



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0146/86
(22) Indleveringsdag: 13 jan 1986
(41) Alm. tilgængelig: 15 jul 1986
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 26 jul 1993
(85) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 14 jan 1985 DE 3500941 13 jul 1985 DE 3525048

(51) Int.Cl.5 C 07 D 471/14
//C 07 D 471/14,
C 07 D 207:00,
C 07 D 217:00,
C 07 D 237:00)

(73) Patenthaver: *BOEHRINGER INGELHEIM KG.; D-W-6507 Ingelheim/Rhein, DE

(72) Opfinder: Walter *Loesel; DE, Otto *Roos; DE, Gerd *Schnorrenberg; DE, Richard *Reichl; DE, Helmut *Ensinger; DE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

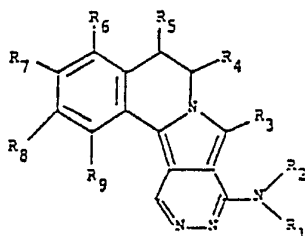
(54) 12-Amino-pyridazino(4',5':3,4)pyrrolo(2,1-a)isoquinoliner, fremgangsmåde til deres fremstilling, farmaceutiske præparater indeholdende dem, fremgangsmåde til fremstilling af de farmaceutiske præparater samt anvendelse af forbindelserne til fremstilling af farmaceutiske præparater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

146-86

12-Amino-pyridazino(4',5':3,4)pyrrolo(2,1-a)isoquinoliner med formlen I:

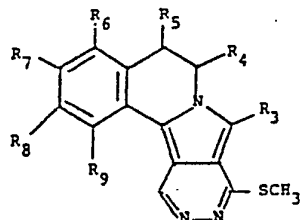


(I)

hvor R_1 og R_2 er H, cycloalkyl, alkenyl, eventuelt substitueret phenyl, propargyl eller eventuelt substitueret alkyl, eller de danner sammen med N-atomet en eventuelt substitueret og eventuelt yderligere heteroatomer indeholdende 3- til 7-leddet ring, eller R_2 , hvis $R_1 = H$, er $-NH_2$, dialkylamino, acetonylamino, $-NHacyl$, alkylsulfonyl eller alkylloxycarbonyl, isopropylidenimino eller en ni-

trogenholdig og eventuelt andre heteroatomer indeholdende heterocyclisk 5- eller 6-leddet ring, R_3 , R_4 og R_5 er H eller alkyl, R_7 og R_8 er OH, alkoxy eller alkylthio, og R_6 og R_9 er H, OH, alkoxy, alkylthio eller $-NR_{10}R_{11}$, hvor R_{10} er H eller alkyl, og R_{11} er eventuelt substitueret alkyl, og fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Forbindelserne kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen II:



(II)

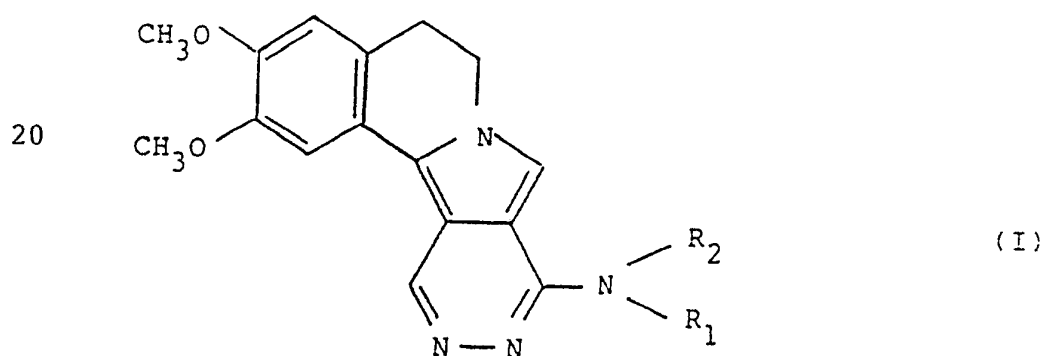
med en forbindelse HNR_1R_2 .

Forbindelserne er anvendelige som lægemiddel ved bekæmpelse af hjerteinsufficiens og af cerebrale stofskifteforstyrrelser.

Opfindelsen angår hidtil ukendte 12-amino-pyrida-
zino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinoliner, fremgangs-
måde til deres fremstilling, farmaceutiske præparater
5 indeholdende dem, som beskrevet i krav 5, fremgangsmåde
til fremstilling af de farmaceutiske præparater, som
beskrevet i krav 6, samt anvendelse af forbindelserne
til fremstilling af farmaceutisk præparat til bekæmpel-
se af hjerteinsufficiens og cerebrale stofskifteforstyr-
10 relser.

Forbindelserne kan, eventuelt på form af deres
fysiologisk acceptable syreadditionssalte, benyttes som
aktivt middel i præparater mod hjerteinsufficiens og
cerebrale stofskifteforstyrrelser.

15 Forbindelserne ifølge opfindelsen er ejendomme-
lige ved, at de har den almene formel I:



hvor:

R_1 er hydrogen, og R_2 er (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_2-C_5) alke-
nyl, phenyl (idet phenylringen eventuelt er mono- el-
ler disubstitueret med halogen eller methoxy), pro-
pargyl, en ligekædet eller forgrenet (C_1-C_5) alkylgrup-
30 pe, der eventuelt er substitueret med hydroxy, $(C_1-$
 $C_4)$ alkoxy, N,N-di (C_1-C_2) alkylamino, (C_3-C_7) cycloal-
kyl, phenyl (idet phenylringen på sin side eventuelt
yderligere er substitueret med halogen, (C_1-C_2) alkyl
35 eller (C_1-C_2) alkoxy), furyl, thienyl eller morpholino,
-NH₂, N,N-di (C_1-C_2) alkylamino, isopropylidenimino
eller 3-pyrazolyl, eller

R_1 og R_2 er ens og betegner hydrogen eller (C_1-C_5) alkyl,
eller

R_1 og R_2 danner sammen med nitrogenatomet en morpholin-, pyrrolidin- eller piperazinring (idet ringen eventu-

5 eventuelt methoxysubstitueret phenyl,

eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf.

