 1 und 2 ein zusätzlicher Benzol-Ring anne-liert ist, ist noch eine geringe Aktivität vorhanden.

'b': *n* kann 1 oder 2 sein; d. h. es kann ein 6- oder 7gliedriger Ring vorliegen. Die 7-Ring-Verbindungen scheinen toxischer zu sein als die entsprechenden 6-Ring-Analogen. R kann H oder eine kurze Alkyl-Kette, bevorzugt Me, sein. Interessanterweise sind bei Enantiomeren diejenigen mit hinter der Ebene liegenden Substituenten deutlich aktiver. In 1'-substituierten Verbindungen ist das bei (*R*)-konfigurierten, in 2'-substituierten Verbindungen bei (*S*)-konfigurierten Verbindungen der Fall. In 7-Ringen kann man das C-Atom in Position 1' durch N ersetzen ohne die Aktivität ganz zu verlieren. Ersatz durch O führt zu inaktiven Verbindungen.

'c': R kann H oder Me, R' H oder eine kurze Alkyl-Kette sein.

'd': Der aromatische Ring, und es muss ein aromatischer Ring sein, sollte zwei Me-Substituenten in Position 2 und 6 tragen. In Position 4 kann zusätzlich eine Me-Gruppe stehen. Halogen- und MeO-Substituenten erniedrigen die Aktivität. Eine mögliche Erklärung für die Notwendigkeit zweier Me-Gruppen in Positionen 2 und 6 findet man in einer Röntgenstrukturanalyse, die an HL-725 (**1a**) gemacht wurde<sup>3)</sup>. Sie zeigt, dass die Ebene der Trimethylphenyl-Gruppe in einem Winkel von 90° zur Ebene des Pyrimidoisochinolinon-Systems steht. Die beiden Me-Gruppen in Position 2 und 6 verhindern eine Rotation dieses Substituenten in die Ebene des heterocyclischen Systems.

Die meisten Verbindungen zeigen wie erwartet auch eine Wirkung auf den Kreislauf. Die erhoffte Trennung der beiden Effekte ist möglich (Tab. 7). So zeigt **13** bei einer Dosis von 1 µmol/kg über 50% Hemmung der Plättchenaggregation bei nur 22% Pulserhöhung. Ob andere Nebenwirkungen (Sehstörungen) auftreten, wird eine mit **13** geplante klinische Studie zeigen.

Bei der Phosphodiesterase handelt es sich nicht um ein einziges Enzym, sondern um eine Anzahl von Isoenzymen, die unterschiedliche Substrat- (cycl. AMP *vs.* cycl. GMP) und Organspezifität zeigen [14]. Die angedeutete Möglichkeit [14], mehr spezifische Phosphodiesterasehemmer zu finden, wird durch diese Arbeit bestätigt. Die Konfiguration an den Chiralitätszentren ist dabei von entscheidender Bedeutung (s. Tab. 7). Eine Spekulation über die Topographie der 'active site' wäre jedoch zu gewagt.

Die von uns früher untersuchten Imidazochinazolinone [4] (deren blutplättchenaggregationshemmende Wirkung nach der gleichen Methode bestimmt wurde, so dass die entsprechenden *EC*<sub>50</sub>-Werte mit den hier vorliegenden vergleichbar sind) sind ebenfalls sehr starke Phosphodiesterase-Hemmer [15]. Eine Selektivität wie bei den hier beschriebenen Verbindungen konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Wir danken folgenden Kollegen für zahlreiche analytische, spektroskopische und biologische Untersuchungen: Dr. W. Vetter und Herrn W. Meister (MS), Dr. C. Chopard (IR), Drs. G. Englerl und W. Arnold (<sup>1</sup>H-NMR), Dr. J. Daly und Herrn P. Schönholzer (Röntgenstrukturanalyse), Dr. A. Dirschel (Mikroanalysen), Dr. E. Bonetti (Toxikologie) und Frau L. Tuenschel und H. Amrein für ihre Mitarbeit.

<sup>2)</sup> Willkürliche Numerierung.

