



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 648 022 A5

⑤① Int. Cl. 4: C 07 D 217/24

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

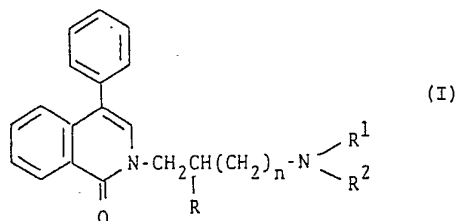
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer:	1921/82	㉚ Inhaber:	Maruko Seiyaku Co., Ltd., Nagoya-shi/Aichi (JP) Taiho Pharmaceutical Company, Limited, Chiyoda-ku/Tokyo (JP)
㉒ Anmeldungsdatum:	29.03.1982		
㉓ Priorität(en):	28.03.1981 JP 56-44700 04.03.1982 JP 57-33015	㉛ Erfinder:	Senda, Shigeo, Gifu-shi/Gifu (JP) Ohtani, Osamu, Minokamo-shi/Gifu (JP) Katho, Eiichi, Haguri-gun/Aichi (JP) Nagasaka, Mitsuaki, Kariya-shi/Aichi (JP) Miyake, Hidekazu, Itanao-gun/Tokushima (JP) Fujiwara, Khosuke, Tokushima-shi/Tokushima (JP) Tanaka, Motoaki, Tokushima-shi/Tokushima (JP)
㉔ Patent erteilt:	28.02.1985		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	28.02.1985	㉜ Vertreter:	Bovard AG, Bern 25

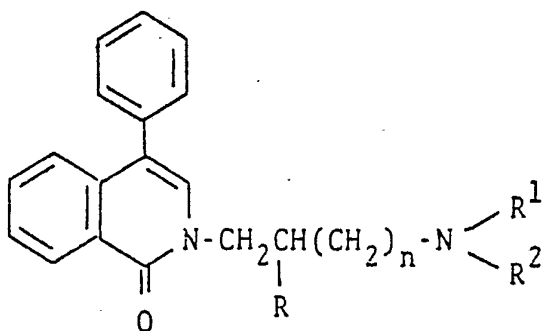
⑤④ **1(2H)-Isochinolon-Verbindungen und Säureadditionssalze davon.**

⑤⑦ Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sind verwendbar als pharmazeutisch wirksame Verbindungen. Sie weisen Antiulkuswirkung, steigernde Wirkung auf den Blutfluss in der mucosen Membran des Magens, antihypertensive, analgetische, an-thystamine, anticholinergische und Hemmwirkung auf die gastrische Sekretion auf.

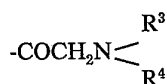


PATENTANSPRÜCHE

1. 1(2H)-Isochinolon-Verbindung der Formel



worin n 0 oder 1 ist, R Methyl oder Hydroxy darstellt, R^1 Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 C-Atomen, Alkenyl mit 3-4 C-Atomen oder Alkynyl mit 3-4 C-Atomen bedeutet und R^2 Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 C-Atomen, Alkenyl mit 3-4 C-Atomen, Alkynyl mit 3-4 C-Atomen, Benzyl, Äthoxycarbonyl, Mono- oder Dialkylcarbamoyl mit 1-4 C-Atomen in jeder Alkylgruppe, Acetyl, Mono- oder Dialkylaminoäthoxyacetyl oder eine Gruppe der Formel



bedeutet, wobei R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 C-Atomen, Hydroxyalkyl mit 2-4 C-Atomen oder Allyl oder R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe darstellen, unter der Voraussetzung, dass wenn R Methyl bedeutet sowohl R^1 als R^2 nicht Alkyl sein können und wenn R Hydroxy darstellt, n eine ganze Zahl von 1 bedeutet; sowie Säureadditionssalze davon.

2. 1(2H)-Isochinolon-Verbindung nach Anspruch 1, worin die genannte heterocyclische Gruppe Pyrrolidino, Piperazino, 4-Methylpiperazino, Piperidino oder Morpholino ist.

3. 2-(2-N,N-Diallylaminoethyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon oder ein Säureadditionssalz davon gemäss Anspruch 1.

4. 2-(3-N,N-Diallylamino-2-methylpropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon oder ein Säureadditionssalz davon gemäss Anspruch 1.

5. 2-(2-Aminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon oder ein Säureadditionssalz davon, gemäss Anspruch 1.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue 1(2H)-Isochinolon-Verbindungen und Säureadditionssalze davon, welche antiulkus-Wirkung aufweisen, welche die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in der Mukosa des Magens vergrössern, welche antihypertensive, analgetische, antihistamine, anticholinergische und Hemmwirkung auf die gastrische Sekretion bei Mensch und Säugetier aufweisen.

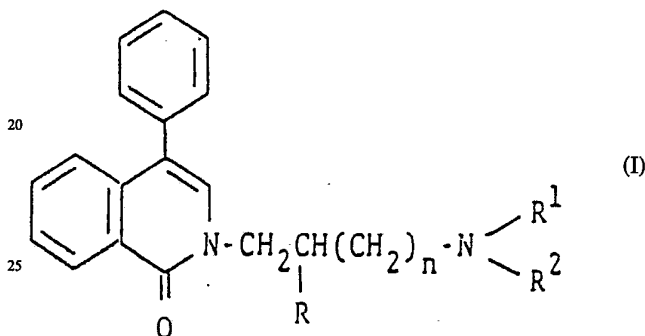
Bis heute sind eine grosse Zahl von 1(2H)-Isochinolon-Verbindungen bekannt mit verschiedensten pharmakologischen Wirkungen. So enthalten z.B. US-PS 3 600 394 von Coyne et al. (mit entzündungshemmender und antimikrobieller Aktivität); die japanische Patentpublikation (ungeprüft) No. 122 075/76 und die DT-OLS 2 702 600 7-substituierte-3-substituierte-phenyl-1(2H)-isochinolon-Verbindungen, welche z.B. antikonvulsiv und antihypertensiv wirken. Diese bekannten Verbindungen sind jedoch von den Verbindungen der vorliegenden Erfindung verschieden in ihrer Aktivität und/oder ihrer chemischen Struktur.

Es wurde gefunden, dass einige Typen von 1(2H)-Iso-

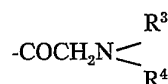
chinolon-Verbindungen ausgezeichnete analgetische digastrische sekretionshemmende, antidepressive, antihistamine, anticholinergische und anti-ulkus-Wirkungen aufweisen, wie beschrieben in US-Patentanmeldung No. 182 188, angemeldet am 28. August 1980. Als Ergebnis weitergehender Studien wurde dann gefunden, dass die 1(2H)-Isochinolon-Verbindungen und die Säureadditionssalze davon, gemäss vorliegender Erfindung als pharmazeutisch wirksame Verbindungen nützlich sind.

Die vorliegende Erfindung liefert demzufolge neue 1(2H)-Isochinolon-Verbindungen der Formel I sowie Säureadditionssalze davon, welche nützlich sind als pharmakologisch wirksame Verbindungen.

Die 1(2H)-Isochinolon-Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden dargestellt durch die Formel



worin n 0 oder 1 ist, R Methyl oder Hydroxy darstellt, R^1 Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 C-Atomen, Alkenyl mit 3-4 C-Atomen oder Alkynyl mit 3-4 C-Atomen bedeutet und R^2 Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 C-Atomen, Alkenyl mit 3-4 C-Atomen, Alkynyl mit 3-4 C-Atomen, Benzyl, Äthoxycarbonyl, Mono- oder Dialkylcarbamoyl mit 1-4 C-Atomen in jeder Alkylgruppe, Acetyl, Mono- oder Dialkylaminoäthoxyacetyl oder eine Gruppe der Formel



bedeutet, wobei R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 C-Atomen, Hydroxyalkyl mit 2-4 C-Atomen oder Allyl oder R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe darstellen, unter der Voraussetzung, dass wenn R Methyl bedeutet sowohl R^1 als R^2 nicht Alkyl sein können und wenn R Hydroxy darstellt, n eine ganze Zahl von 1 bedeutet; sowie Säureadditionssalze davon.

