



(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 268 940 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 D 217/16

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 303 003 1	(22)	21.05.87	(44)	14.06.89
(31)	2141/86	(32)	21.05.86	(33)	HU

(71) siehe (73)

(72) Rabloczky, György, Dr.; Körösi, Jenő, Dr.; Láng, Tibor, Dr.; Ling, István; Hámori, Tamás; Kuhár, Maria; Elekes, István, Dr.; Botka, Péter; Varró, András, Dr.; Elek, Sándor, Dr.; Sárossy, Judit; Zólyomi, Gábor, Dr.; Láng, Zsuzsanna; Moravcsik, Imre, HU

(73) EGIS, Budapest, HU

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen 3-(Hydroxymethyl)-isochinolin-Derivaten

(55) positiv inotrope (kardiotonische) Wirkung, Steigerung der Herzkontraktionskraft, geeignet zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz, ischämischen Herzkrankheiten und Koronarstörungen

(H)

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen 3-(Hydroxymethyl)-isochinolin-Derivaten.

Erfindungsgemäß werden neue

3-(Hydroxymethyl)-isochinolin-Derivate der allgemeinen Formel (I)

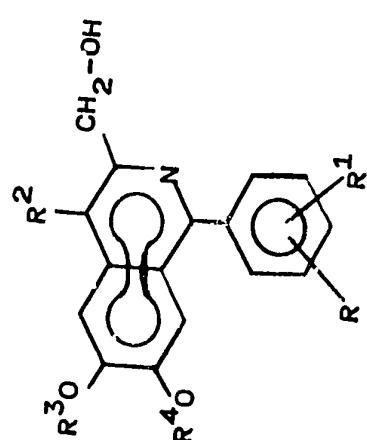
hergestellt, worin

R und R¹ gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Nitro- oder Alkoxygruppe mit 1–4 C-Atomen,

R² ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1–4 C-Atomen,

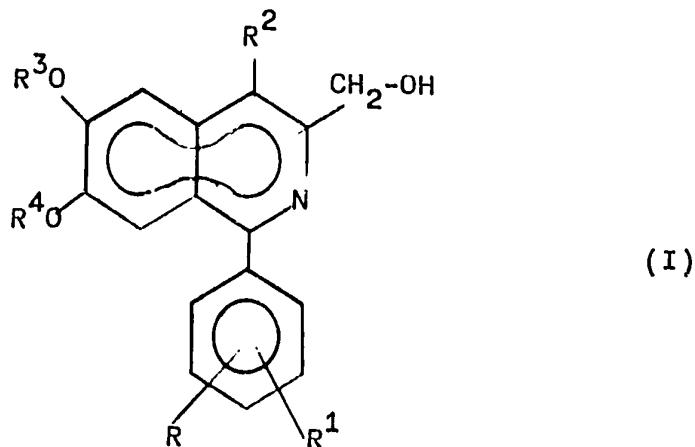
R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1–4 C-Atomen, oder zusammen eine Methylengruppe bedeuten,

mit der Beschränkung, daß R² nur eine von Wasserstoffatom abweichende Bedeutung haben kann, wenn R eine 3-Methoxygruppe, R¹ eine 4-Methoxygruppe, R³ und R⁴ gleichzeitig eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeuten. Formel (I)



Patentansprüche

1. Verfahren für die Herstellung von 3-(Hydroxymethyl)-isochinolin-Derivaten der allgemeinen Formel (I),



worin

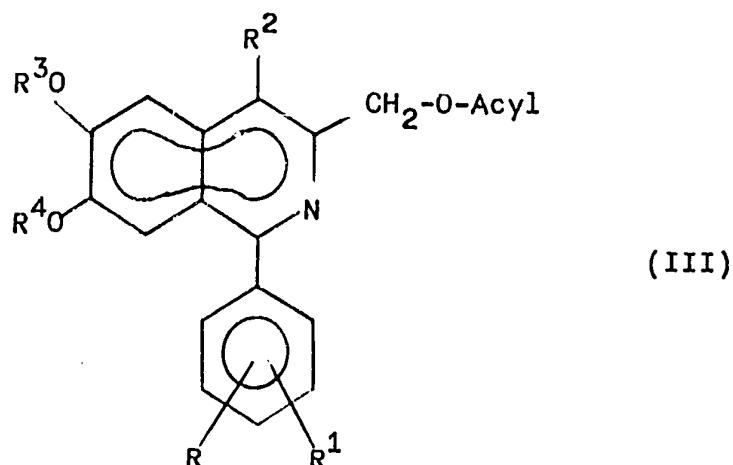
R und R¹ gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Nitro- oder Alkoxygruppe mit 1-4 C-Atomen,

R² ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen, oder zusammen eine Methylengruppe bedeuten,

mit der Beschränkung, daß R² nur eine vom Wasserstoffatom abweichende Bedeutung haben kann, wenn R eine 3-Methoxygruppe, R¹ eine 4-Methoxygruppe, R³ und R⁴ gleichzeitig eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeuten, und pharmazeutisch wirksame Säureadditionssalze der-

selben, dadurch gekennzeichnet, daß ein 3-(Acyloxy-methyl)-isochinolin-Derivat der allgemeinen Formel (III),



- worin R , R^1 , R^2 die obige Bedeutung haben, R^3 und R^4 die obige Bedeutung haben, aber auch eine Acylgruppe mit 2-4 C-Atomen bedeuten können - hydrolysiert wird, und die gewonnene Base der allgemeinen Formel (I), falls erwünscht, in ein Säureadditionssalz überführt, oder, falls erwünscht, die Base aus dem Säureadditions-salz einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) freigesetzt und in ein anderes Säureadditionssalz umgewandelt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel (III) mit einer Säure hydrolysiert werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel (III) mit einer Base hydrolysiert werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 3-(Hydroxymethyl)-isochinolin-Derivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit positiv inotroper Wirkung, weiterhin pharmazeutische Kompositionen, die diese Verbindungen enthalten.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Aus dem DE-PS 2 246 307 sind Chlorhydrate und methansulfonsaure Salze von Verbindungen ähnlicher Struktur bekannt, die schwache spasmolytische Wirkung ausüben, die niedriger als die des Papaverins ist.