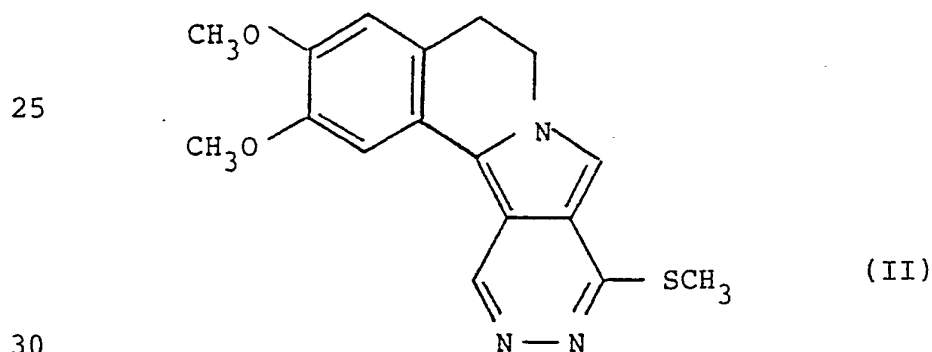
Der foretrækkes sådanne forbindelser med den almene formel I eller deres syreadditionssalte, hvor:

R_1 og R_2 er ens og er hydrogen eller en ligekædet eller
10 forgrenet (C_1 - C_5)alkylgruppe, eller

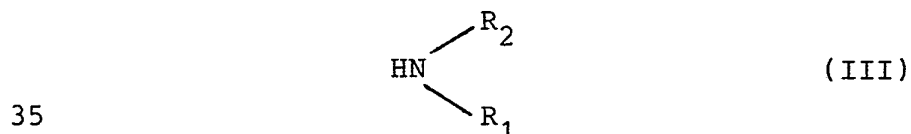
R_1 er hydrogen, og R_2 er amino, dimethylamino, isopropylidenimino, methoxy(C_1 - C_4)alkyl, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, phenyl, p-halogenphenyl, phenylethyl, hvorhos phenylringen
15 eventuelt er substitueret én eller to gange med methoxy, eller

R_1 og R_2 danner sammen med nitrogenatomet en morpholinring eller en piperazinring.

De hidtil ukendte forbindelser fremstilles ifølge
20 opfindelsen ved at en 3,4-dihydro-12-methylmercapto-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin med formel II:



omsættes med en forbindelse med den almene formel III:



hvor R_1 og R_2 er som ovenfor defineret og at et således vundet slutprodukt, om ønsket overføres i et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt.

Ved denne fremgangsmåde bliver udgangsforbindelsen med formel II opløst i et højt kogende indifferent opløsningsmiddel, for eksempel dimethylformamid, dimethylacetamid, chlorbenzen, hexamethylphosphorsyretriamid, osv., og sammen med aminkomponenten med formel III opvarmet under tilbagesvaling indtil endt reaktion. Reaktionstiden andrager mellem ca. 1 og 15 timer og er afhængig af de anvendte udgangskomponenter.

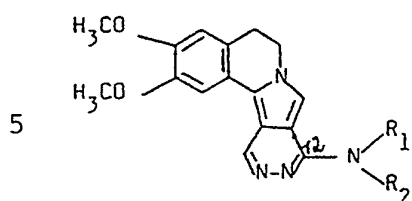
10 Ved reaktionsdygtige aminer kan der som opløsningsmiddel også anvendes alkoholer eller tetrahydrofuran, og under visse omstændigheder kan en omsætning i autoklav også være fordelagtig.

Når de anvendte aminer er flydende og tilstrækkeligt højt kogende, kan reaktionen også gennemføres i et overskud af aminen uden yderligere opløsningsmiddel (f. eks. ved anilin, morpholin, phenylethylamin), eventuelt under nitrogenatmosfære.

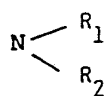
I nogle tilfælde kan der også anvendes en reaktionspartner, der ved omsætningen både tjener som opløsningsmiddel og også ved spaltning under reaktionen leverer den fornødne amin, f.eks. dimethylformamid.

De omhandlede 12-amino-pyridazino-pyrazolo-isochinolinere er baser og kan på sædvanlig måde ved hjælp af uorganiske eller organiske syrer overføres i vilkårlige, fysiologisk acceptable syreadditionssalte. Til saltdannelsen egnede syrer er for eksempel salt-, hydrogenbromid-, hydrogeniodid-, hydrogenfluorid-, svovl-, phosphor-, salpeter-, eddike-, propion-, smør-, capron-, valeriane-, oxal-, malon-, rav-, malein-, fumar-, mælke-, 25 vin-, citron-, æble-, benzoe-, p-hydroxybenzoe-, p-amino-benzoe-, phthal-, kanel-, salicyl-, ascorbin-, methansulfonsyre eller lignende.

Ved ovennævnte fremgangsmåde kan der f.eks. vin-
35 des følgende slutprodukter:



10

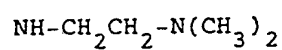


Saltform

Smp. (°C)

Forb.
nr.