Die 1(2H)-Isochinolon-Verbindungen der Formel I und die Säureadditionssalze davon weisen ausgezeichnete antiulkus-Wirkung, blutflusssteigernde Wirkung in der Mukosa des Magens, antihypertensive, analgetische, antihistamine, anticholinergische und hemmende Wirkung auf die gastrische Sekretion auf und sind demzufolge nützlich als pharmazeutische Mittel.

Der verwendete Ausdruck «Alkyl» bedeutet eine geradkettige oder verzweigtkettige Alkyl-Gruppe mit 1-4 C-Atomen und umfasst Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl.

Der Ausdruck «Alkenyl» bedeutet eine Alkenyl-Gruppe mit 3-4 C-Atomen und umfasst z.B. Allyl, 2-Butenyl und ähnliche.

Der Ausdruck «Alkynyl» steht für Alkynyl-Gruppen mit 3-4 C-Atomen und umfasst z.B. 2-Propynyl und ähnliche.

Der Ausdruck «heterocyclische Gruppe» im Zusammenhang mit $-\text{NR}^3\text{R}^4$ bedeutet eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, welche ein oder mehrere Stickstoffatome

oder Stickstoff und Sauerstoff als Heteroatome enthält und welche mit einer Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen substituiert sein kann. Bevorzugte Beispiele für heterocyclische Gruppen sind Pyrrolidino, Piperazino, 4-Methylpiperazino, Piperidino und Morpholino.

Der Ausdruck «Säureadditionssalze davon» steht für pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von anorganischen oder organischen Säuren wie Hydrochloride, Sulfate, Hydrobromide, Methansulfonate, Maleate, Tartrate, Citrate, Lactate und ähnliche.

Die 1(2H)-Isochinolon-Verbindungen der Formel I können je nach Art der Aminogruppe $-NR^1R^2$ nach verschiedenen Verfahren erhalten werden.

Die Verbindung der Formel I, worin NR^1R^2 eine Amino-Gruppe oder eine Benzylamino-Gruppe bedeuten, können hergestellt werden durch Heisserschmelzen eines 2-(chloralkyl)-1(2H)-isochinolon zusammen mit Benzylamin in inerter Atmosphäre, wie im Stickstoffstrom während 1-5 h, wobei das entsprechende 2-(benzylaminoalkyl)-1(2H)-isochinolon erhalten wird. Die Verbindungen der Formel I, worin NR^1R^2 eine Amino-Gruppe darstellt können dann durch katalytische Reduktion des resultierenden 2-(benzylaminoalkyl)-1(2H)-isochinolon in einem Lösungsmittel wie einem Gemisch von Eisessig und Ethanol und in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Aktivkohle, Platinoxid, Palladiumoxid oder ähnliche und unter Einleiten von Wasserstoffgas ins Reaktionsgemisch bei einer Temperatur von Zimmertemperatur (d.h. 15-30°C) bis 80°C und unter Atmosphärendruck erhalten werden.

Die Reaktion zwischen den 2-(chloralkyl)-1(2H)-isochinolon und Benzylamin erfolgt vorzugsweise mit 1,8-2 Mol Benzylamin pro Mol des 2-(chloralkyl)-1(2H)-isochinolon.

Verbindungen der Formel I, worin NR^1R^2 Äthoxycarbonylamino darstellt, können erhalten werden durch Umsetzen des 2-(aminoalkyl)-1(2H)-isochinolon, hergestellt wie oben beschrieben, mit Äthyl-Chlorcarbonat in einem Lösungsmittel wie Äthanol, Isopropanol und ähnliche und in Gegenwart eines basischen Katalysators wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat und ähnliche bei Zimmertemperatur. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise unter Verwendung von 1,5-2 Molen Äthylchlorcarbonat pro Mol des 2-(aminoalkyl)-1(2H)-isochinolon während einer Dauer von 1-5 h.

Die Verbindungen der Formel I, worin NR^1R^2 N'-alkylureido oder N',N'-dialkylureido bedeutet, d.h. Verbindungen, worin R^1 Wasserstoff und R^2 Mono- oder Dialkylcarbonyl darstellen, können durch Umsetzen des 2-(aminoalkyl)-1(2H)-isochinolon, hergestellt wie oben beschrieben, mit einem Isocyanat wie Methylisocyanat, Äthylisocyanat und ähnliche oder einem Carbamylchlorid wie Dimethylcarbamylchlorid, Diäthylcarbamylchlorid und ähnliche in einem Lösungsmittel wie Benzol, Toluol und ähnliche bei Zimmertemperatur erhalten werden.

Die Reaktion erfolgt vorzugsweise unter Verwendung von 1-1,4 Molen von Isocyanat oder Carbamylchlorid pro Mol des 2-(aminoalkyl)-1(2H)-isochinolon während einer Dauer von 1-5 h.

Die Verbindungen der Formel I, worin NR^1R^2 Acetamido darstellen, können durch Umsetzen des 2-(aminoalkyl)-1(2H)-isochinolon, hergestellt wie oben beschrieben, mit Essigsäure anhydriert in Eisessig bei Zimmertemperatur bis erhöhter Temperatur (d.h. bis ca. 100°C) in einem Molarverhältnis von 1,5-5 Molen Essigsäure anhydriert pro Mol 2-(aminoalkyl)-1(2H)-isochinolon während einer Dauer von 1-5 h, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I, worin NR^1R^2 Aminoäthoxyacetamido darstellt, können hergestellt werden durch Umsetzen des 2-(aminoalkyl)-1(2H)-isochinolon mit Chloracetylchlorid in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan,

Chloroform und ähnliche und in Gegenwart eines basischen Katalysators wie Natriumhydroxid, Natriumcarbonat und ähnliche bei einer Temperatur von 0-10°C während 1-5 h und unter Verwendung von 1-1,5 Molen Chloracetylchlorid pro Mol des 2-(aminoalkyl)-1(2H)-isochinolon, um das entsprechende 2-(chloracetamidoalkyl)-1(2H)-isochinolon zu erhalten, worauf dieses mit Natrium-mono- oder -dialkylaminoäthylat wie Natriumdimethylaminoäthylat, Natriumdiäthylaminoäthylat, Natriumisopropylaminoäthylat und ähnliche in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Chloroform und ähnliche bei Zimmertemperatur während 24-48 h unter Verwendung von 1,5-2 Molen Natriummono- oder -dialkylaminoäthylat pro Mol 2-(chloracetamidoalkyl)-1(2H)-isochinolon, umgesetzt wird.

Die Verbindungen der Formel I, worin NR^3R^4 eine Aminogruppe darstellt, können hergestellt werden durch Umsetzen des 2-(chloracetamidoalkyl)-1(2H)-isochinolon in einer Gabriel-Reaktion. Genauer gesagt können die gewünschten Verbindungen erhalten werden durch Erhitzen eines Gemischs von 2-(chloracetamidoalkyl)-1(2H)-isochinolon, Phthalimid und Kaliumcarbonat in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid bei einer Temperatur von ca. 80°C während 5-10 h um das 2-(phthalimidoacetamidoalkyl)-1(2H)-isochinolon zu erhalten, worauf dieses mit Hydrazin in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol und ähnliche umgesetzt wird, währenddem das Gemisch während 5-10 h auf Rückflusstemperatur erhitzt wird und worauf nach Abkühlen konzentrierte Chlor/Wasserstoffsäure zum Reaktionsgemisch gegeben wird, gefolgt von Rühren bei Zimmertemperatur. In der genannten Reaktion wird Phthalimid in einer Menge von 1,2-1,5 Molen pro Mol des 2-(2-chloracetamidoalkyl)-1(2H)-isochinolon verwendet und Hydrazin wird eingesetzt in einer Menge von 2-4 Molen pro Mol 2-(phthalimidoacetamidoalkyl)-1(2H)-isochinolon.