Ziel der Erfindung

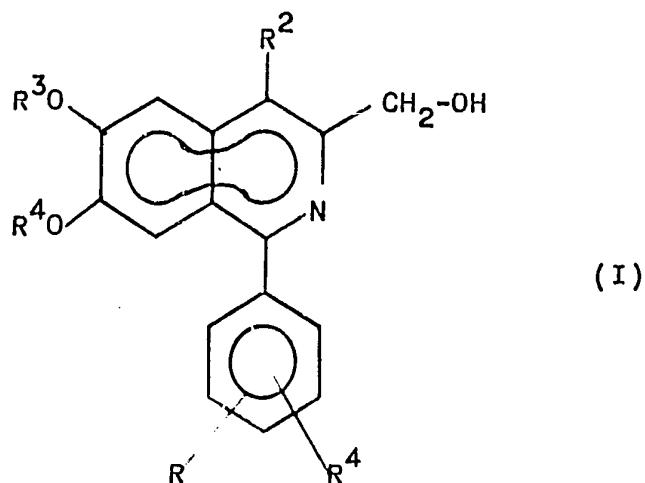
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit kardiotonischer Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue 3-(Hydroxymethyl)-isochinolin-Derivate der allgemeinen Formel (I) und deren Säureadditionssalze

- 1a -



hergestellt, worin

R und R^1 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Nitro- oder Alkoxygruppe mit 1-4 C-Atomen,

R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen oder zusammen eine Methylengruppe bedeuten,

mit der Beschränkung, dass

5 R^2 nur eine von Wasserstoffatom abweichende Bedeutung haben kann, wenn R eine 3-Methoxygruppe, R^1 eine 4-Methoxygruppe, R^3 und R^4 gleichzeitig eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeuten.

In den vorgehenden Definitionen bedeuten die Ausdrücke "Halogenatom" ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, 10 "Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen" normale oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-4 C-Atomen (z.B. Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropylgruppe usw.), und "Alkoxygruppe mit 1-4 C-Atomen" normale oder verzweigte Alkoxygruppen mit 1-4 C-Atomen (z.B. Methoxy-, Äthoxy-, n-Propoxy, Iso- 15 propoxygruppe usw.).

Bevorzugte Mitglieder der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind jene, die in den Beispielen beschrieben wurden.

20 Besonders bevorzugte Mitglieder der erfindungsgemässen Verbindungen sind die folgenden Derivate:

1-(3-Chlorphenyl)-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin,
1-(3-Nitrophenyl)-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin,
25 1-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin,
1-(4-Nitrophenyl)-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin,

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(hydroxymethyl)-4-äthyl-6,7-dimethoxy-isochinolin und pharmazeutisch wirksame Säureadditionssalze derselben.

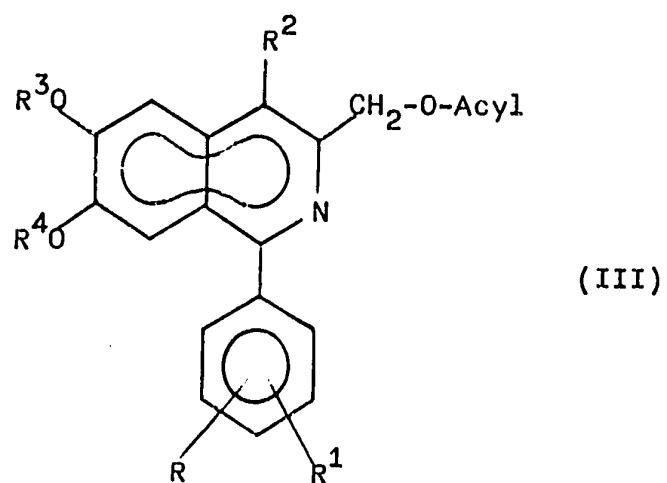
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind neu, mit der Ausnahme von zwei Verbindungen (DE-PS Nr. 2 246 307), und weisen eine positiv inotrope (kardiotonische) Wirkung auf, die nicht in der Literatur beschrieben ist. Die Chlorhydrate und methansulfonsaure Salze der bekannten Verbindungen üben schwache spasmolytische Wirkung aus, die niedriger als die des Papaverins ist (DE-PS Nr. 2 246 307).

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen wertvolle positiv inotrope (kardiotonische) Wirkungen auf, sie steigern die Herzkontraktionskraft (MCF), und können zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, ischämischen Herzkrankheiten und Koronarströmungen eingesetzt werden.

Das Verfahren für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ist auch neu.

Die O-Acyl-Derivate der allgemeinen Formel (III), die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt werden, sind auch neu. In der Formel (III) ist die Bedeutung von R, R¹, R², R³ und R⁴ wie oben angegeben.