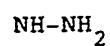
15



HCl

271-272

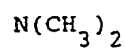
1



Base

254-257

2



HCl

264

3=6

20



Base

271

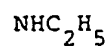
4



HCl

260-265

5

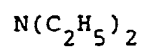


HCl

273

8

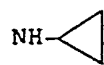
25



HCl

276

9



HCl

258

10



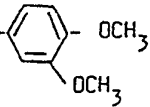
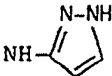
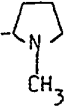
HCl

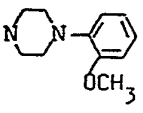
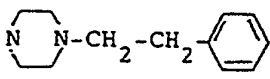
267

11

30

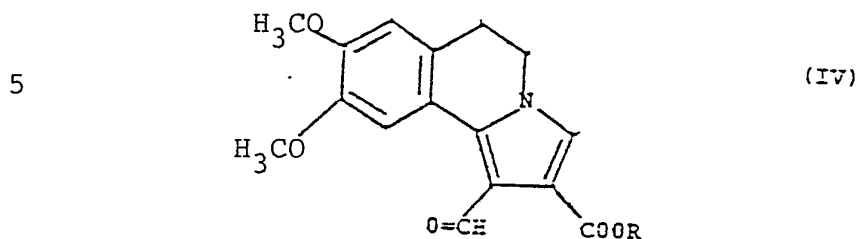
5

	$\begin{array}{c} \diagup R_1 \\ N \\ \diagdown R_2 \end{array}$	Saltform	Smp. (°C)	Forb. nr.
5				
	NH-CH(CH ₃) ₂	HCl	238	12
10	NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	HCl	257	13
	NH-N(CH ₃) ₂	HCl	256-257	14
	NH-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	HCl	252	15
15	NH-CH ₂ -CH ₂ - 	HCl	257	16
	NH- 	HCl	298-299	17
20	NH- 	HCl	265	18
	NH-CH ₂ - 	HCl	262	19
25	NH-CH ₂ -C≡CH	HCl	247	20
30	NH-CH ₂ -CH ₂ - 	HCl	256-258	21

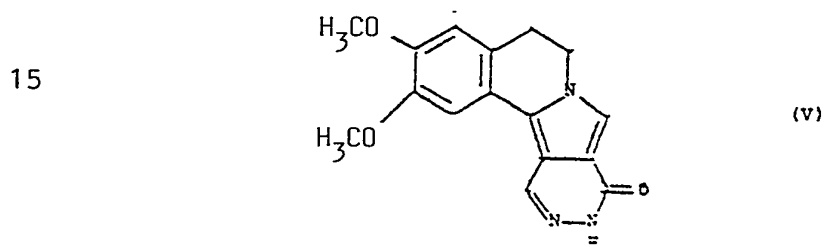
5		Saltform	Smp.(°C)	Forb.
				nr.
5	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ 	HCl	248-251	22a
		HCl	277-278	23
10	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	HCl	258	24
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	HCl	260-263	25
15		HCl	250-252	26
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	HCl	245-247	27
20	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ 	HCl	273-274	28
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	HCl	259-261	29
25	NH 	HCl	253	30
		HCl	264	31
30	$\text{NH}-\text{CH}_2$ 	HCl	243-246	32
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$	HCl	269-270	33
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	HCl	259	34

	$\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{matrix}$	Saltform	Smp.(°C)	Forb. nr.
5	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{Cyclopentyl}$	HCl	275-276	35
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	HCl	259	36
	$\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	Base	173-175	37
10	$\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$	HCl	287-288	38
	$\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$	Base	301-302	39
15	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{Pyridine}$	HCl	235-238	40
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{Benzene}$	HCl	239-241	41
20	$\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	HCl	240-242	42
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	HCl	257-258	43
25	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{Methylpyrrolidine}$	HCl	256-258	44
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{Methylpiperidine}$	HCl	250	45
30	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	HCl	250	46
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	HCl	257	47

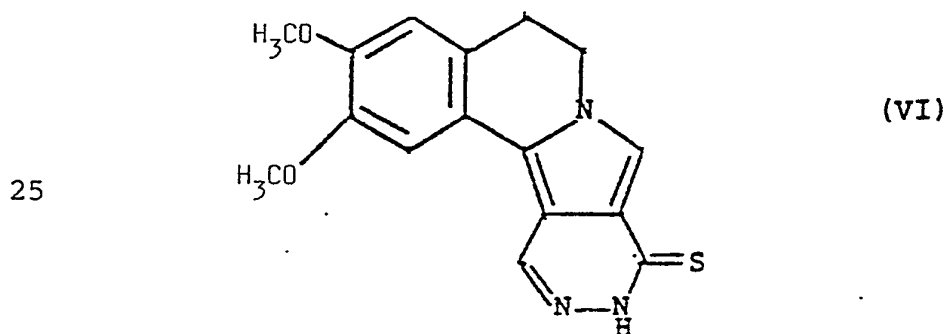
Udgangsforbindelsen med formel II kan fremstilles ud fra en forbindelse med formel IV:



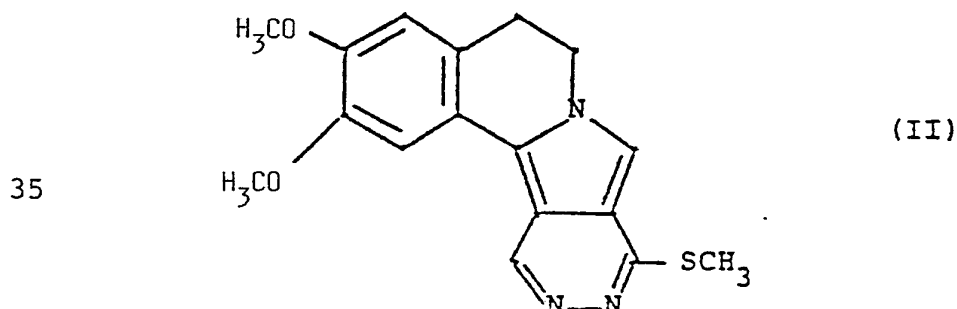
10 hvor R er en (C₁-C₄)alkylgruppe, ved omsætning med hydrazinhydrat, omdannelse af den således vundne 3,4,11,-12-tetrahydro-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolinon-(12) med formel V:



20 ved hjælp af phosphorpentasulfid til den tilsvarende thion med formel VI:



30 og overføring af thioforbindelsen i den tilsvarende methylmercaptoforbindelse med formel II:

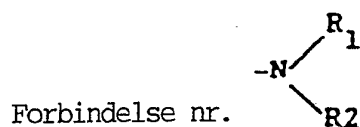
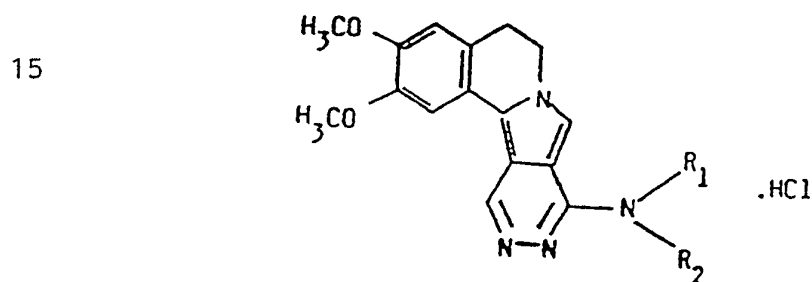


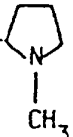
ved hjælp af dimethylacetamid/methyliodid.