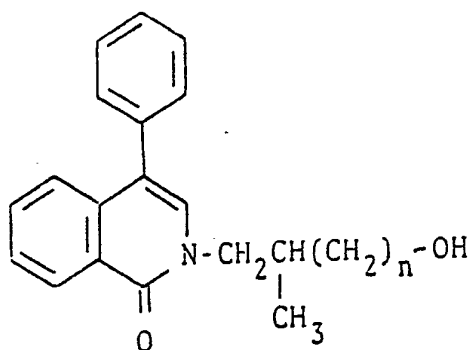
Die Verbindungen der Formel I, worin NR^3R^4 Alkylamino, Hydroxyalkylamino, Allylamino, eine heterocyclische Gruppe oder andere Gruppen bedeuten, können hergestellt werden durch Umsetzen des 2-(chloracetamidoalkyl)-1(2H)-isochinolon mit einem der gewünschten Amine, welches eingeführt werden soll z.B. Dimethylamin, Diäthylamin, Diäthanolamin, Diallylamin, Morpholin, 4-Methylpiperazin, Pyrrolidin, Piperidin und ähnliche in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Methanol, Äthanol, Benzol und ähnliche. Die Reaktionsbedingungen in der genannten Reaktion variieren in grossem Ausmass je nach verwendetem Amin, die Reaktion erfolgt jedoch üblicherweise unter Verwendung von 3-5 Molen Amin pro Mol des 2-(chloracetamidoalkyl)-1(2H)-isochinolon während 2-10 h unter Erhitzen auf Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches.

Die Verbindungen der Formel I, worin R^1 Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl und R^2 Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder Benzyl darstellen, können hergestellt werden durch Umsetzen eines 2-(halogenalkyl)-1(2H)-isochinolon mit einem Amin, entsprechend der Gruppe NR^1R^2 in Gegenwart oder Abwesenheit eines Katalysators wie Kupferpulver, Kaliumcarbonat, Kaliumiodid, Natriumiodid, usw. unter Erhitzen auf eine Temperatur von 120-160°C während 1-30 h. Die Reaktion kann unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methyläthylketon, Dimethylformamid, Xylol, Tetralin oder ähnliche und unter Verwendung eines Amin als Reaktant im Überschuss, der gleichzeitig als Lösungsmittel dient, erfolgen. Falls das verwendete Amin einen tiefen Siedepunkt hat, kann die Reaktion vorzugsweise im geschlossenen Gefäss durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel I, worin R Hydroxy darstellt, können hergestellt werden durch Umsetzen von 4-phenyl-1(2H)-isochinolon mit Epichlorhydrin oder Epibromhydrin in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid,

Toluol, Xylol oder ähnliche und in Gegenwart eines Katalysators wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydrid und ähnliche bei einer Temperatur von Zimmertemperatur bis erhöhter Temperatur, d.h. 80-150°C während 4-16 h um 2-(2,3-epoxypropyl)-1(2H)-isochinolon zu erhalten, worauf dieses mit dem Amin in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Dimethylformamid oder ähnliche bei einer Temperatur von 70-100°C während 3-10 h umgesetzt wird.

Das für die vorliegende Erfindung verwendete Ausgangsprodukt 2-(halogenalkyl)-1(2H)-isochinolon kann hergestellt werden durch Umsetzen des bekannten 4-phenyl-1(2H)-isochinolon mit einem Hydroxialkylhalogenid, vorzugsweise einem Chlorid oder Bromid in einem molaren Verhältnis von 1-1,5 Mol des Hydroxialkylhalogenid pro Mol des 4-phenyl-1(2H)-isochinolon. Die Reaktion kann in einem organischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Xylol oder ähnliche und in Gegenwart eines basischen Katalysators wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrid, Kalziumhydrid oder ähnliche in einem Anteil von mindestens 2 Molen pro Mol des 4-phenyl-1(2H)-isochinolon und unter Erhitzen auf eine Temperatur von 80-140°C während 1-5 h erfolgen und das entsprechende 2-(hydroxialkyl)-1(2H)-isochinolon der Formel



zu erhalten, worin n die genannte Bedeutung hat, worauf das erhaltene 2-(hydroxialkyl)-1(2H)-isochinolon dann mit einem Halogenierungsmittel wie z.B. Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Phosphoroxichlorid, Phosphoroxibromid oder ähnliche umgesetzt wird, wobei das Reaktionsgemisch während 30 min bis 2 h auf Rückflusstemperatur erhitzt wird, in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels wie Benzol, Tetrachlorkohlenstoff oder ähnliche.

Der Dosierungsbereich für die erfindungsgemässen Verbindungen bei ihrer Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe variiert je nach Art der zu behandelnden Erkrankung, nach Alter des Patienten, nach Schweregrad der Erkrankung sowie nach anderen Faktoren, beträgt jedoch im allgemeinen zwischen 0,5 mg und 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag beim erwachsenen Menschen entweder in Einzeldosis oder unterteilt in mehrere Dosen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können oral, parenteral oder intrarectal in verschiedenen Dosierungsformen wie Tabletten, Kapseln, Granulaten, Pulver, Injektionslösungen, Suppositorien und ähnlichen verabreicht werden.

Die genannten Formulierungen können die übliche Trägerstoffe oder Zusätze enthalten wie sie bei der Herstellung von pharmazeutischen Kompositionen Verwendung finden.

Die Tabletten, Kapseln, Granulate, Pulver, usw. für orale Verabreichung können unter Verwendung von Exipienten wie z.B. Kalziumcarbonat, Kalziumphosphat, Stärke, Saccharose, Lactose, Talk, Magnesiumstearat, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Gummiarabicum, Sorbital, kristalliner Cellulose, Polyäthylenglykol, Carboxymethylcellulose, Silikagel und ähnliche hergestellt werden. Ebenfalls können Tabletten und Granulate in herkömmlicher Weise beschichtet werden.

Die Injektionslösungen können in Form wässriger oder ölgiger Suspensionen, Lösungen oder in Form von Pulvern in Ampullen abgefüllt werden oder in Form von gefriergetrockneten Präparaten, welche unmittelbar vor Gebrauch in einem flüssigen Medium gelöst werden, vorliegen und diese Präparate können ebenfalls in herkömmlicher Weise hergestellt werden.

Die Suppositorien können bekannte Trägerstoffe wie z.B. Polyäthylenglykol, Lanolin, Kakaobutter, Fettsäuretriglyceride und ähnliche enthalten.

Die Verbindungen der Formel I werden im allgemeinen in Form ihrer freien Basen erhalten und wahlweise können solche freien Basen in entsprechende Säureadditionssalze übergeführt werden in herkömmlicher Weise wie z.B. durch Umsetzen der freien Base mit einer pharmazeutisch verwendbaren anorganischen oder organischen Säure in einem Lösungsmittel wie Äthanol, Äthylacetat, Aceton und ähnliche oder durch Umsetzen der freien Base mit einer wässrigen Lösung einer pharmazeutisch verwendbaren anorganischen oder organischen Säure bei Zimmertemperatur oder erhöhter Temperatur.

Die vorliegende Erfindung wird näher erläutert durch die nachfolgenden Beispiele und Vergleichsversuche, welche jedoch keinen einschränkenden Charakter haben. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Teilangaben, Prozentangaben, Verhältniszahlen und anderes auf das Gewicht.