<sup>3)</sup> Durchgeführt von Dr. J. Daly (F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel), unveröffentlicht.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Vgl. [11]. Für alle Substanzen wurden korrekte Elementaranalysen (C, H, N) erhalten. Die leicht zu interpretierenden  $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Spektren waren im Einklang mit den vorgeschlagenen Strukturen. Die als Ausgangsmaterial benutzten Amine **A** wurden entweder durch Reduktion eines Nitrostyrols oder eines Arylalkylnitrils erhalten. Optisch aktive Amine wurden durch Racematspaltung [12] oder durch enantioselektive Synthese [13] hergestellt.

*Allgemeine Methode zur Herstellung der Harnstoff-Derivate B.* Eine Lsg. von 2 mol des entsprechenden Amin-hydrochlorids **A**·HCl in 2,5 l  $\text{H}_2\text{O}$  wurde auf  $50^\circ$  erhitzt. Bei dieser Temp. wurden im Laufe von 2 h in 5 g-Portionen insgesamt 2 mol NaOCN zugegeben. In vielen Fällen kristallisierte **B** partiell schon nach Zugabe der 5. Portion aus. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch weitere 2 h bei  $50^\circ$  gerührt und dann auf *ca.*  $0^\circ$  abgekühlt. Das ausgefallene **B** (Ausbeute > 90%) wurde abfiltriert und gut mit eiskaltem  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Ohne weitere Reinigung konnte das Produkt für die nächste Stufe eingesetzt werden. Die meisten der bis jetzt nicht bekannten **B** sind in Tab. 8 aufgeführt.

*Allgemeine Methode zur Herstellung der Barbitursäure-Derivate C.* Zu einer Lsg. von 2,17 mol Na in 1 l EtOH wurden 2,21 mol Malonsäure-diethylester in 1 l EtOH getropft. Dazu wurden dann 2,06 mol des Harnstoff-Derivates **B** gegeben. Das Gemisch wurde 20 h unter Rückfluss gerührt. Zu der noch warmen Lsg. wurden dann 300 ml 25% HCl-Lsg., gefolgt von 3,5 l  $\text{H}_2\text{O}$ , gegeben. Nach Abkühlung (Eisbad) wurde das kristalline **C** abfiltriert (Ausbeute *ca.* 90%) und gut mit kaltem  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Das Produkt konnte ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt werden. Einige **C** wurden aus AcOEt/Hexan umkristallisiert (s. Tab. 9).

*Allgemeine Methode zur Herstellung der Pyrimidoisochinolinone 2–11, 53, 55, 59, 60 und 62.* Eine Suspension von 200 g Barbitursäure-Derivat **C** in 500 ml  $\text{POCl}_3$  wurde unter Rühren 24 h auf  $80^\circ$  erhitzt (HCl-Entwicklung!). Die nun rot-braune Lsg. wurde abgekühlt und auf *ca.* 300 ml eingeengt. Der honigartige Rückstand wurde dann unter Rühren langsam auf 5 l  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen, dessen Temp. durch gelegentliche Zugabe von Eis zwischen  $40$ – $60^\circ$  gehalten wurde. Die wässrige Lsg. wurde dann abgekühlt und unter Köhlen mit 28% NaOH-Lsg. auf pH 11 gebracht. Das Gemisch wurde mit AcOEt extrahiert, die org. Lsg. mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (**D**; Ausbeute *ca.* 95%) wurde in 2 l  $\text{CHCl}_3$  gelöst und mit 3 Äquiv. des entsprechenden Amines (z. B. 2,4,6-Trimethylanilin) versetzt und 20 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wurde das Lsgm. abgedampft, der Rückstand in 2 l AcOEt und 2 l ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gelöst und die org. Phase abgetrennt. Diese wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 2 l Aceton gelöst und in einem feinen Strahl in 20 l stark gerührtes Hexan eingetragen. Das Produkt **E** fiel dabei als feines Pulver an. Es konnte entweder aus AcOEt/Hexan umkristallisiert werden, oder, wieder in Aceton gelöst, durch Einleiten von 1 Äquiv. HCl als Hydrochlorid isoliert werden (Ausbeute 90%). Die so hergestellten Verbindungen sind in Tab. 1, 5 und 6 aufgeführt.