Udgangsforbindelsen med formel IV kan vindes ifølge forskrifterne i tysk patentansøgning P 34 01 018.1 ved basekatalyseret omlægning af den fra litteraturen kendte 1-(3-furyl)-3,4-dihydroisoquinolin.

De hidtil ukendte forbindelser med formel I har, både som baser og i form af deres salte, en fremragende hjerte- og nervebeskyttende virkning. Derudover fremmer de vævgennemblødning og vævsoxygenforsyning i central- nervesystemet.

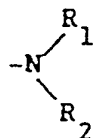
Følgende forbindelser ifølge opfindelsen blev afprøvet:



25	15	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$
	8	$-\text{NHC}_2\text{H}_5$
	32	$-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 
	25	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$
30	27	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
	40	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 
35	21	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 

10

Forbindelse nr.



5		
	47	$-NH-CH_2-C_6H_5$
10	37	$-NH-N=C \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}$
	31	$-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} N-CH_2-CH_2-C_6H_5$
15	11	$-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} O$
	12	$-NH-CH(CH_3)_2$
	18	$-NH-\text{cyclopentane}$
20	39	$-NH-\text{phenyl-F}$
	16	$-NH-CH_2-CH_2-\text{phenyl-OCH}_3$
25	30	$-NH-\text{cyclohexane}$
	26	$-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} N-\text{phenyl-OCH}_3$

Den hjertebeskyttende virkning af forbindelserne blev bestemt som følger:

- 30 Som bekendt er det myocardiale Ca^{++} -indhold et mål for hypoxisk, eller ved toksiske catecholamindoser fremkaldt hjertebeskadigelse (Higgins et al., Mol. Cell. Cardiol. 10: 427-438, 1984; Nakanishi et al., Am. J. Physiol. 242: 437-449, 1982; Fleckenstein, A., Vorträge
35 der Erlanger Physiol. Tagung 1970, Ed. Keidel, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1971). Omvendt er

inhibition af hypoxisk eller isoprenalinbetinget myo-
cardisk Ca-optag et mål for den hjertebeskyttende virk-
ning af Ca-antagonister (Fleckenstein, se ovf.), af cal-
modulininhibitorer (Higgins se ovf.) og af andre farmaka,
5 eksempelvis β -adrenolytika (Arndts. Arzneimittelfor-
schung, 25, 1279-1284, 1975).

Den hjertebeskyttende virkning blev bestemt på
vågne rotter efter subkutan eller peroral indgivelse af
aktivt middel ved fremgangsmåden ifølge Arndts (se ovf.),
10 og styrken af virkningen blev angivet som H_{50} -værdien,
nemlig den dosis, der hæmmer en ved indgivelse af 30
mg/kg (s.c.) isoprenalin betinget optagelse af radioak-
tivt Ca med 50%. De undersøgte nye forbindelser viste sig
herved lige så virksomme som nifedipin.

15

Tabel 1

Hjertebeskyttende virkning		
	Forbindelse nr.	H_{50} -værdi
20	15	1,92
	32	0,82
	25	2,42
	27	0,46
	40	2,14
	21	0,38

25

Bestemmelse af Ca-ionkinetik på kanin-aortastri-
ber.

Fremgangsmåde ifølge C. van Breemen, P. Aaronson,

R. Loutzenheiser og

K. Meisheri

30

CHEST 78: 157s - 165s (1980)

og R. Casteels & G. Droogman

J. Physiol 317: 263-279 (1981)

Man bragte sekventielt aortastriber belastet med
35 $^{45}\text{Ca}^{++}$ i ligevægt i en fysiologisk opløsning. Herved ud-
veksles intracellulært Ca^{++} med ekstracellulært Ca^{++} ,
hvorved det bliver muligt at måle det radioaktive $^{45}\text{Ca}^{++}$

i det ekstracellulære bad. Denne udveksling kan fremmes ved stimulering med 80 mM K^+ eller 10^{-5} mol/l noradrenalin (NA), og den herved i badet voksende radioaktivitet er et mål for Ca^{++} -effluxen. Mængden af det ved stimulering frigivne Ca^{++} bestemmes således via effluxhastigheden.

Forsøgene viste, at forbindelserne 8, 32 og 27 forstærkede den ved 80 mM K^+ stimulerede Ca^{++} -efflux med henholdsvis 27,77 og 11%. Herved er en Ca-antagonistisk virkning udelukket. Derimod blev den NA-stimulerede Ca^{++} -efflux hæmmet med henholdsvis 12,26 og 19%, hvilket kan henføres til en svag hæmning af en overstimulering. Begge de målte egenskaber viser en virkning af prøveforbindelserne på den intracellulære Ca^{++} -koncentration, idet den intracellulære Ca^{++} -forsyning af cellerne forbedres og beskyttes til en vis grad mod overpirring.

Disse resultater viser tydeligt forbindelsernes cellebeskyttende virkning, især for hjerte- og nerveceller.

Man udførte forsøg med isolerede Langendorff-hjertter, ifølge O. Langendorff, Pflügers Arch. 61, 291 (1895), med små modifikationer:

Isolerede rottehjertter, retrograd perfusion via aorta.

Elektrisk stimulation (300 imp./min, impulsvarighed 1msek).