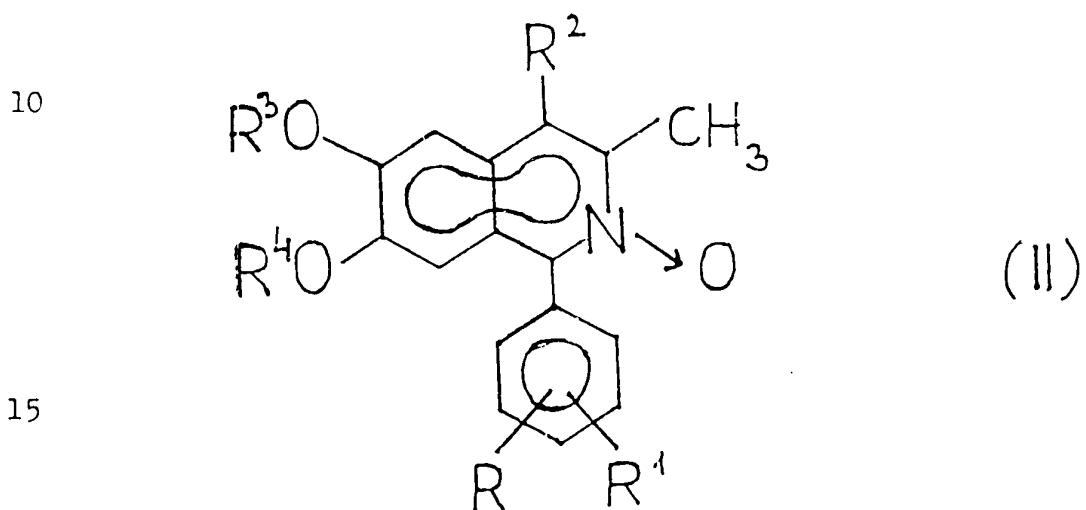
- 3a -



Die 3-(Hydroxymethyl)-isochinoline können mit den folgenden, in der Literatur veröffentlichten Methoden hergestellt werden:

- 5 1. Die Äther-Spaltung der 1-Aryl-3-phenoxyethyl-3,4-dihydro-isochinoline wird in der Gegenwart von Luft, unter Rückfluss mit 48 %-iger, wässriger Bromwasserstoffsäure durchgeführt [J. Ind. Chem. Soc. 38, 216 (1961)].
- 10 2. 3-Methyl-isochinolin wird erst bei 250°C mit Selendioxid zu Isochinolin-3-aldehyd oxydiert, dann in der Gegenwart von Kaliumhydroxid mit 40 %-igem Formalin zu 3-(Hydroxymethyl)-isochinolin reduziert (J. Chem. Soc. 1951, 1145).
- 15 3. Aus 3-Methyl-isochinolin wird mit N-Brom-succinimid 3-(Brommethyl)-isochinolin dargestellt, das in einer Reaktion mit Silberacetat 3-Acetoxyethyl-isochinolin ergibt. Der Ester wird dann in wässrigem Methanol mit Kaliumhydroxid verseift [Helv. Chim. Acta 31, 1978 (1948)].
- 20 4. 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(methoxycarbonyl)-6,7-dimethoxy(diäthoxy)-3,4-dihydro-isochinolin wird mit Schwefel bei 150°C dehydriert, dann wird die Estergruppe in Stellung 3 entweder mit Lithiumaluminiumhydrid oder Alkali-borhydrid (Deutsches Patent Nr. 2 246 307) reduziert.

Es wurde gefunden, dass die 3-(Hydroxymethyl)-
 -isochinoline der allgemeinen Formel (I) auch direkt
 durch die Hydrolyse der neuen 3-(Acyloxymethyl)-isochi-
 nolin-Derivate der allgemeinen Formel (III) hergestellt
 5 werden können, die aus Isochinolin-N-oxiden der allgemei-
 nen Formel (II) mit einem Carbonsäureanhydrid gewonnen
 werden können.



Die Vorteile des erfindungsgemässen Verfahrens
 gegenüber Literaturverfahren sind die folgenden:

- 20 - Es ist nicht nötig, 3-Methyl-3,4-dihydrc-isochinolin- oder 3-Methyl-isochinolin-Derivate als Ausgangsmate- rialien einzusetzen, welche nur mit niedriger Ausbeute hergestellt werden können, und wo die Dehydrierung nur bei hoher Temperatur (mit Schwefel bei 150°C), und die
 25 Oxidation mit teuerem Selendioxid (bei 250°C) durchge- führt werden muss.
- Es ist nicht nötig, mit dem teueren N-Brom-succinimid hohen Molekulargewichts zu bromieren, noch

mit komplexen Metallhydriden in wasserfreien Lösungsmitteln zu reduzieren.

- Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel (II) können mit hoher Ausbeute hergestellt werden, und
- 5 - aus ihnen können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in einfachen Reaktionen bei Anwendung nicht kostspieliger Hilfsstoffe gewonnen werden.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - worin R, R¹, R², R³ und R⁴ die obige Bedeutung haben - und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass ein 3-(Acyloxymethyl)-isochinolin-Derivat der allgemeinen Formel (III) - worin R, R¹, R² die obige Bedeutung haben, R³ und R⁴ die obige Bedeutung haben, 15 aber auch eine Acylgruppe bedeuten können - hydrolysiert wird, und das gewonnene Säureadditionssalz der Verbindung der allgemeinen Formel (I) wird, falls erwünscht, in die freie Base oder in ein anderes Säureadditionssalz übergeführt.

20 Gemäss einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) unter Rückfluss mit verdünnter, wässriger Salzsäure hydrolysiert. Die Chlorhydrate der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind wenig löslich in Wasser und können so direkt gewonnen werden. 25 Falls ein Chlorhydrat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) doch wasserlöslich ist, kann es erst vorzugsweise mit einem Alkali in die freie Base übergeführt werden.

Die freie Base kann unmittelbar aus dem Reaktionsgemisch gewonnen werden, nachdem es vorzugsweise nach Abkühlen mit einer verdünnten wässrigen, anorganischen Base, wie Natriumhydroxid-Lösung oder organischen 5 Base, wie Triäthylamin, versetzt wird. Die ausgefallenen Kristalle werden filtriert, und falls erwünscht, mit Umkristallisieren gereinigt. Die gewonnene Base kann, falls erwünscht, mit einer wässrigen Säurelösung in ein anderes Säureadditionssalz übergeführt werden.

10 Gemäss einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) unter Rückfluss mit einer verdünnten, wässrigen Base, vorteilhaft Natriumhydroxid-Lösung, hydrolysiert, das Produkt wird isoliert, 15 und falls erwünscht, umkristallisiert.

In der obigen Reaktion werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als freie Basen gewonnen. Für die Herstellung von Säureadditionssalzen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird die Base vorzugsweise in 20 einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel in Methanol, Äthanol, Isopropanol oder Wasser, gelöst oder suspendiert, dann mit einer entsprechenden Säure oder Säurelösung, zum Beispiel Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, 25 Maleinsäure oder Fumarsäure versetzt. Die Salze können direkt durch Filtrieren, oder nach Abdampfen des Lösungsmittels gewonnen werden, oder, falls erwünscht, in ein anderes Säureadditionssalz übergeführt werden.