*Allgemeine Methode zur Alkylierung der Pyrimidoisochinolinone ( $\rightarrow$ F).* Eine Lösung von 1 mol des entsprechenden Pyrimidoisochinolinones in 6 l Aceton und 3 mol Alkyliodid wurde in Anwesenheit von 800 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  unter Rühren 3 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde abgekühlt, das Gemisch abgedampft und der Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen. Nun wurde 3mal mit AcOEt extrahiert, die org. Lsg. mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet und durch eine kurze Säule mit Kieselgel filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand in 1,2 l Aceton gelöst. In die Lsg. wurde dann gasförmiges HCl eingeleitet bis zu einem pH von *ca.* 2. Das Hydrochlorid des entsprechenden Produktes fiel dabei aus. Zum Gemisch wurden noch 5 l  $\text{Et}_2\text{O}$  gegeben und dann das Produkt abfiltriert. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung in 2 l Aceton suspendiert, kurz aufgeköcht, abgekühlt und wieder isoliert. Die so hergestellten Verbindungen sind in den Tab. 2–6 enthalten.

*Kollagen-induzierte Plättchenaggregation in vitro.* Plättchenreiches Plasma (PRP) wurde durch Zentrifugation aus citratisiertem (12,9 mM) menschlichem Venenblut gewonnen. Aus einer Stammlösung der Verbindung wurde eine Konzentrationsreihe hergestellt. Proben der Lsg. wurden während 10 min bei  $37^\circ$  in vorgewärmtem PRP vorinkubiert. Danach wurde die Aggregation der Plättchen durch Zugabe von Kollagen-Fibrillen ausgelöst und nach der Methode von Born [10] im Aggregometer gemessen. Die maximale Aggregationsgeschwindigkeit diente als Mass für die Plättchenaggregation und wurde in prozentualen Transmissionseinheiten pro Zeiteinheit ausgedrückt. Der Transmissionsunterschied zwischen PRP und plättchenarmem Plasma wurde als 100% genommen. Die interpolierte Konzentration, die gegenüber der Lsgm.-Kontrolle eine 50% Hemmung hervorrief ( $IC_{50}$ ), diente als Wirkungsmass für die Verbindungen.

*Pulsmessung und Plättchenaggregation ex vivo an wachen Kaninchen.* Die Verbindungen wurden in  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,9% NaCl oder 10% Alkohol gelöst und nach Bestimmung der Vorwerte mit der Schlundsonde (1 ml/kg) an Kaninchen

Tab. 8. Harnstoff-Derivate B

Verbindung	A	R'	n	R	Schmp. [°]
N-[2-(2-Thienylethyl)harnstoff	CH <sub>2</sub>	H	1	a)	92
N-[2-(3-Thienylethyl)harnstoff	CH <sub>2</sub>	H	1	b)	128-129
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)propyl]harnstoff	CH(CH <sub>3</sub> )	H	1	2CH <sub>3</sub> O	179-180
N-(3-Phenylpropyl)harnstoff	CH <sub>2</sub>	H	2	H	148-150
N-(1-Methyl-2-phenylethyl)harnstoff	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	H	124-125
N-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propyl]harnstoff	CH <sub>2</sub>	H	2	2CH <sub>3</sub> O	164-166
N-[2-Methyl-2-(p-tolyl)propyl]harnstoff	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1	CH <sub>3</sub>	91-92
N-[2-(4-Methoxyphenyl)-2-methylpropyl]harnstoff	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1	CH <sub>3</sub> O	137-138
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-ethylbutyl]harnstoff	C(Et) <sub>2</sub>	H	1	2CH <sub>3</sub> O	135-138
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylethyl]harnstoff	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	2CH <sub>3</sub> O	172-173
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methylpropyl]harnstoff	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1	2CH <sub>3</sub> O	152
N-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)butyl]harnstoff	CH <sub>2</sub>	H	3	2CH <sub>3</sub> O	144-145
N-[2-(p-Tolyl)propyl]harnstoff	CH(CH <sub>3</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>	77-79
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)propyl]harnstoff <sup>c)</sup>	CH(CH <sub>3</sub> )	H	1	2CH <sub>3</sub> O	187-188
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)propyl]harnstoff <sup>d)</sup>	CH(CH <sub>3</sub> )	H	1	2CH <sub>3</sub> O	186-188
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylphenyl]harnstoff <sup>e)</sup>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	2CH <sub>3</sub> O	167-169
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylphenyl]harnstoff <sup>f)</sup>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	2CH <sub>3</sub> O	167-168
N-[2-(2 <i>H</i> -Benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-yl)-1-methylethyl]harnstoff	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	OCH <sub>2</sub> O	151
N-[2-(1-Naphthylamino)ethyl]harnstoff	CH <sub>2</sub>	H	1	<sup>g)</sup>	163-164
N-[2-(2 <i>H</i> -Benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-yl)oxy-1-methylethyl]harnstoff	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	OCH <sub>2</sub> O	153-155
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylethyl]harnstoff	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	2EtO	114
N-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)butyl]harnstoff	CH(CH <sub>3</sub> )	H	2	2CH <sub>3</sub> O	87-89
N-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methylpropyl]harnstoff	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	H	1	2CH <sub>3</sub> O	132-133
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethylethyl]harnstoff <sup>m)</sup>	CH <sub>2</sub>	Et	1	2CH <sub>3</sub> O	135-137
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethylethyl]harnstoff <sup>n)</sup>	CH <sub>2</sub>	Et	1	2CH <sub>3</sub> O	135-136
N-[2-(2 <i>H</i> -Benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-yl)amino-1-methylethyl]harnstoff	NHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	OCH <sub>2</sub> O	176-178
N-[2-(Phenylamino)ethyl]harnstoff	NHCH <sub>2</sub>	H	1	H	107-109
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylpropyl]harnstoff <sup>p)</sup>	CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	1	2CH <sub>3</sub> O	120-121
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylpropyl]harnstoff <sup>q)</sup>	CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	1	2CH <sub>3</sub> O	121-122
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylpropyl]harnstoff <sup>r)</sup>	CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	1	2CH <sub>3</sub> O	141-143
N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylpropyl]harnstoff <sup>s)</sup>	CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	1	2CH <sub>3</sub> O	142-144