Måling af det udviklede tryk i venstre ventrikel med en væskefyldt latexballon. Efter fremkaldelse af ligevægt i 20 min. udløsning af en oxygenmangeltilstand, nedskæring af perfusionsvæskestrømmen i 60 min., hvorefter en tilbagevenden til normal strømning bevirker en stærk vækst i grundspændingen, hvorved hjertevirksomheden under kontrolbetingelser først sætter uregelmæssigt ind efter 6-7 min. og der først efter 15-18 min. er en rask overgang til regelmæssige kontraktioner. Virksomme hjertebeskyttende forbindelser forkorter tiden, til de regelmæssige kontraktioner sætter ind.

Prøveforbindelser blev, opløst i ikke gasbelastet perfusionsmedium, ved infusion i nærhed af hjertet indført i perfusionssystemet.

De i nedenstående tabel 2 viste prøveforbindelser gav ved de angivne koncentrationer en signifikant reduktion af tiden, til indsættelse af regelmæssige kontraktioner.

Tabel 2

10	Forbindelse nr.	Koncentration µg/ml
	32	6,6
	27	13,3

Den nervebeskyttende virkning af de omhandlede forbindelser kan påvises ved følgende undersøgelse.

15 Ved forsøg med indskrænkning af korttidshukommelsen, henholdsvis forhindring af overgang fra korttids- til langtids-hukommelse ved indgivelse af den muscarin-cholinerge antagonist scopolamin (0,6 mg/kg, i.p.); (Psychopharmacology, 78, 104-111, 1982) er forbindelserne i stand til at modvirke eller ophæve denne farma-
20 kologisk inducerede hjerneinsufficiens.

Ved hypoxi-toleranceforsøg måler man overlevelses-evnen hos dyr i et lukket kammer, der gennemstrømmes af en luftblanding indeholdende 96,5% N₂ og 3,5% O₂. Dyr, der er behandlet med de omhandlede forbindelser, viser
25 en statistisk signifikant højere overlevelsessevne end kontroldyr eller dyr behandlet med diltiazem, varapamil eller nifedipin.

Den ved ovennævnte metode påviste hjernebeskyttende virkning (neuroprotektion) af de omhandlede forbindelser var allerede udpræget ved en dosis på 1 mg/kg p.o. Således er de nye forbindelser, både hvad angår virksom
30 dosis og hvad angår den ved dyreforsøg påviste bedre virkning, de ovennævnte kendte forbindelser tydeligt overlegen.

35 Nedenstående tabel 3 sammenfatter ovennævnte resultater. Den i yderste højre kolonne nævnte mikroiontophorese blev undersøgt ved standardmetoder.

Tabel 3

Neuroprotektionsforsøg

	Forbindelse nr.	Hypoxi	Scopolamindemens	Mikroion- tophorese
5	47		virksom	
	37	virksom		
	31	virksom		
	11		virksom	
	12	virksom		
10	18	virksom		
	39	virksom		
	16		virksom	
	30		virksom	
	8	virksom		
15	36	virksom		
	27	virksom		virksom
	21	virksom		virksom
	diltiazem	uvirksom	uvirksom	
	verapamil	svagt virksom	uvirksom	
20	nifedipin	uvirksom	1 mg/kg virksom 3-30 uvirksom	

Virksom: I et dosisområde op til (inklusive) 30 mg/kg op-
 25 viser dyregrupper behandlet med prøveforbindelse signi-
 fikant flere dyr med den ønskede virkning end kontrol-
 dyregrupper.

De omhandlede forbindelser, eller deres syreaddi-
 tionssalte, kan benyttes som aktive midler i præparater
 30 mod cerebrale stofskifteforstyrrelser, henholdsvis orga-
 nisk psychosyndrom, samt mod posttraumatiske eller alko-
 holiske hjerneskader.

Endvidere er de egnet til behandling af koronare
 hjertesygdomme og akut myocardiæinfarkt; de kan også
 35 anvendes forebyggende.

Forbindelserne kan anvendes både enteralt og parenteralt.

Som dosis for den orale anvendelse foreslås 5 til 500 mg, fortrinsvis 20 til 250 mg aktivt stof pr. dosis, og til i.v.-anvendelse 0,5 til 150 mg, fortrinsvis 5 til 50 mg pr. dosis.

Egnede anvendelsesformer er for eksempel tabletter, kapsler, suppositorier, opløsninger, safte, emulsioner, aerosoler eller dispergerbare pulvere. Tabletter kan for eksempel fremstilles ved at blande det eller de aktive stoffer med kendte hjælpestoffer, f.eks. indifferente fortyndingsmidler, såsom calciumcarbonat, calciumphosphat eller mælkesukker, sprengmidler, såsom majsstivelse eller alginsyre, bindemidler, såsom stivelse eller gelatine, smøremidler, såsom magnesiumstearat eller talkum, og/eller midler til opnåelse af en depotvirkning, såsom carboxypolymethylen, carboxymethylcellulose, celluloseacetatphthalat eller polyvinylacetat. Tabletterne kan også bestå af flere lag.

Dragée kan vindes ved belægning af kerner, fremstillet analogt med tabletterne, med sædvanlige til dragéekapper anvendte midler, for eksempel kollidon eller schellak, gummi arabicum, talkum, titandioxid eller sukker. Til opnåelse af en depotvirkning eller til undgåelse af inkompatibiliteter kan kernen også bestå af flere lag. Endvidere kan også dragéekappen til opnåelse af en depotvirkning bestå af flere lag, idet der kan anvendes de ovenfor til tabletterne nævnte hjælpestoffer.

Safte med de omhandlede aktive stoffer eller stoffblandinger kan yderligere indeholde et sødemiddel, såsom saccharin, cyclamat, glycerol eller sukker, samt et smagsforbedrende middel, f.eks. aromastoffer, såsom vanillin eller orangeekstrakt. De kan yderligere indeholde suspenderingshjelpestoffer eller fortykningsmidler, såsom natriumcarboxymethylcellulose, befugtningsmidler, såsom kondensationsprodukter af fedtalkoholer med ethylenoxid, eller beskyttelsesstoffer, såsom p-hydroxybenzoat.