Die 3-Acyloxymethyl -isochinolin-Derivate der allgemeinen Formel (III), die als Ausgangsstoffe des erfindungsgemässen Verfahrens verwendet werden, sind auch neu. Gemäss einer vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens werden sie hergestellt, indem ein 3-Methyl-isochinolin-N-oxid der allgemeinen Formel (II) - worin R, R¹, R², R³ und R⁴ die obige Bedeutung haben - mit einem Carbonsäureanhydrid, vorzugsweise Acetanhydrid oder Propionsäureanhydrid, 1-5 Stunden lang unter Rückfluss versetzt wird. Das gebildete 3-(Acyloxymethyl)-isochinolin-Derivat der allgemeinen Formel (III) wird entweder nach Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum und Abkühlen des Konzentrats, oder durch direktes Kristallisieren, falls erwünscht, wiederholtes Umkristallisieren, isoliert. Als Lösungsmittel der Umkristallisation wird vorzugsweise Äthanol benutzt. In den angewandten Acylierungsumständen wird das Isochinolin-Skelett in beiden - 6 und 7 - Stellungen acyliert, so stehen R³ und R⁴ in den Intermediären der allgemeinen Formel (III) auch für Acetyl- oder Propionyl-gruppen. Während der Hydrolyse werden auch diese Acylgruppen abgespalten. In dem obigen Verfahren werden auch die Intermediären der allgemeinen Formel (III) mit sehr guter Ausbeute gewonnen (70-94 %), und werden auch mit sehr hoher Ausbeute in die 3-(Hydroxymethyl)-isochinoline der allgemeinen Formel (I) übergeführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannte und teilweise neue Verbindungen,

die gemäss folgenden Literaturmethoden aus 2-Aroyl-phenylaceton-Derivaten in einer Reaktion mit Hydroxylamin hergestellt werden können: E. Ochai: "Aromatic Amine Oxides", Elsevier Publishing Co., Amsterdam, London, New York, 1967, S. 19-66; ausschliesslich die Reaktion von Homophthalaldehyd mit Hydroxylamin beschrieben: J. Am. Chem. Soc. 72, 1118 (1950); J. Org. Chem. 19, 1533 (1954).

Die neuen erfindungsgemässen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen wertvolle positiv inotrope (kardiotonische) Wirkungen auf, die in in vivo Versuchen in den folgenden Testen erwiesen wurden. Die bekannten Verbindungen Isoproterenol (N-Isopropyl-noradrenalin-chlorhydrat) und Amrinon (Inocor: 5-Amino-3,4'-dipyridyl-6[¹H]-on) dienten als Referenzsubstanzen.

Testmethoden

A) "Strain-gauge" Methode an narkotisierten Katzen mit offenem Brustkorb

Männliche und weibliche Katzen (Gewicht: 2-5 kg) wurden mit einem Gemisch (1:5) von Chloralose-Urethan narkotisiert und die künstliche Beatmung wurde durch eine tracheale Kanüle, mit einem Harvard 665 A Respirator gesichert. Nach Eröffnung des Brustkorbes wurde ein "strain-gauge" auf die epikardiale Oberfläche der linken Kammer genäht (Walton and Brodie: J. Pharmacol. Exp. Ther. 90, 26 (1947)), und die Herzkontraktionskraft (MCF: myocardial contractile force) gemessen. Die Wirk-

stoffe wurden durch intravenöse und intraduodenale Kanüle, i.v. und i.d. verabreicht. Der Blutdruck wurde so gemessen, dass ein mit einem Drucküberträger und Elektromanometer verbundenes Katheter in die Oberschäkelarterie 5 eingeführt wurde (Statham P 23 Db). Der Puls wurde kontinuierlich mit einem Pulsotachometer registriert. Fünfzehn Minuten vor Versuchsbeginn wurde i.v. 0,2 µg/kg Isoproterenol als innerer Standard gegeben, um die myokardiale Reaktivität der Katze zu kontrollieren. In diesen 10 Versuchen diente Isoproterenol nicht als die übliche Referenzsubstanz. Sie wurde teilweise benutzt, um die Antwortfähigkeit des Testsystems zu kontrollieren, und teilweise um die Aktivität der Prüfsubstanzen ermessen zu können. Die MCF-Antworten wurden in den 15 percentuellen Änderungen der Beginnwerte ausgedrückt: die Wirkung von 5 mg/kg i.v. der Prüfsubstanz wurde mit der von 0,2 µg/kg i.v. Isoproterenol im gleichen Tier verglichen und in einem Quotient ausgedrückt. Die erhaltenen Werte sind gute Indikatoren der positiv inotropen 20 Wirkung einer Verbindung, da dadurch die individuelle Empfindlichkeit des Tieres ausgeschlossen werden kann. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Verbindung von Beispiel 1 erwies sich auch bei i.d. Verabreichung als wirksam. Die Dosis von 25 5 mg/kg steigerte MCF um 75 % (Tabelle 1).