a) 2-Thienyl. <sup>g)</sup>  $[\alpha]_D = -11.1^\circ$ , (R).

b) 3-Thienyl. <sup>h)</sup>  $[\alpha]_D = +11.8^\circ$ , (S).

c)  $[\alpha]_D = +45.1^\circ$ , (R).

d)  $[\alpha]_D = -42.0^\circ$ , (S).

<sup>b)</sup>  $[\alpha]_D = +11.4^\circ$ , (S).

<sup>c)</sup>  $[\alpha]_D = -9.0^\circ$ , (R).

<sup>d)</sup>  $[\alpha]_D = -15.9^\circ$ , (S).

<sup>b)</sup>  $[\alpha]_D = +15.8^\circ$ , (R,S).

<sup>c)</sup>  $[\alpha]_D = -15.9^\circ$ , (R,R).

<sup>m)</sup>  $[\alpha]_D = +17.2^\circ$ , (S,S).



Tab. 9. Barbitursäure-Derivate C

Verbindung	A	R'	n	R	Schmp. [°]
1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)propyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	CH(CH <sub>3</sub> )	H	1	2CH <sub>3</sub> O	85-86
1-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	CH <sub>2</sub>	H	2	2CH <sub>3</sub> O	119-121
1-[2-(2-Thienyl)ethyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	CH <sub>2</sub>	H	1	a)	214-215
1-[2-(3-Thienyl)ethyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	CH <sub>2</sub>	H	1	b)	208-210
1-(3-Phenylpropyl)pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	CH <sub>2</sub>	H	2	H	106-108
1-[2-Methyl-2-( <i>p</i> -tolyl)propyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1	CH <sub>3</sub>	195-196
1-[2-(4-Methoxyphenyl)-2-methylpropyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1	CH <sub>3</sub> O	175-176
1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-ethylbutyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	C(Et) <sub>2</sub>	H	1	2CH <sub>3</sub> O	155-157
1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylethyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	2CH <sub>3</sub> O	162-164
1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methylpropyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1	2CH <sub>3</sub> O	150-152
1-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)butyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	CH <sub>2</sub>	H	3	2CH <sub>3</sub> O	150-152
1-[2-( <i>p</i> -Tolyl)propyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	OH(CH <sub>3</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>	112-113
1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylethyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion <sup>c)</sup>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	2CH <sub>3</sub> O	177-178
1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylethyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion <sup>d)</sup>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	2CH <sub>3</sub> O	178-179
1-[2-(1-Naphthylamino)ethyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	CH <sub>2</sub>	H	1	e)	310
1-[2-(2 <i>H</i> -Benzol[1,3]dioxol-5-yl)amino-1-methylethyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	NHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	OCH <sub>3</sub> O	300
1-[2-(Phenylamino)ethyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion	NHCH <sub>2</sub>	H	1	H	192
1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylpropyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion <sup>e)</sup>	CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	1	2CH <sub>3</sub> O	178-181
1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylpropyl]pyrimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion <sup>f)</sup>	CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	1	2CH <sub>3</sub> O	179-182

a) 2-Thienyl.