Injektionsopløsninger fremstilles på sædvanlig måde, f.eks. under tilsætning af konserveringsmidler, såsom p-hydroxybenzoater, eller stabilisatorer, såsom alkalimetalsalte af ethylendiamintetraeddikesyre, og ind-
5 fyldes i injektionsflasker eller ampuller.

Kapsler indeholdende ét eller flere aktive stoffer eller stofblandinger kan for eksempel fremstilles ved, at det aktive stof blandes med indifferente bærestoffer, såsom mælkesukker eller sorbit, og indkapsles
10 i gelatinekapsler.

Egnede suppositorier kan fremstilles ved blanding med dertil egnede bæremidler, såsom neutralfedtstoffer eller polyethylenglycol eller derivater deraf.

Opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende
15 eksempler.

E k s e m p e l 1

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-N,N-dimethylaminoethyl-amino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydro-
20 chlorid. (Forbindelse nr. 1)

8 g 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-methylmercapto-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin og 15 ml (N,N-dimethylaminoethyl)-amin blev i 100 ml dimethylacetamid opvarmet 2 timer til kogning. Efter afkøling til
25 stuetemperatur blev den orangegule opløsning indampet i vakuum, den olieagtige indampningsrest blev optaget i methylenchlorid, ekstraheret med vand og tørret over natriumsulfat. Efter fjernelse af opløsningsmidlet blev der rensat over en Al_2O_3 -søjle (Al_2O_3 neutralt, firma
30 Woelm, Aktivitetstrin III, elueringsmiddel: methylenchlorid/methanol (100:8)). Omsætningsproduktet blev opløst i ethanol og fældet som hydrochlorid ved tilsætning af ethanolisk saltsyre.

Udbytte: 6,6 g (73% af det teoretiske), smp.
35 271-272°C.

E k s e m p e l 2

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-hydrazino-pyridazino[4',5':
 5 3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin. (Forbindelse nr. 2)

5 g 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-methylmercapto-
 pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin, blev i
 200 ml ethanol sammen med 10 ml hydrazinhydrat opvarmet
 2 timer til kogning. Efter endt omsætning blev der ind-
 10 dampet i vakuum, inddampningsresten blev omrørt med vand,
 frasuget, og filterresten blev omkrystalliseret af etha-
 nol/ether. Der vandtes titelforbindelsen i et udbytte
 på 3,4 g (71% af det teor.), smp. 254-257°C.

15

E k s e m p e l 3

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-dimethylamino-pyridazino-
 [4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 3)

5 g 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-methylmercapto-
 20 pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin blev i
 100 ml dimethylformamid opvarmet 15 timer ved kogetempe-
 ratur. Efter endt omsætning blev der inddampet, ind-
 dampningsresten blev opslemmet i methylenchlorid og fra-
 suget. Efter opløsning af filterresten i varm methanol
 25 blev basen ved tilsætning af ethanolisk saltsyre over-
 ført i hydrochloridet og udfældet.

Udbytte af titelforbindelsen: 3,6 g (72% af det
 teor.), smp. 264°C.

Analogt med Eksempel 3 blev der fremstillet flg.:

30 Ud fra 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-12-methylmer-
 captopyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin ved
 omsætning med formamid vandtes 3,4-dihydro-6,7-dimeth-
 oxy-12-amino-pyridazino 4',5':3,4 pyrrolo 2,1-a isoqui-
 nolin-hydrochlorid, smp. 271°C. (Nr. 4)

35

Ud fra 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-12-methylmercapto-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin ved omsætning med methylformamid vandtes 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-12-methylamino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]-
5 isoquinolin-hydrochlorid, smp. 260-265°C. (Nr. 5)

E k s e m p e l 4

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-dimethylamino-pyridazino-
[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 6 = 3)
10 5 g 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-methylmercapto-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin blev i 50 ml dimethylacetamid sammen med 20 ml dimethylamin opvarmet 10 timer i autoklav ved 120°C. Efter endt omsætning blev opløsningsmidlet fjernet i vakuum, inddamp-
15 ningsresten blev rensset på silicagel (elueringsmiddel: methylenchlorid/methanol (100:10)), hydrochloridet blev dannet og krystalliseret af methanol.

Udbytte: 3,1 g (63% af det teor.), smp. 264°C.

Ved ovennævnte fremgangsmåde blev der endvidere
20 fremstillet følgende forbindelser:

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-methylamino-pyridazino-
[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 5 = 7)

Udbytte: 3,2 g (67% af det teor.), smp. 260-265°C.

25

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-ethylamino-pyridazino-
[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 8)

Udbytte: 3,1 g (63% af det teor.), smp. 273°C.

30 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-diethylamino-pyridazino-
[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 9)

Udbytte: 3,4 g (67% af det teor.), smp. 276°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-cyclopropylamino-pyridazi-
35 no[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr.10)

Udbytte: 2,4 g (46% af det teor.), smp. 258°C.

E k s e m p e l 5

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-morpholino-pyridazino[4',
5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 11)

5 g 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-methylmercapto-
5 pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin og 20 ml
morpholin blev i 100 ml dimethylacetamid opvarmet 1,5
time til kogning. Efter endt omsætning blev der inddam-
pet i vakuum, inddampningstesten blev revet med methy-
lenchlorid og frasuget. Reaktionsproduktet blev opløst
10 i en methylenchlorid/methanol-blanding, overført i hy-
drochloridet ved tilsætning af ethanolisk saltsyre og
krystalliseret.

Udbyttet af titelforbindelsen var på 3,5 g (63%
af det teor.), smp. 267°C.

15 Analogt med ovennævnte fremgangsmåde blev der
fremstillet:

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-isopropylamino-pyridazino-
[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 12)

20 Udbytte: 3,0 g (57% af det teor.), smp. 238°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-butylamino-pyridazino[4',
5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 13)

Udbytte: 4,2 g (78% af det teor.), smp. 257°C.

25

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-N,N-dimethylhydrazino-pyri-
dazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid.
(Nr. 14) Udbytte: 4,5 g (87% af det teor.), Smp. 256-257°C.