Tabelle 1

Positiv inotrope Wirkung in narkotisierten Katzen mit offenem Brustkorb

Verbindung Beispiel- Beispiels- Nr.	Verabrei- chungs- art	Dosis mg/kg	MCF %	Relative Aktivi- vität mit Isopro- terenol verglichen	Dauer der Wirkung Min.	HF Min. - 1	P _A Hgmm
1	i.v.	5	+ 50	2,2	60	+ 20	- 25
	i.d.	5	+ 75		40	+ 12	- 5
2	i.v.	5	+ 60,9	1,14	110	+ 45	- 63,3
9	i.v.	5	+ 45,45	0,89	34	- 45	- 45
17	i.v.	5	+ 36,25	0,79	26	Ø	- 15
18	i.v.	5		1	11	+ 15	- 46,6
Isoprote- renol	i.v.	0,2 µg/kg		1	4,76	+ 44,5	- 33,05
Amrinon	i.v.	5		1,5	760	+ 40	- 28,3

MCF: Herzkontraktionskraft - Steigerung

HF: Änderung in der Herzfrequenz

P : Senkung im systemischen arteriellen Blutdruck

B) Untersuchungen an narkotisierten Hunden mit
offenem Brustkorb

Die koronarvaskulären und myokardialen Wirkungen (Wirkung auf die Koronarströmung) der erfindungsgemässen Verbindung von Beispiel 1 wurden an mit 30 mg/kg Pentobarbital-natrium narkotisierten männlichen und weiblichen Bastardhunden gemäss Methode A) untersucht, die Koronarströmung wurde mit einem Narcomatic RT-50 Gerät, der systemische, arterielle Blutdruck, Herzfrequenz und MCF wurden entsprechend gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

Positiv inotrope Wirkung an narkotisierten Hunden mit
offenem Brustkorb

Verbindung Beispiel	Dosis Nr.	MCF %	Dauer der Wirkung Minute	HF Min. ⁻¹	P _A Hgmm	Strömung %
20	1	0,5	+42	40*	+23	-16
		1,0	+57	18	+40	-23
		2,0	+70	70	+25	-33
		4,0	+61	58	+36	-45
	Amrinon	2,0	+64	33	+25	-28

25 MCF : MCF-Steigerung Strömung: Änderung im
HF : Herzfrequenzsteigerung Koronarblut-
P_A : systemische arterielle ström
Blutdrucksenkung * : unsignifikant

Tabellen 1 und 2 zeigen, dass die MCF-steigernde Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen entweder gleich oder höher ist als die der Referenzsubstanz Isoproterenol. Mit Isoproterenol verglichen ist auch die Dauer der Wirkung 5 signifikant. Bei Isoproterenol betrug sie 4-5 Minuten, während bei den Verbindungen von Tabellen 1 und 2 bis zu 110 Minuten.

In einem anderen Experiment wurde myokardiale akute Ischämie durch die Kompression des linken absteigenden Segments 10 der Koronararterie hervorgerufen (40 Minuten lang). Tabelle 3 zeigt die Wirkung der Verbindung von Beispiel 1 in dieser akuten Übergangsischämie. Die positiv inotrope Wirkung war etwas schwächer als die im intakten Myocardium, doch blieb die Wirkung der hohen Dosis signifikant. Die 15 Verbindung hatte selbst bei i.d. Verabreichung positive inotrope Aktivität: eine Dosis von 1 mg/kg verursachte eine 20 %ige und eine Dosis von 5 mg/kg eine 50 %ige Steigerung im MCF.

20 C) Untersuchungen an narkotisierten Hunden mit partielltem Herzinfarkt

An den Hunden wurde Herzinfarkt durch Abbindung des linken absteigenden Segments der Koronararterie hervorgerufen. Die sechs Wochen lang überlebenden Tiere 25 wurden wieder narkotisiert und den obigen pharmakologischen Testen unterworfen. Im Infarkt betroffenen Teil des Myocardiums wurde die ventrikuläre Wand ganz dünn und wurde zu einem inaktiven, bindegewebe-ähnlichen Stoff.

Tabelle 3
 Positiv inotrope Wirkung an narkotisierten Hunden mit offenem Brustkorb und akuter myocardialer Ischämie

Verbindung Beispiel Nr.	Dosis mg/kg	MCF %	Dauer der Wirkung Min. -1	HF Min. -1	P_S Hgmm	P_D Hgmm	Blutströmung %
1	0,5	+23,9 ± 8,4	25,66 ± 12,3	+16,0x ± 4,0	-13,0xx ± 2,0	-21,0x ± 4,9	+34,2x ± 6,7
	1,0	+30,9x ± 6,4	21,3x ± 4,0	+35,8x ± 10,4	-23,3x ± 4,4	-22,5x ± 3,8	+48,7x ± 16,1
	0,5	+27,9 ± 13,0	12,6 ± 4,2	+14,0 ± 2,9	- 8,0 ± 3,4	-14,0 ± 2,4	+25,9 ± 7,9
Amrinon		+39,7x ± 10,0	+11,8x ± 3,5	+16,0 ± 2,4	-13,0 ± 3,7	-17,0 ± 2,0	+44,5xx ± 7,8
							14

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

MCF : Steigerung der Herzkontraktionskraft

HF : Steigerung der Herzfrequenz

P_S : Senkung des systolischen Blutdruckes

P_D : Senkung des diastolischen Blutdruckes

Blutströmung: Steigerung der Koronarblutströmung

5 Tabelle 4 demonstriert, dass die Verbindung von Beispiel 1 selbst an Hunden mit Herzinfarkt die MCF signifikant steigern konnte.

Tabelle 4

Positiv inotrope Wirkung an narkotisierten Hunden mit offenem Brustkorb und Herzinfarkt

10	Verbindung Beispiel	Dosis Nr.	MCF %	Dauer der Wirkung Minuten	HF Min. ⁻¹	P _S Hgmm	P _D	Strömung %
15	1	0,5	+56,7*	33	+31,3* -15,0* -42,5* +66,6*			
			±16,9		± 5,5 ± 2,9 ± 9,5 ± 6,9			
	1	1,0	+91,2**	45	+71,2 -37,5 -55,0** +74,3*			
			±15,5		± 3,1 ± 13,7 ± 5,0 ± 9,7			

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

MCF = Steigerung der Herzkontraktionskraft

HF = Steigerung der Herzfrequenz

P_S = Steigerung des systolischen Blutdruckes

P_A = Steigerung des diastolischen Blutdruckes

Strömung = Steigerung der Koronarströmung

25 D) Prüfung an chronisch katheterisierten, wachen

Katzen

Die Katzen wurden nach der Methode von Rablczky und Mader ("Measurement of Systemic and Pulmonary Arterial Pressure in Conscious Animals", Vortrag an der Interna-

tionalen Union der Pharmakologen, Kongress, Budapest, 1980) oder nach einer Modifikation derselben geprüft.