Beispiel 1

A. 44,2 g 4-Phenyl-1(2H)-isochinolon und 55,2 g Kaliumcarbonat wurden mit 250 ml Dimethylformamid gemischt und das Gemisch wurde auf 110-120°C während 2 h erhitzt. Dann wurden 35 g 70% 1-chlor-2-propanol tropfenweise zum Gemisch gegeben und das erhaltene Gemisch wurde dann gerührt und während 5 h erhitzt. Nach Abkühlen lassen des Gemischs wurde dieses auf Eis/Wasser gegossen und die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Die Kristalle wurden umkristallisiert aus einem Gemisch von Methanol und Diäthyläther, wobei 45,2 g (81 % Ausbeute) 2-(2-hydroxypropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon mit Schmelzpunkt von 162°C in Form von farblosen Nadeln erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{18}H_{17}NO_2$ = Molekulargewicht 279.342:

Befund: C 77.40 H 6.13 N 5.01 (%)
C 77.52 H 6.12 N 4.94 (%)

B. 18 g Thionylchlorid wurden tropfenweise zu einem Gemisch von 27,9 g 2-(2-hydroxypropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon, hergestellt wie oben beschrieben, 11,1 g Triethylamin und 200 ml Benzol gegeben und das erhaltene Gemisch wurde während 1 h bei 50-60°C gerührt.

Nach Abkühlenlassen des Gemisches wurde Wasser zugegeben und anschliessend gründlich geschüttelt. Die Benzolphase wurde abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und die erhaltenen Kristalle wurden aus einem Gemisch von Chloroform und Petroläther umkristallisiert, wobei 25,3 g (85 % Ausbeute) von 2-(2-chlorpropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon mit Schmelzpunkt 141°C in Form von farblosen Nadeln erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{18}H_{16}ClNO$ = 297.787:

Befund: C 72.60 H 5.42 N 4.70 (%)
C 72.46 H 5.50 N 4.66 (%)

C. 14,9 g 2-(2-chlorpropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon,

hergestellt wie oben beschrieben und 0,4 g Kupferpulver wurden mit 40 ml Diallylamin gemischt und das Gemisch wurde während 5 h im Stickstoffstrom auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abkühlenlassen wurde Äthylacetat zugegeben und anschliessend filtriert. Das Filtrat wurde in Vakuum eingengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgelöst. Die Lösung wurde dann nacheinander mit einer 10%igen wässrigen Lösung von Natriumhydroxid und mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und die zurückbleibende ölige Substanz wurde in 80 ml Äthylacetat gelöst. 4 g Maleinsäure wurden zu der Lösung gegeben und das Gemisch wurde unter umrühren erwärmt. Die erhaltenen Kristalle wurden nach Abkühlen abfiltriert und aus einem Gemisch von Ethanol und Diäthyläther umkristallisiert, wobei 15,9 g (67% Ausbeute) von 2-(2-N,N-diallylaminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-maleat von Schmelzpunkt 153°C in Form von farblosen Prismen erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{24}H_{26}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 474.562$:

C 70.87 H 6.37 N 5.90 (%)

Befund: C 70.78 H 6.41 N 5.96 (%)

Beispiel 2

A. 22 g 4-Phenyl-1(2H)-isochinolon, 4,1 g Epichlorhydrin und 4,3 g Natriumhydrid wurden zu 500 ml Dimethylformamid gegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und Chloroform und Wasser wurden zum Rückstand gegeben. Das Gemisch wurde dann gründlich geschüttelt und die Chloroformphase wurde abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand wurde aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei 22 g (80% Ausbeute) von 2-(2,3-Epoxypropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon vom Schmelzpunkt 148°C in Form von farblosen Nadeln erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{18}C_{15}NO_2 = 277.326$:

C 77.96 H 5.45 N 5.05 (%)

Befund: C 77.81 H 5.47 N 4.96 (%)

B. Ein Gemisch von 5,5 g 2-(2,3-Epoxypropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon, 10 ml Diallylamin und 20 ml Ethanol wurden während 10 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand wurde aus einem Gemisch Diäthyläther und Petroläther umkristallisiert, wobei 5,8 g (77% Ausbeute) von 2-(3-N,N-diallylamino-2-hydroxypropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon vom Schmelzpunkt 82,5°C in Form eines farblosen kristallinen Pulvers erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{24}H_{26}N_2O_2 = 374.487$:

C 76.98 H 7.00 N 7.48 (%)

Befund: C 76.93 H 6.82 N 7.47 (%)

Beispiel 3

3,1 g 2-(3-chlor-2-methylpropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon, 2 ml Dipropargylamin und 1,5 g Natriumiodid wurden zu 20 ml Methyläthylketon gegeben und das Gemisch wurde während 3 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther umkristallisiert und ergab 1,8 g (50% Ausbeute) von 2-(3-N,N-

-dipropargylamino-2-methylpropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon vom Schmelzpunkt 139°C in Form von farblosen Prismen.

5 Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{25}H_{24}N_2O = 368.481$:

C 81.49 H 6.57 N 7.60 (%)

Befund: C 81.29 H 6.34 N 7.69 (%)

Beispiel 4

Ein Gemisch von 6,6 g 4-Phenyl-1(2H)-isochinolon, 2,9 g 50% Natriumhydrid und 80 ml Dimethylformamid wurde bei 60-70°C während 3 h gerührt. 5,5 g Epichlorhydrin wurden dann tropfenweise zur Reaktionslösung geben, wobei unter Abkühlung weitergerührt wurde und anschliessend wurde das Gemisch bei Zimmertemperatur während 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann in Eis/Wasser gegossen und die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die so erhaltenen Kristalle wurden dann in 40 ml Dimethylformamid gelöst, 12 ml Diäthylamin wurden zum Gemisch gegeben und dieses während 5 h im verschlossenen Rohr auf 100°C erhitzt. Der erhaltene Rückstand nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde in Diäthyläther gelöst und die Lösung wurde mit Wasser gewaschen und mit 5% Salzsäure extrahiert. Der Extrakt wurde mit 10% wässriger Lösung von Natriumhydroxid neutral gemacht, wobei Kristalle ausgeschieden wurden, welche anschliessend abfiltriert und aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther umkristallisiert wurden, wobei 6,5 g (61% Ausbeute) von 2-(3-diäthylamino-2-hydroxypropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon vom Schmelzpunkt 106°C in Form von farblosen Prismen erhalten wurden.

Elementaranalyse:

35 Berechnung für $C_{22}H_{26}N_2O_2 = 350.465$:

C 75.40 H 7.48 N 7.99 (%)

Befund: C 75.49 H 7.60 N 7.82 (%)

Beispiel 5

6,2 g 2-(3-chlor-2-methylpropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon und 7,4 ml Diallylamin wurden zu 60 ml Xylol gegeben und das Gemisch wurde während 16 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann entfernt und Diäthyläther und 5%ige Salzsäure wurden zum Rückstand gegeben. Das Gemisch wurde geschüttelt, die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit 5%iger wässriger Lösung von Natriumhydroxid alkalisch gemacht, extrahiert mit Diäthyläther und der Äther-Extrakt wurde über Calciumcarbonat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch auf Silicagel aufgearbeitet, wobei 4,5 g (60% Ausbeute) von 2-(3-N,N-diallylamino-2-methylpropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon in Form einer öligen Substanz erhalten wurden.