30 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-(2-methoxyethyl)-amino-py-
ridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlo-
rid. (Nr. 15)

Udbytte: 3,6 g (67% af det teor.), smp. 252°C.

35 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-
ethyl]-amino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoqui-
nolin-hydrochlorid. (Nr. 16)

Udbytte: 5,5 g (78% af det teor.), smp. 257°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-(3-aminopyrazolyl)-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid.

(Nr.17) Udbytte: 4,1 g (68% af det teor.), smp. 298-299°C-

5 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-cyclopentylamino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr.18)

Udbytte: 3,1 g (56% af det teor.), smp. 265°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-cyclohexylmethylamino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid.

(Nr.19) Udbytte: 5,2 g (87% af det teor.), smp. 262°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-propargylamino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr.20)

15 Udbytte: 3,7 g (73% af det teor.), smp. 247°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-{2-[2-(1-methyl)-pyrrolidinyl]-ethyl}-amino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 21)

20 Udbytte: 4,3 g (69% af det teor.), smp. 256-258°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-[2-(1-piperazinyl)-ethyl]-amino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 22a)

25 Udbytte: 3,3 g (53% af det teor.), smp. 248 - 251°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-pyrrolidinyl-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid.

30 (Nr.23) Udbytte: 3,1 g (59% af det teor.), smp. 277 - 278°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-n-propylamino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 24)

35 Udbytte: 3,7g (72% af det teor.), smp. 258°C.

12-Allylamino-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-pyridazino[4',
5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 25)

Udbytte: 2,7 g (53% af det teor.), smp. 260 -
263°C.

5

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-[4-(2-methoxyphenyl)-pipe-
razinyl]-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquino-
lin-hydrochlorid. (Nr. 26)

Udbytte: 4,8 g (66% af det teor.), smp. 250 -

10 252°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-(3-dimethylaminopropyl)-
amino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-
hydrochlorid. (Nr. 27)

15 Udbytte: 2,4 g (43% af det teoretiske), smp.
245-247°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-[2-morpholino-ethyl]-
amino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-
20 hydrochlorid. (Nr. 28)

Udbytte: 3,4 g (54% af det teor.), smp. 273-274°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-n-pentylamino-pyridazino-
[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 29)

25 Udbytte: 4,9 g (87% af det teor.), smp. 259-261°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-cyclohexylamino-pyridazino-
[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 30)

Udbytte: 3,8 g (66% af det teor.), smp. 253°C.

30

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-[4-(2-phenylethyl)-1-pipera-
zinyl]-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-
hydrochlorid. (Nr. 31)

Udbytte: 3,8 g (53% af det teor.), smp. 264°C.

35

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-furfurylamino-pyridazino-[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 32)

Udbytte: 3,2 g (56% af det teor.), smp. 243 - 246°C.

5

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-(3-methoxypropylamino)-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 33)

Udbytte: 3,6 g (65% af det teor.), smp. 269-270°C.

10

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-isopentylamino-pyridazino-[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 34)

Udbytte: 3,2 g (58% af det teor.), smp. 259°C.

15 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-amino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 35)

Udbytte: 3,3 g (55% af det teor.), smp. 275-276°C.

20 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-(2-hydroxyethyl)-amino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 36)

Udbytte: 4,2 g (80% af det teor.), smp. 259°C.

25

E k s e m p e l 6

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo-[2,1-a]isoquinolin-12-acetonhydrazon. (Nr. 37)

30 1 g 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-hydrazino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin blev opløst i 50 ml acetone og opvarmet $\frac{1}{2}$ time til kogning. Der blev indampet i vakuum, og de i kulden udfældede krystaller blev frasuget.

35 Udbytte: 5,1 g (95% af det teor.), smp. 173 - 175°C.

E k s e m p e l 7

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-anilino-pyridazino[4',5':
3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 38)

- 5 g 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-methylmercapto-
5 pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin blev i
50 ml anilin opvarmet 6 timer til kogning under nitro-
genbeskyttelse. Overskud af anilin blev fjernet i va-
kuum, inddampningsresten blev revet med methylenchlorid,
frasuget og omkrystalliseret af methanol/methylenchlorid.
10 Udbytte: 3,0 g (53% af det teor.), smp. 287-288°C.
Analogt blev der fremstillet:

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-(4-fluoranilino-pyridazino-
[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr.39)

- 15 Udbytte: 4,0 g (67% af det teor.), smp. 301-302°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-[2-(4-pyridinyl)ethyl]-ami-
no-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydro-
chlorid. (Nr. 40)

- 20 Udbytte: 4,1 g (70% af det teor.), smp. 235-238°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-[2-(2-pyridinyl)-ethyl]-
amino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hy-
drochlorid. (Nr. 41)

- 25 Udbytte: 3,7 g (62% af det teor.), smp. 239-241°C.

12-(4-Amino-1-benzyl-piperidinyl)-3,4-dihydro-6,7-di-
methoxy-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-
hydrochlorid. (Nr. 42)

- 30 Udbytte: 3,9 g (56% af det teor.), smp. 240-242°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-[2-(3-thienyl)-ethyl]-amino
pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydro-
chlorid. (Nr. 43)

- 35 Udbytte: 4,0 g (65% af det teor.), smp. 257-258°C.

3,4 Dihydro-6,7-dimethoxy-12-[2-[2-(1-methyl)-pyrrolyl]-ethyl]-amino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 44)

Udbytte: 3,6 g (61% af det teor.), smp. 256 -
5 258°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-amino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid. (Nr. 45)

10 Udbytte: 3,6 g (58% af det teor.), smp. 250°C.

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-isobutylamino-pyridazino-[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid., Smp. 250°C. (Nr. 46)

15

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-benzylamino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid., smp. 257°C. (Nr. 47)

20 Fremstillingen af udgangsforbindelserne er beskrevet nedenfor med 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-12-methylmercapto-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin som eksempel.

25 a) 3,4,11,12-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-12-on.