Die Aorta und Lungenarterie wurden chronisch zur Messung des Blutdruckes katheterisiert. Gemäss der Modifizierung

- 5 wurde auch die rechte Kammer katheterisiert, um den dp/it_{max} Wert zu bestimmen, der ein Indikator der MCF-Antwort repräsentiert. Die Verbindung von Beispiel 1 wurde in einer peroralen Dosis von 1 und 2 mg/kg verabreicht.
- 10 Die Verbindung verursachte andauernde (Dauer: 45 Minuten) 30 - 50 %ige MCF-Steigerung, während weder im systemischen Blutdruck, noch in der Herzfrequenz signifikante Änderung eintrat.

Die obige Prüfung wurde auch an wachen Katzen mit partiellem Herzinfarkt durchgeführt. Akuter Herzinfarkt wurde durch Abbindung des absteigenden Segments der linken Koronararterie hervorgerufen. Nach vier Wochen wurden die Tiere katheterisiert und geprüft. Die Ergebnisse in Tabelle 5 demonstrieren, dass die Verbindung von Beispiel 1 auch an wachen Katzen mit Herzinfarkt signifikante MCF-Steigerung verursacht.

Positiv inotrope Wirkung der Verbindung von Beispiel 1 an der wachen Katze mit Herzinfarkt und mit intaktem Myokard (1 mg/kg p.o.)

Zeit	P_S Min.	P_D Hgmm	HF Min. -1	MCF %	
Base	118 [±] 16	76 [±] 12	170 [±] 5,7	100	
Wache Katze mit Herzinfarkt	15 30 45 60 75 90	106 [±] 23 108 [±] 16 111 [±] 12 115 [±] 7 115 [±] 10 118 [±] 6	70 [±] 17 88 [±] 16 75 [±] 7 76 [±] 6 73 [±] 8 78 [±] 6	165 [±] 9,6 182 [±] 13,1 170 [±] 10,0 182 [±] 10,3 175 [±] 11 175 [±] 12,5	113,7 [±] 4,6 140,7 [±] 11,6 x 138,7 [±] 7,4 x 152,5 [±] 24,0 141,0 [±] 19,8 123,5 [±] 14,6
Base	124 [±] 3	84 [±] 2	170 [±] 9,6	100	
Wache Katze mit intaktem Myokard	15 30 45 60 75 90	120 [±] 3 121 [±] 4 128 [±] 4 131 [±] 3 127 [±] 4 122 [±] 3	80 [±] 2 80 [±] 2 82 [±] 2 88 [±] 3 85 [±] 3 81 [±] 2	183 [±] 15,2 195 [±] 15,6 190 [±] 14,2 188 [±] 15,7 190 [±] 15,1 176 [±] 11,1	117 [±] 7 134 [±] 13 x 132 [±] 9 x 137 [±] 11 x 124 [±] 4 x 105 [±] 3

* p < 0,05

MCF = Herzkontraktionskraft
HF = Herzfrequenz

P_S = systolischer Blutdruck
 P_D = diastolischer Blutdruck

An der narkotisierten Katze erwies sich die Verbindung von Beispiel 1 wirksamer, als Amrinon, ihre i.d. Aktivität übertraf diejenige der i.v. Verabreichung, was auf gute perorale Absorptionsfähigkeit zurückzuführen ist. In den biochemischen Testen hemmte die Verbindung von Beispiel 1 Phosphodiesterase-Aktivität. Diese Aktivität allein könnte für die positiv inotrope Wirkung verantwortlich gemacht werden, dazu kam aber noch die gefässerweiternde Wirkung im Koronarsystem, die zur Hauptwirkung des Stoffes beiträgt. In der chronischen Phase des Herzinfarkts im Hunde war das Herzgewebe mehr empfindlich für die positiv inotrope Wirkung der Verbindung von Beispiel 1 als das intakte Herzgewebe.

Im Gegensatz zu anderen Verbindungen wurde die Herzfrequenz durch die Verbindung von Beispiel 9 nicht erhöht sondern vermindert (Bradycardia).

Weiterhin betrifft die Erfindung auch neue pharmazeutische Kompositionen, die als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) zusammen mit einem oder mehreren üblichen Hilfstoffen sowie Trägerstoffen, Verdünnungsmitteln und/oder Zusatzstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Kompositionen können auch weitere biologisch aktive Stoffe, besonders andere Kardiotonika enthalten.

Die pharmazeutischen Kompositionen können in fester Form (Tabletten, Dragées, Kapseln usw.) oder in flüssiger Form (Lösungen, Suspensionen, Emulsionen usw.) formuliert werden. Geeignete Trägerstoffe sind übliche

pharmazeutische Hilfestoffe sowie Stärke, Magnesium-Stearat, Magnesium-karbonat, Talkum, Stearin, Gelatin, Lactose, Cellulose, Calcium-karbonat, Polyvinyl-pyrrolidon, Wasser, Polyalkylen-glycol usw.). Als Zusatzstoffe können geeignete Emulgier- und Dispergiermittel sowie Stabilisatoren, Puffer und andere therapeutisch wertvolle Stoffe eingesetzt werden.

Die Kompositionen können in Präparate umgewandelt werden, die peroral oder parenteral verabreicht werden können.

Die pharmazeutischen Kompositionen werden mittels in der Arzneimittelherstellung üblicher Methoden hergestellt.

Für therapeutische Zwecke werden die erfindungsgemäßen Wirkstoffe im allgemeinen in einer täglichen Dosis von 2 - 200 mg/kg eingesetzt. Die Höhe der Dosis hängt vom Körpergewicht, Alter und allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten ab.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden mittels Elementaranalyse, IR, ¹H-NMR und Massenspektrometrie identifiziert.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird an Hand der nachstehenden Beispiele näher erläutert, ohne den Schutzmfang auf diese Beispiele einzuschränken.