55 Empirische Formel: $C_{25}H_{28}N_2O$

Molekulargewicht: 372,507

Massenspektrum m/e: 372 (M⁺)

Kernresonanz Spektrum (CDCl₃) δ 0.94 (3H, d, J=6Hz

CH₃), 2.35 (2H, b C-CCH₂N), 2.10-2.60 (1H, m C-CH-C),

2.90-3.30 (4H, m, allyl CH₂) 3.72, 4.27 (2H, q, J=13, 5Hz, CH₂-C-C-N), 5.03 (2H, s, vinyl CH₂), 5.17 (2H, d, J=8Hz, vinyl CH₂), 5.60-6.10 (2H, m vinyl CH), 7.02 (1H, s, aromatisch C₃-H), 7.20-7.70 (8H, m, aromatisch), 8.56 (1H, m, aromatisch C₈-H).

Beispiele 6-14

Die folgenden Verbindungen wurden in gleicher Weise wie in Beispielen 1-5 beschrieben hergestellt.

Beispiel 6

2-(2-N-methyl-N-benzylaminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon. Umkristallisiert aus Äthanol, farblose Nadeln, Schmelzpunkt 149°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{26}H_{26}N_2O = 382.510$:

C 81.64 H 6.85 N 7.32 (%)

Befund: C 81.77 H 6.80 N 7.38 (%)

Beispiel 7

2-(3-N,N-diisopropylamino-2-hydroxypropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-hydrochlorid. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther, farblose Prismen, Schmelzpunkt 218°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{21}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl = 372.899$:

C 67.64 H 6.76 N 7.51 (%)

Befund: C 67.36 H 6.64 N 7.43 (%)

Beispiel 8

2-(3-N,N-dibutylamino-2-hydroxypropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-hydrochlorid. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Petroläther, farblose Nadeln, Schmelzpunkt 171°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{26}H_{34}N_2O_2 \cdot HCl = 443.034$:

C 70.49 H 7.96 N 6.32 (%)

Befund: C 70.50 H 7.93 N 6.26 (%)

Beispiel 9

2-(3-N,N-disobutylamino-2-hydroxypropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-maleat. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther, farblose Prismen, Schmelzpunkt 144,5°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{26}H_{34}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 = 522.647$:

C 68.94 H 7.33 N 5.36 (%)

Befund: C 69.15 H 7.34 N 5.19 (%)

Beispiel 10

2-(2-N-benzylaminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther, farblose Nadeln, Schmelzpunkt 118°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{25}H_{24}N_2O = 368.483$:

C 81.49 H 6.57 N 7.60 (%)

Befund: C 81.44 H 6.56 N 7.52 (%)

Beispiel 11

2-(2-N-benzylaminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-maleat. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther, farblose Prismen, Schmelzpunkt 161°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{25}H_{24}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 484.557$:

C 71.88 H 5.82 N 5.78 (%)

Befund: C 72.02 H 5.76 N 5.88 (%)

Beispiel 12

2-(2-N-allylaminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon. Farblose ölige Substanz, Siedepunkt 115°C/4 mmHg (Badtemperatur).

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{21}H_{22}N_2O = 318.422$:

C 79.21 H 6.96 N 8.80 (%)

Befund: C 79.39 H 7.07 N 8.71 (%)

Beispiel 13

2-(2-N-allylaminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-maleat. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther, farblose Plättchen, Schmelzpunkt 177°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{21}H_{22}N_2O \cdot C_4H_4O_4 = 434.496$:

C 69.11 H 6.03 N 6.45 (%)

Befund: C 69.15 H 5.96 N 6.40 (%)

Beispiel 14

2-(2-N-äthyl-N-benzylaminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther, farblose Prismen, Schmelzpunkt 106°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{27}H_{28}N_2O = 396.537$:

C 81.78 H 7.12 N 7.06 (%)

Befund: C 81.72 H 7.14 N 6.97 (%)

Beispiel 15

A. 29,8 g 2-(2-chlorpropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon wurden mit 20 ml Benzylamin gemischt und das Gemisch wurde im Stickstoffstrom durch Erwärmen zum Schmelzen gebracht. Nach beendeter Reaktion wurde das Gemisch in Methanol gelöst und die Lösung dann auf zerkleinertes Eis gegossen. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther umkristallisiert, wobei 30,2 g (82% Ausbeute) von 2-(2-benzylaminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon vom Schmelzpunkt 118°C erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{25}H_{24}N_2O = 368.483$:

C 81.49 H 6.57 N 7.60 (%)

Befund: C 81.61 H 6.66 N 7.59 (%)

B. 36,8 g 2-(2-benzylaminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon, hergestellt wie oben beschrieben, 12 g 5% Palladium auf Aktivkohle, 50 ml Eisessig und 200 ml Äthanol wurden gemischt und das Gemisch wurde unter Einleiten von Wasserstoffgas katalytisch reduziert bei 60-70°C. Nach beendeter Reduktion wurde das Gemisch filtriert und das Lösungsmittel wurde vom Filtrat abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde in 5%iger Salzsäure gelöst und die Lösung mit Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit 10%iger wässriger Lösung von Natriumhydroxid neutral gemacht. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther umkristallisiert, wobei 20,9 g (75% Ausbeute) von 2-(2-aminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon vom Schmelzpunkt 104°C in Form von farblosen Prismen erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{18}H_{18}N_2O = 278.357$:

C 77.67 H 6.52 N 10.06 (%)

Befund: C 77.79 H 6.57 N 10.01 (%)

C. 16 g Maleinsäure wurden zu 14 g 2-(2-aminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon, hergestellt wie oben beschrie-

ben, in 80 ml Äthylacetat gegeben und das Gemisch wurde unter Erwärmen gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden nach Abkühlen abfiltriert und aus einem Gemisch von Äthanol und Äthylacetat umkristallisiert, wobei 16,5 g 2-(2-aminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-maleat vom Schmelzpunkt 187°C in Form von farblosen Prismen erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{16}H_{18}N_2O_4 \cdot C_4H_4O_4 = 394.431$:
 C 66.99 H 5.62 N 7.10 (%)
 Befund: C 67.07 H 5.58 N 7.01 (%)

Beispiel 16

4,2 g 2-(2-aminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon, 2,7 g Äthylchlorcarbonat, 4,1 g Kaliumcarbonat und 60 ml Äthanol wurden gemischt und gerührt bei Zimmertemperatur während 3 h. Das Lösungsmittel wurde dann abdestilliert und der Rückstand wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die erhaltene Kristalle nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurden aus Äthanol umkristallisiert, wobei 3 g (57% Ausbeute) von 2-(2-äthoxycarbonylaminoethyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon vom Schmelzpunkt 182°C in Form von farblosen Prismen erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{21}H_{23}N_2O_3 = 350.421$:
 C 71.98 H 6.33 N 7.99 (%)
 Befund: C 71.92 H 6.36 N 7.91 (%)

Beispiel 17

5 g 2-(2-aminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon, 1,2 g Methylisocyanat und 60 ml Toluol wurden gemischt und bei Zimmertemperatur während 3 h gerührt. 60 ml Petroläther wurden dann zum Reaktionsgemisch gegeben, dieses wurde gründlich gemischt und anschließend stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert, wobei 5,1 g (80% Ausbeute) von 2-(2-N'-methylureidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-monohydrat vom Schmelzpunkt 180°C in Form von farblosen Nadeln erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{20}H_{21}N_3O_2 = 353.425$:
 C 67.97 H 6.56 N 11.89 (%)
 Befund: C 68.02 H 6.54 N 11.70 (%)