b) 3-Thienyl.

c) [α]<sub>D</sub> = -92.2°, (R).

d) [α]<sub>D</sub> = +93.2°, (S).

e) (1-Naphthyl)amino.

f) [α]<sub>D</sub> = -9.2°, (R,R).

g) [α]<sub>D</sub> = +10.6°, (S,S).

verabreicht. Pulsmessung und Plättchenaggregation wurden 2 und 4 h nach der Applikation wiederholt. Mittels am wachen Tier gesteckten Nadelelektroden und eines *Beckman-RM*-Dynographen wurde ein Elektrokardiogramm aufgenommen. Kaninchen und Aufnahmegerät befanden sich in getrennten Räumen. Der Vorwert wurde nach einer Ruhezeit von ca. 30 min registriert. Die Pulsfrequenz wurde durch Auszählen von 40 Ausschlägen auf dem Schreiberpapier ermittelt. Die Werte zweier Messungen im Abstand von 5 min wurden gemittelt.

Für die Bestimmung der Plättchenaggregation wurden 4,5 ml Blut aus der Ohrarterie in 0,5 ml 90 mM Trinitrium-citrat entnommen und plättchenreiches Plasma (PRP) durch Zentrifugation gewonnen. Bei 37° wurden 250 µl PRP vorgewärmt. Dann wurde die Aggregation mit 15 µl ADP (50 µM) ausgelöst und nach der Methode von *Born* [10] im Aggregometer gemessen. Die maximale Aggregationsgeschwindigkeit diente als Mass für die Plättchenaggregation und wurde in prozentualen Transmissionseinheiten pro Zeiteinheit ausgedrückt. Der Transmissionsunterschied zwischen PRP und plättchenarmem Plasma wurde als 100% genommen. Die Aggregationshemmung der Verbindungen wurde in % des Vorwertes ausgedrückt.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Böhm, A. J. Giessler, *Die Pharmazie* **1986**, 41, 1.
- [2] F. Seuter, A. Scriabine, 'Cardiovascular Pharmacology', Ed. M. Antonaccio, Raven Press, New York, 1984, S. 475.
- [3] G. L. Longenecker, 'The Platelets: Physiology and Pharmacology', Academic Press, Orlando, 1985.
- [4] F. Kienzle, A. Kaiser, M. S. Chodnekar, *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ter.* **1982**, 17, 547.
- [5] W. N. Beverung, R. A. Partyka, to *Bristol-Myers, Co.* **1976**, U.S. Patent 3932407 und 3983120.
- [6] J. S. Fleming, J. P. Buynisky, *Thromb. Res.* **1979**, 15, 373.
- [7] B. Lal, A. N. Dohadwalla, N. K. Dadkar, A. D'Sa, N. J. de Souza, *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 1470.
- [8] B. A. Schölkens, A. N. Dohadwalla, *Arch. Pharmacol.* **1982**, 319 (Suppl.), R 49.
- [9] B. Lal, H. Dornauer, B. K. Bhattacharya, A. N. Dohadwalla, N. J. de Souza, to *Hoechst* **1976**, Ind. Patent 147624, **1977**, Dt. Patent P 2720085.7.
- [10] F. Michal, G. V. R. Born, *Nature New Biol.* **1971**, 231, 220.
- [11] F. Kienzle, J. Y. Fellmann, J. Stadlwieser, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 689.
- [12] D. J. Cram, J. E. McCarty, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5740.
- [13] D. E. Nichols, C. F. Barfknecht, D. B. Rusterholz, F. Bennington, R. D. Morris, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 480.
- [14] R. E. Weishaar, M. H. Cain, J. A. Bristol, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 537.
- [15] R. Muggli, T. B. Tschopp, E. Mittelholzer, H. R. Baumgartner, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1985**, 235, 212.