Beispiel 11-(3-Chlorphenyl)-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-isochi-nolin -hydrochlorid

15,67 g (0,042 M) 1-(3-Chlorphenyl)-3-(acetoxy-methyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin (Verbindung von Beispiel 21) werden in 160 ml wässriger 5 %iger Salzsäure eine Stunde lang unter Rückfluss erhitzt. Aus der anfangs klaren Lösung beginnen die Kristalle des Endproduktes rasch auszuscheiden. Nach Eiskühlung wird das Reaktionsgemisch filtriert, die Kristalle werden dreimal mit je 10 ml Wasser gewaschen und bei 90-100°C getrocknet. Das Rohprodukt wog 15,21 g, Zersp. 210-214°C. Zwecks Reinigung wird dieses Rohprodukt in 180 ml 99,5 %-igem Äthanol unter Rückfluss erhitzt, dann wird die Suspension abgekühlt und 10 Stunden lang bei +5°C stehen gelassen. Nachfolgend wird sie filtriert, dreimal mit je 5 ml Äthanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute 12,67 g (82,4 %), Schmp. 219-221°C (Zers.).

20 Die Hydrochlorid-Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die mit dem Verfahren von Beispiel 1 hergestellt wurden, sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6

Beispiel Nr.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute %	Schmp. (°C) (Umkristallisierungslösungsmittel)
2	3-N ₂ O ₂	H	H	Me	Me	92,6	228-230 Z. (digriert in Äthanol)
3	H	H	H	Me	Me	89,4	230-232 Z. (abs. Äthanol)
4	3-NO ₂	4-Cl	H	Me	Me	84,4	222-224 Z. (digriert in Äthanol)
5	2-Cl	4-NC ₂	H	Me	Me	64,0	221-223 Z. (digriert in Äthanol)
6	3-Cl	H	H	H	Me	49,5	217-219 Z. (EtOH/EtOAc)
7	4-NO ₂	H	H	-CH ₂ -		61,3	224-226 Z. (digriert in Äthanol)
8	3-Cl	H	H	Et	Et	69,0	219-221 Z. (abs. Äthanol)
9	3-Cl	4-Cl	H	Me	Me	87,3	227-229 Z. (digriert in Äthanol)
10	H	H	Et	Et	83,7	215-217 Z. (abs. Äthanol)	
11	3-Cl	4-Cl	H	Et	Et	87,5	232-234 Z. (digriert in Äthanol)
12	4-Br	H	H	Et	Et	69,4	216-218 Z. (abs. Äthanol)
13	H	H	H	-CH ₂ -		67,7	190-192 Z. (Isopropanol)
14	4-Br	H	H	-CH ₂ -		57,8	219-221 Z. (abs. Äthanol)
15	3-CMe	4-O-Me	H	-CH ₂ -		50,7	247-249 Z. (Dimethylformamide)

Z. = Zersetzung

Beispiel 161-(3-Chlorphenyl)-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin5
chlorid

Ein Gemisch von 24,77 g (0,0676 M) 1-(3-Chlorphenyl)-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin-hydrochlorid (Verbindung von Beispiel 1), 150 ml Chloroform und 10,1 g (13,9 ml, 0,1 M) Triäthylamin werden 15 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird die Lösung dreimal mit je 50 ml Wasser extrahiert, die Chloroform-Phase wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Produkt wird in kristalliner Basisform gewonnen. Zwecks Reinigung wird es in 25 ml heissem, 99,5 % igem Äthanol gelöst, nach Abkühlen wird die Kristallmasse mit 25 ml Diäthyläther vermischt, abgekühlt, filtriert, dreimal mit je 5 ml eines Gemisches von Äthanol-Äther (1:1) gewaschen und nachfolgend zwischen 15 60 und 80°C getrocknet. Ausbeute 13,73 g (75,1 %), Schmp. 118-120°C.

20
Beispiel 171-(4-Nitrophenyl)-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin5
chlorid

3,96 g (10,36 mM) 1-(4-Nitrophenyl)-3-(acetoxy-methyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin (Verbindung von Beispiel 23) wird mit dem Verfahren von Beispiel 1 hydrolysiert und das Hydrochlorid Salz des Produktes filtriert. Aus diesem Salz wird die Base mit dem Verfahren von Bei-

spiel 16 freigesetzt, 3,35 g (95 %) des Rohproduktes, Schmp. 260-263°C, werden gewonnen. Umkristallisieren aus 15 ml Dimethylformamid liefert das Endprodukt. Ausbeute 2,94 g (83,4 %), Schmp. 267-269°C.

5

Beispiel 18

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(hydroxymethyl)-4-äthyl-6,7-dimethoxy-isochinolin

Ein Gemisch von 394,0 g (0,926 M) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(acetoxymethyl)-4-äthyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (Verbindung von Beispiel 20) oder 407,0 g (0,926 M) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-propionyloxymethyl-4-äthyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (Verbindung von Beispiel 38) und 2,76 Liter einer 5 %igen wässrigen Salzsäure-Lösung wird eine Stunde lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und einer Lösung von 1,98 Liter 10 %iger wässriger Natriumhydroxid-Lösung zugegeben. Das Gemisch wird auf 5°C gekühlt, filtriert, und die Kristalle werden viermal mit je 300 ml Wasser gewaschen, und bei 80-100°C getrocknet. Ausbeute 365-375 g des Rohproduktes, Schmp. 160-163°C. Dieses Produkt wird aus einem Liter Äthylacetat umkristallisiert. Ausbeute 322,5 g (91,0 %), Schmp. 164-166°C.

25

Herstellung des Hydrochlorid-Salzes

2,5 g der obigen Base, 80 ml 99 %iges Äthanol und 3 ml 20 %ige Salzsäure werden 30 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt, die Lösung wird eingedampft und

der Rückstand wird aus 35 ml 99 %igem Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 2,43 g (88,7 %), Schmp. 204-206°C, z.