Beispiel 18

Ein Gemisch von 5 g 2-(2-aminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon, 10 ml Essigsäureanhydrid und 10 ml Eisessig wurde auf dem Wasserbad während 3 h erwärmt und das erhaltene Reaktionsgemisch wurde dann in Eis/Wasser gegossen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden mit Dichlormethan extrahiert und der Extrakt wurde nacheinander gewaschen mit einer 5%igen wässrigen Lösung von Natriumhydroxid und mit Wasser und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltene Kristalle nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurden umkristallisiert aus Äthanol, wobei 4,8 g (83% Ausbeute) von 2-(2-acetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon vom Schmelzpunkt 177°C in Form von farblosen Nadeln erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{20}H_{20}N_2O_2 = 330.395$:
 C 74.98 H 6.29 N 8.74 (%)
 Befund: C 75.10 H 6.31 N 8.71 (%)

Beispiel 19

A. Eine Lösung von 13,6 g Chloracetylchlorid in 50 ml Dichlormethan wurde tropfenweise zu einem Gemisch von 27,8 g 2-(2-aminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon, 150 ml Dichlormethan und 100 ml einer 10%igen wässrigen Lösung von Natriumhydroxid unter Abkühlen auf 5°C und unter Umrühren gegeben. Nach 30 min wurde die Dichlormethanphase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde dann abgetrennt und die erhaltenen Kristalle wurden aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei 30,5 g (86% Ausbeute) von 2-(2-chloracetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon vom Schmelzpunkt 140°C in Form von farblosen Prismen erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{20}H_{19}ClN_2O_2 = 354.840$:
 C 67.70 H 5.40 N 7.89 (%)
 Befund: C 67.66 H 5.47 N 7.82 (%)

B. Ein Gemisch von 10 g 2-(2-chloracetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon, hergestellt wie oben beschrieben, 5 g Diäthylamin und 50 ml Äthanol wurde während 5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und das Lösungsmittel wurde anschließend abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und die Lösung wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde anschließend abdestilliert und die erhaltenen Kristalle wurden aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther umkristallisiert, wobei 5,7 g (86% Ausbeute) von 2-(2-N,N-diäthylaminoacetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon vom Schmelzpunkt 138°C in Form von farblosen Nadeln erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{24}H_{29}N_3O_2 = 391.518$:
 C 73.63 H 7.47 N 10.73 (%)
 Befund: C 73.69 H 7.52 N 10.75 (%)

Beispiel 20

5,2 g 2-(2-chloracetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon wurden 100 ml Dichlormethan gelöst und eine Lösung von 0,46 g Natriummetall, gelöst in 10 ml N,N-diäthylaminoäthanol wurde dazugegeben, worauf das erhaltene Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Anschließend wurde Wasser zum Reaktionsgemisch gegeben und die Dichlormethanphase wurde abgetrennt und mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der erhaltene Rückstand wurde in Diäthyläther gelöst. Die Lösung wurde dann in 5% Salzsäure extrahiert und die wässrige Phase wurde mit einer 10%igen wässrigen Lösung von Natriumhydroxid neutral gemacht. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther umkristallisiert, wobei 3 g (46% Ausbeute) von 2-(2-N,N-diäthylaminoäthoxyacetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon vom Schmelzpunkt 99°C in Form von farblosen Nadeln erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{26}H_{33}N_3O_3 = 435.571$:
 C 71.70 H 7.64 N 9.65 (%)
 Befund: C 71.83 H 7.63 N 9.57 (%)

Beispiel 21

7,1 g 2-(2-chloracetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon, 3,7 g Phthalimid und 3,7 g Kaliumcarbonat wurden zu 50 ml Dimethylformamid gegeben und das Gemisch wurde bei 80°C während 5 h gerührt. Das erhaltene Reak-

tionsgemisch wurde in Wasser gegossen und die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Die erhaltenen Kristalle und 2 g Hydrazinhydrat wurden zu 100 ml Äthanol gegeben und das Gemisch wurde während 3 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abkühlenlassen des Gemischs wurden 5 ml konzentrierter Salzsäure dazugegeben und während 5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann abfiltriert und Wasser wurde zum Rückstand gegeben, worauf gründlich gerührt wurde. Dann wurde das Gemisch filtriert und das Filtrat wurde mit 10%iger wässriger Lösung von Natriumhydroxid neutral gemacht. Der gebildete Niederschlag wurde mit Dichlormethan extrahiert und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde dann abdestilliert und die erhaltenen Kristalle wurden aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther umkristallisiert, wobei 2,3 g (34% Ausbeute) 2-(2-aminoacetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon vom Schmelzpunkt 141°C in Form von farblosen Nadeln erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{20}H_{21}N_3O_2 = 335.409$:

C 71.62 H 6.31 N 12.53 (%)

Befund: C 71.68 H 6.21 N 12.44 (%)

Beispiel 22

Ein Gemisch von 2,8 g 2-(2-aminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon, 1,9 g Diäthylcarbamoylchlorid und 1,1 g Pyridin wurde während 1 h auf 90°C erhitzt. Nach Abkühlenlassen des Gemischs wurde Äthylacetat dazugegeben, worauf das Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand wurde aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther umkristallisiert, wobei 1,6 g (42% Ausbeute) 2-(2-N',N'-diäthylureidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon vom Schmelzpunkt 132°C in Form von blassgelben Prismen erhalten wurden.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{23}H_{27}N_3O_2 = 377.491$:

C 73.18 H 7.21 N 11.13 (%)

Befund: C 73.31 H 7.27 N 11.14 (%)

Beispiele 23-35

Die folgenden Verbindungen wurden wie in den Beispielen 15-22 beschrieben, hergestellt.

Beispiel 23

2-(2-aminoacetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-maleat. Umkristallisiert aus Äthanol, farblose Prismen, Schmelzpunkt 174°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{20}H_{21}N_3O_4 = 451.483$:

C 63.85 H 5.58 N 9.31 (%)

Befund: C 63.96 H 5.51 N 9.20 (%)

Beispiel 24

2-[2-(4-morpholino)acetamidopropyl]-4-phenyl-1(2H)-isochinolon. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Äthylacetat, farblose Prismen, Schmelzpunkt 189°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{24}H_{27}N_3O_3 = 405.501$:

C 71.09 H 6.71 N 10.36 (%)

Befund: C 71.24 H 6.79 N 10.41 (%)

Beispiel 25

2-(2-(2-morpholino)acetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-maleat. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther, farblose Nadeln, Schmelzpunkt 122°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{24}H_{27}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4 = 521.575$:

C 64.48 H 5.99 N 8.06 (%)

Befund: C 64.41 H 5.92 N 7.93 (%)

Elementaranalyse:

Beispiel 26

2-(2-N,N-dimethylaminoacetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther, farblose Prismen, Schmelzpunkt 164°C.

Berechnung für $C_{22}H_{25}N_3O_2 = 363.463$:

C 72.70 H 6.93 N 11.56 (%)

Befund: C 72.62 H 6.98 N 11.64 (%)

Beispiel 27

2-(2-N,N-dimethylaminoacetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-maleat. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther, farblose Prismen, Schmelzpunkt 148°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{22}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 = 479.538$:

C 65.12 H 6.10 N 8.76 (%)

Befund: C 65.26 H 6.03 N 8.82 (%)

Beispiel 28

2-(2-N,N-diäthylaminoacetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-maleat. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther, farblose Nadeln, Schmelzpunkt 140°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{24}H_{29}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 = 507.592$:

C 66.26 H 6.55 N 8.28 (%)

Befund: C 66.35 H 6.55 N 8.15 (%)

Beispiel 29

2-(2-N,N-diäthanolaminoacetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Äthylacetat, farblose Prismen, Schmelzpunkt 129°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{24}H_{29}N_3O_4 = 423.516$:

C 68.07 H 6.90 N 9.92 (%)

Befund: C 68.12 H 6.93 N 9.82 (%)

Beispiel 30

2-(2-N,N-diäthanolaminoacetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-hydrochlorid. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther, farblose kristalline Masse, Schmelzpunkt 158°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{24}H_{29}N_3O_4 \cdot HCl = 459.977$:

C 62.67 H 6.57 N 9.14 (%)

Befund: C 62.70 H 6.55 N 9.07 (%)

Beispiel 31

2-(2-N,N-diallylaminoacetamidopropyl)-phenyl-1(2H)-iso-

chinolon. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther, farblose Flocken, Schmelzpunkt 132°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{26}H_{29}N_3O_2 = 415.540$:

C 75.15 H 7.03 N 10.11 (%)

Befund: C 75.21 H 7.00 N 10.16 (%)

Beispiel 32

2-(2-N,N-diallylaminoacetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-maleat. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther, farblose Nadeln, Schmelzpunkt 105°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{26}H_{29}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 = 531.614$:

C 67.78 H 6.26 N 7.90 (%)

Befund: C 67.91 H 6.20 N 7.95 (%)

Beispiel 33

2-[2-(4-methyl-1-piperazino)acetamidopropyl]-4-phenyl-1(2H)-isochinolon. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Äthylacetat, farblose Nadeln, Schmelzpunkt 186°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{25}H_{30}N_4O_2 = 418.543$:

C 71.74 H 7.22 N 13.39 (%)

Befund: C 71.78 H 7.15 N 13.41 (%)

Beispiel 34

2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamidopropyl]-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-dimaleat. Umkristallisiert aus einem Gemisch von Methanol und Diäthyläther, farblose Nadeln, Schmelzpunkt 183°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{25}H_{30}N_4O_2 \cdot 2C_4H_4O_4 = 650.692$:

C 60.91 H 5.89 N 8.61 (%)

Befund: C 61.04 H 5.96 N 8.46 (%)

Beispiel 35

2-(2-N,N-diäthylaminoäthoxyacetamidopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-hydrochlorid. Umkristallisiert aus Äthanol, farblose Nadeln, Schmelzpunkt 212°C.

Elementaranalyse:

Berechnung für $C_{26}H_{33}N_3O_3 \cdot HCl = 472.032$:

C 66.16 H 7.26 N 8.90 (%)

Befund: C 66.25 H 7.20 N 8.85 (%)

Die pharmakologischen Wirkungen, akute Toxizität und pharmazeutische Präparationen werden nachfolgend bezüglich typische Beispiele von Verbindungen der vorliegenden Erfindung der Formel I sowie von Säureadditionssalzen davon im Vergleich mit typischen bekannten Verbindungen genannt.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung

Verbindung A: 2-(2-N,N-diallylamino)propyl-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-maleat (hergestellt in Beispiel 1)

Verbindung B: 2-(3-N,N-diallylamino-2-methylpropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-hydrochlorid (hergestellt in Beispiel 5)

Verbindung C: 2-(2-aminopropyl)-4-phenyl-1(2H)-isochinolon-maleat (hergestellt in Beispiel 5).

Antiulkus-Wirkung

(1) Stress-Ulkus:

Die Testverbindung wurde oral bei männlichen Wistar-Ratten (Körpergewicht 200-230 g) verabreicht und 30 min nachher wurden die Ratten mit Stahldraht in ein Gefäß mit Wasser von 23°C bis zur Höhe des Xiphisternum der Ratten eingetaucht. Nach Verweilenlassen der Ratten im Wasser während 7 h wurden die Ratten getötet und der Magen wurde extrahiert. 10 ml einer 1%igen Formalinlösung wurde in den Magen eingespritzt und der ganze Magen wurde in eine 1%ige Formalinlösung während 15 min eingetaucht, um halbwegs Erhärten zu bewirken. Danach erfolgte Exzision entlang der grossen Krümmung und der generierte Ulkus in den Anteil der Korpus ventriculi wurde gemessen um den Ulkus-Index als totale Länge der Erosion in mm zu ermitteln. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Wie aus den Ergebnissen ersichtlich ist, hemmen die Verbindungen A und B die Bildung von Ulcera verursacht durch Stress infolge Eintauchen in Wasser bei einer Dosis von 50 mg/kg.

TABELLE 1

Testverbindung	Dosis (mg/kg)	Anzahl Ratten	Ulkus-Index (mm)	Prozentuale Hemmung (%)
Kontrolle		6	26.3 ± 11.54	
Verbindung A	50	6	10.5 ± 6.22*	62.2
Verbindung A	50	6	6.8 ± 3.19*	75.5

Mittelwert ± Standardabweichung *p < 0.01

(2) Stress-Ulkus:

Die Testverbindung wurde oral an männliche Wistar-Ratten (Körpergewicht 180-200 g) verabreicht, welche 18 h vor dem Test fasten gelassen wurden. 30 min danach wurden die Ratten in einen Stresskäfig gebracht, der in Wasser bei 23°C bis zum Xiphisternum der Ratten eingetaucht wurde. Nach Verweilenlassen der Ratten im Wasser während 7 h wurden die Ratten getötet und der Magen extrahiert. Der Magen wurde anschliessend in gleicher Weise wie oben beschrieben aufgearbeitet um den Ulkus-Index zu bestimmen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Wie aus diesen Ergebnissen ersichtlich ist, weist die Verbindung C eine Hemmwirkung auf Stress-Ulkus auf, die vergleichbar ist mit derjenigen von Propanthelin-Bromid.

TABELLE 2

Testverbindung	Dosis (mg/kg)	Anzahl Ratten	Ulkus-Index (mm)	Prozentuale Hemmung (%)
Kontrolle		7	30.9 ± 11.04	
Verbindung C	25	7	14.6 ± 8.70*	52.8
Propanthelin-Bromid	25	7	14.9 ± 10.67**	51.9

Mittelwert ± Standardabweichung, *p < 0.01, **p < 0.05

(3) Aspirin-Ulkus:

Der Pylorus von männlichen Wistar-Ratten (Körpergewicht 230-250 g) welche 24 h gefastet wurden, wurde mit einer Ligatur versehen und unmittelbar darauf wurden die Testverbindungen in das Duodenum verabreicht. 15 h nachher wurde Acetylsalicylsäure (Aspirin) oral in einer Dosis von 100 mg/kg verabreicht. 7 h nach Verabreichung der Acetylsalicylsäure wurden die Ratten getötet und der Magensaft wurde abgezogen, worauf der Magen in gleicher Weise wie oben beschrieben aufgearbeitet wurde um den Ulkus-Index zu bestimmen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Wie aus diesen Ergebnissen ersichtlich ist, bewirkt die Verbindung A eine Hemmung von Aspirin-induziertem Ulkus in einer Dosis von 10, 25, 50, mg/kg in einem von der Dosierung abhängigen Ausmass.

TABELLE 3

Testverbindung	Dosis (mg/kg)	Anzahl Ratten	Ulkus-Index (mm $\pm$ SE)	Prozentuale Hemmung (%)
Kontrolle		13	59.90 $\pm$ 4.13	
Verbindung A	10	6	42.28 $\pm$ 2.56*	29.41
Verbindung A	25	6	34.15 $\pm$ 4.37**	42.98
Verbindung A	50	6	25.44 $\pm$ 3.41**	57.52

*p < 0.01, **p < 0.001

*Blutflusssteigernde Wirkung auf die mukose Membran des Magens**(Aminopyrin Clearance Methode)*

Kardia und Pylorus von männlichen Wistar-Ratten (Körpergewicht 250-300 g) welche 16 h vor abdominaler Sektion gefastet wurden, wurden unter Urethan-Anästhesie mit einer Ligatur versehen und eine Kanüle wurde in den Preventriculus eingeführt. Um den Magen im normalen Zustand zu behalten, wurde die Kanüle extern fixiert und das Abdomen wurde wieder verschlossen. Daneben wurde eine mit Heparin gefüllte Kanüle in die Karotid-Arterie eingeführt.