Beispiel 19

5 1-(3-Nitro-4-chlorphenyl)-3-(hydroxymethyl)-6,7-diäthoxyisochinolin

4,98 g (0,0112 M) 1-(3-Nitro-4-chlorphenyl)-3-(acetoxymethyl)-6,7-diäthoxy-isochinolin werden in 50 ml 10 %iger wässriger Natriumhydroxid-Lösung 5 Stunden lang 10 unter Rückfluss erhitzt. Während der Hydrolyse scheidet sich das Produkt allmählich aus. Die gewonnene Suspension wird abgekühlt, filtriert, und die Kristalle werden zwecks Entfernung des Natriumhydroxids mit viel Wasser gewaschen. Dieses Rohprodukt (4,27 g) wird mit 45 ml heissem, wasserfreiem Äthanol digeriert, die Suspension wird mit Eiswasser abgekühlt, filtriert, das Produkt wird dreimal mit je 15 5 ml wasserfreiem Äthanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute 3,94 g (87,4 %), Schmp. 187-188°C.

20 Herstellung des Hydrochlorid-Salzes

Die obige Base wird mit 60 ml einer 5 %-igen, wässrigen Salzsäure-Lösung unter Rückfluss erhitzt, die Suspension wird mit Eiswasser abgekühlt, filtriert, die Kristalle werden viermal mit je 10 ml destilliertem Wasser gewaschen und bei 80-100°C getrocknet. Ausbeute 25 4,08 g (83 %), Schmp. 219-221°C (Zers.).

Die neuen 3-(Acyloxymethyl)-isochinolin-Derivate der allgemeinen Formel (III), die als Ausgangsstoffe in dem Verfahren für die Herstellung der Säureadditionsalze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss Beispielen 1-19 dienten, werden mit den folgenden Verfahren von Beispielen 20-37 synthetisiert.

Beispiel 20

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(acetoxyethyl)-4-äthyl-6,7-dimethoxy-isochirolin

421,5 g (1,1 M) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-methyl-4-äthyl-6,7-dimethoxy-isochinolin-N-oxid werden in 1,1 Liter Essig anhydrid 2,5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt, dann wird die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird erst aus 1,2 Liter 99 %-igem Äthanol (Ausbeute 414,5 g, Schmp. 115-120°C), dann aus einem Liter 99 %-igem Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 393,7 g (84,1 %), Schmp. 129-131°C.

20 Die weiteren Verbindungen der allgemeinen Formel (III), die mit dem Verfahren von Beispiel 20 hergestellt werden, sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7

Beispiel Nr.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute %	Schn. p. (°C) (Umkristallisierungslösungsmittel)
21	3-Cl	H	H	Me	Me	70,4	94-96 (abs. Äthanol)
22	3-NO ₂	H	H	Me	Me	72,4	168-170 (abs. Äthanol)
23	4-NO ₂	H	H	Me	Me	91,0	202-204 (abs. Äthanol)
24	H	H	H	Me	Me	79,1	158-160 (abs. Äthanol)
25	3-NO ₂	4-Cl	H	Me	Me	85,0	179-181 (digерiert in Äthanol)
26	3-Cl	4-NO ₂	H	Me	Me	93,9	185-187 (digерiert in Äthanol)
27	3-Cl	H	H	Ac	Me	40,7	120-122 (Äthanol)
28	4-NO ₂	H	H	-CH ₂ -		86,7	192-194 (digерiert in Äthanol)
29	3-Cl	H	H	Et	Et	86,8	87-89 (abs. Äthanol)
30	3-Cl	4-Cl	H	Me	Me	82,2	144-146 (abs. Äthanol)
31	H	H	H	Et	Et	75,8	114-116 (abs. Äthanol)
32	3-Cl	4-Cl	H	Et	Et	88,0	154-156 (abs. Äthanol)
33	3-NO ₂	4-Cl	H	Et	Et	80,9	152-154 (digерiert in Äthanol)
34	4-Br	H	H	Et	Et	90,9	149-151 (abs. Äthanol)
35	H	H	H	-CH ₂ -		81,5	117-119 (abs. Äthanol)
36	4-Br	H	H	-CH ₂ -		85,0	128-130 (abs. Äthanol)
37	3-OMe	4-OMe	H	-CH ₂ -		82,5	230-231 Z. (Chlorhydrat)

Beispiel 381-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(propionyloxymethyl)-4-äthyl--6,7-dimethoxy-isochinolin

3,83 g (10 mM) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-methyl-
 5 -4-äthyl-6,7-dimethoxy-isochinolin-N-oxid werden 1,5 Stunden
 lang mit 20 ml Propionsäureanhydrid unter Rückfluss er-
 hitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rück-
 stand wird in 100 ml Wasser suspendiert, filtriert, drei-
 mal mit je 15 ml Wasser gewaschen, und im Vakuum, bei Raum-
 10 temperatur getrocknet. Das Produkt wird aus 7 ml 99,5 %-
 igem Äthanol umkristallisiert, filtriert, dreimal mit je
 8 ml Äthanol gewaschen und bei 80-90°C getrocknet. Aus-
 beute 2,70 g (61,5 %), Schmp. 125-127°C.

15 Beispiel 39Herstellung von Tabletten

	Zusammensetzung (für 1000 Tabletten berechnet)	g
20	1-(3-Chlorphenyl)-3- hydroxymethyl-6,7- -dimethoxy-isochinoin-hydrochlorid	10
	Laktose	185
	Mikrokristalline Cellulose	25
	Talkum	5
	Maisstärke	73
25	Magnesium-stearat	2
	Total:	300

Die Komponenten werden vermischt, homogenisiert
 und zu Tabletten gepresst, die je 10 mg des Wirkstoffes
 enthalten.

Beispiel 40Herstellung einer InjektionslösungZusammensetzung (für 2 Liter Lösung berechnet)

5	1-(3-Chlorphenyl)-3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin-hydrochlorid	20 g
	Natriumchlorid	20 g
	Wasser für Injektionszwecke q.s. ad	2000 ml

10 Die obige Lösung wird in Ampullen gefüllt, die je 2 ml der Lösung enthalten.