Nach dieser Operation wurde die Innenseite des Magens gründlich mit warmer physiologischen Kochsalzlösung gewaschen und 2 ml eines Magensafts (hergestellt durch Einstellen einer 5%igen wässrigen Lösung von Mannitol auf einen pH-Wert von 3,5 mit 0,15 N Salzsäure) wurden in den Magen gegeben. Dann wurde Aminopyrin über eine femorale Vene in einer Dosis von 30 mg/kg verabreicht und 30 min danach wurde Aminopyrin kontinuierlich in einer Rate von 6,6 mg/kg/h verabreicht. 45 min nach Beginn der kontinuierlichen Verabreichung von Aminopyrin wurden 2 ml des oben genannten Magensafts auf 37°C gebracht und in den Magen eingeleitet und nach 15 min entnommen.

Das Entnehmen von Magensaft erfolgte in Intervallen von 15 min, wobei 2 ml jeweils zwischen zwei Entnahmen in den Magen gegeben wurden. Das Totalvolumen von entnommenem Magensaft betrug 5 ml; 2 ml wurden zuerst mit einer Injektionsspritze entnommen, 2 ml Magensaft wurden zuerst in den Magen gegeben und dann wieder entnommen und schliesslich wurden 1 ml in den Magen gegeben und dann entnommen. 2 ml des Magensafts (5 ml) wurden einer quantitativen Bestimmung unterworfen.

Sechzig Minuten nach Beginn der kontinuierlichen Verabreichung von Aminopyrin wurden 0,5 ml Blut aus der Karotid-Arterie entnommen. Danach wurden 0,5 ml Blut

zwei Mal entnommen (während der kontinuierlichen Verabreichung von Aminopyrin und am Endpunkt davon).

Die Testverbindung wurde intravenös verabreicht unmittelbar nach der dritten Entnahme von Magensaft. Nach Entnahme des Magensafts und der Blutproben wurde der Magen extrahiert und gewogen, um das Totalgewicht von Magengewebe zu bestimmen.

Dann wurde der Anteil Aminopyrin in der Blutprobe und im Magensaft quantitativ bestimmt und das Volumen von Blutfluss in der mucosen Membran des Magens pro Gramm Magengewebe pro Minute wurde berechnet.

Als Ergebnis zeigte sich, dass die Verbindung A eine signifikante steigernde Wirkung auf den Blutfluss in der mucosen Membran des Magens 15, 30 und 45 min nach intravenöser Verabreichung von 3 mg/kg aufwies. Die prozentuale Vergrößerung des Blutflusses erreichte ein Maximum nach 30 min und betrug ca. 50%.

Andererseits wurde Cetraxat-Hydrochlorid, eine Verbindung mit bekannter Blutfluss steigernder Wirkung in gleicher Weise wie oben beschrieben getestet und zeigte eine signifikante Blutfluss steigernde Wirkung nach 15 und 30 min nach intravenöser Verabreichung in einer Dosis von 20 mg/kg.

Der prozentuale Anteil der Vergrößerung des Blutflusses betrug jedoch hier ca. 35% nach 15 und nach 30 min.

Einfluss auf die Erholungszeit nach gesenkter Durchblutung in der mucosen Membran des Magens nach Blutentnahme.

Männliche Wistar-Ratten (Gewicht 250-280 g) wurden während 24 h gefastet und der Blutfluss in der mucosen Membran des Magens wurde nach der Aminopyrin-Clearance Methode wie oben beschrieben unter Urethan-Anästhesie ermittelt. Nach Bestimmung des Blutflusses wurde eine Blutprobe in einem Anteil, äquivalent zu 3% Körpergewicht entnommen und 5 min später wurde die Blutprobe wieder zurückgeführt. Der Blutfluss wurde dann bestimmt in einem Intervall von 15 min. Die Testverbindung wurde intravenös 15 min nach der Blutentnahme verabreicht.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle wiedergegeben.

Wie daraus ersichtlich ist, weist die Verbindung C eine signifikante Wirkung auf die Erholungszeit nach Senkung des Blutflusses in der mucosen Membran des Magens durch Blutentnahme auf.

TABELLE 4

Wirkung auf die Erholungszeit nach Senkung des Blutflusses in der mucosen Membran des Magens durch Blutentnahme

Testverbindung	Dosis mg/kg	Anzahl Ratten	Blutfluss in der mucosen Membrane (%)				60 min
			0	15 min	30 min	45 min	
Kontrolle		3	100	59,0±15,3	50,5±28,3	50,7±32,8	58,0±40,5
Verbindung C	10	3	100	88,4±36,9	92,7±23,5	98,2±10,2*	101,4± 8,8

Mittel ± Standardwert *p < 0,05

Antihypertensive Wirkung

Katzen mit 3-5 kg Körpergewicht wurden durch intra-peritoneale Verabreichung von Urethan in einer Dosis von 1,5 g/kg anästhesiert. Die Testverbindung wurde durch einen Katheter in eine femorale Vene verabreicht und der Blutdruck wurde gemessen mit einem Druckaufnehmer, welcher durch einen Katheter in die femorale Arterie eingeführt wurde.

Jede der Verbindungen A und B weist Blutdruck senkende Wirkung in einem Ausmass von 50-70 mmHg bei einer Dosis von 5-10 mg/kg auf. Die Blutdruck senkende Wirkung dauert während mehr als 2 h an.

Einwirkung auf gastrische Sekretion

Der Pylorus von männlichen Wistar-Ratten (Körpergewicht 180-200 g) welche während 24 h gefastet wurden, wurde unter Äthernästhesie mit einer Ligatur versehen und unmittelbar danach wurden die Testverbindungen in das Duodenum verabreicht. 5 h nach dieser Verabreichung wurden die Ratten getötet und der Magensaft wurde entnommen. Das Volumen und der pH-Wert von Magensaft und das Ausmass von Säuresekretion wurde dann bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 wiedergegeben. Wie daraus ersichtlich ist, weist die Verbindung C eine Hemmwirkung auf gastrische Sekretion auf die vergleichbar ist mit derjenigen von Propanthelin-Bromid, jedoch höher als diejenige von Cimetidin.

TABELLE 5

Hemmwirkung auf gastrische Sekretion

Testverbindung	Dosis mg/kg	Anzahl Ratten	Volumen des Magensafts (ml)	Prozentuale Hemmung	Anteil von Sekretion µ Eq.	Prozentuale Hemmung %
Kontrolle		10	3,36±1,14		288,1±12,69	
Verbindung C	25	10	1,54±0,58**	54,2	126,0± 40,42**	56,3
Propanthelin-Bromid	25	10	1,46±0,63***	56,5	118,8± 63,51**	58,8
Cimetidin	25	10	2,26±0,85	32,7	136,6± 74,19*	52,6

Mittelwert ± Standardabweichung

**p < 0,01
*p < 0,05

Beispiele für Zubereitungen

1. Granulat

Verbindung A	200 mg
Lactose	500 mg
Mais-Stärke	280 mg
Hydroxypropylcellulose	20 mg
	1000 mg pro Pack

Dieses Granulat wurde in herkömmlicher Weise hergestellt.

2. Tabletten

Verbindung A	100 mg
Lactose	85 mg
Kristalline Cellulose	50 mg
Hydroxypropylcellulose	30 mg
Talk	4 mg
Magnesiumstearat	1 mg
	270 mg pro Tablette

Die Tabletten wurden in herkömmlicher Weise hergestellt.

3. *Kapseln*

Verbindung B	200 mg
Lactose	100 mg
Kristalline Cellulose	18 mg
Magnesiumstearat	2 mg

s

400 mg pro Kapsel

Die Kapseln wurden in herkömmlicher Weise hergestellt.