8,25 g 1-Formyl-5,6-dihydro-8,9-dimethoxy-pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-2-carboxylsyreethylester og 7 ml hydrazinhydrat blev omrørt 3 timer i 40 ml
30 kogende pyridin. Efter afkøling blev det krystallinske bundfald frasuget og ved vask med methanol befriet for vedhængende pyridin. Det vundne produkt var analyserent og blev uden yderligere rensning anvendt til det næste trin.

35 Udbytte: 7,1 g (95,4% af det teor.), smp. >285°C.

- b) 3,4,11,12-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-12-thion.

I en suspension af 404 g 3,4,11,12-tetrahydro-6,7-dimethoxy-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-12-on i 2,8 liter pyridin blev der under omrøring ved stuetemperatur hurtigt portionsvis indført 302 g phosphorpentasulfid. Under let temperaturstigning til maksimalt 60°C dannedes en gul opløsning, hvorfra der efter kort tid udfældede orangegule krystaller. Reaktionsblandingen blev opvarmet ca. 4 timer under tilbagesvaling, henstillet til afkøling til stuetemperatur, og krystalliseret blev frasuget. Dette blev digereret i en blanding af 1 liter vand og 200 ml ethanol og efter frasugning tørret ved 60°C i vakuum. Produktet blev forarbejdet videre uden yderligere rensning. Til analyse blev en prøve krystalliseret af ethanol/methylenchlorid.

Udbytte: 392 g (92% af det teor.), smp. 294°C.

- c) 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-12-methylmercapto-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin.

Til en suspension af 100 g 3,4,11,12-tetrahydro-6,7-dimethoxy-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-12-thion i 600 ml dimethylacetamid blev der ved stuetemperatur under omrøring sat 20 ml methyliodid. Efter ca. 20 minutters omrøring ved stuetemperatur dannedes en orangegul opløsning, fra hvilken der efter yderligere 15 minutter udfældede orangefarvede krystaller. Der blev henstillet med omrøring i yderligere en time, krystallerne blev frasuget og vasket med methylenchlorid. En anden fraktion vandtes fra moderluden efter inddampning og rivning med methylenchlorid. Det udfældede produkt var NMR-spektroskopisk rent og blev forarbejdet videre uden yderligere rensning. En prøve blev til analyse omkrystalliseret af dimethylacetamid.

Udbytte: 99,8 g (96% af det teor.), smp. 254°C.

Kompositionseksempler

a) Dragée:

1 Dragéekerne indeholder:

	Aktivt stof ifølge opfindelsen	150,0 mg
5	Mælkesukker	50,0 mg
	Majsstivelse	22,0 mg
	Gelatine	2,0 mg
	Magnesiumstearat	1,0 mg
		<u>225,0 mg</u>

10

Fremstilling:

Blandingen af aktivt stof med mælkesukker og majsstivelse blev sammen med en 10%'s vandig gelatineopløsning granuleret gennem en sigte med en maskevidde på 15 1 mm, tørret ved 40°C og atter revet gennem en sigte. Det således vundne granulat blev blandet med magnesiumstearat og presset. De således vundne kerner blev på sædvanlig måde overtrukket med en kappe, der påførtes ved hjælp af en vandig suspension af sukker, titandioxid, 20 talkum og gummi arabicum. De færdige dragée blev pole-

ret med bivoks.

Dragée-slutvægt: 200 mg.

b) Tabletter:

25	Aktivt stof ifølge opfindelsen	100,0 mg
	Mælkesukker	40,0 mg
	Majsstivelse	44,0 mg
	Opløselig stivelse	5,0 mg
	Magnesiumstearat	1,0 mg
30		<u>190,0 mg</u>

Fremstilling:

Aktivt stof og magnesiumstearat blev granuleret sammen med en vandig opløsning af den opløselige stivelse, 35 se, granulatet blev tørret og blandet grundigt med mælkesukker og majsstivelse. Blandingen blev derefter pres-

set til tabletter på 100 mg, der hver indeholdt 10 mg aktivt stof.

c) Suppositorier:

5 1 Suppositorie indeholdt:

Aktivt stof ifølge opfindelsen	120,0 mg
Suppositoriemasse	1.680,0 mg

Fremstilling:

10 Det finpulveriserede stof blev ved hjælp af en neddypningshomogenisator indrørt i den smeltede og til 40°C forafkølede suppositoriemasse. Massen blev ved 35°C hældt i let forafkølede forme.

15 d) Ampuller:

Sammensætning:

Aktivt stof ifølge opfindelsen	50,0 vægtdele
Natriumpyrosulfit	1,0 vægtdele
Dinatriumsalt af ethylendiamin-	
tetraeddikesyre	0,5 vægtdele
Natriumchlorid	8,5 vægtdele
Vand, dobbeltdestilleret	til 1000,0 vægtdele.

Fremstilling:

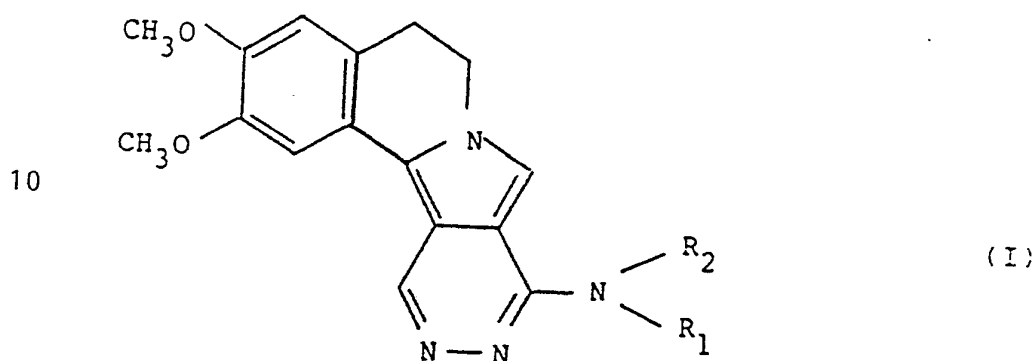
25 Det aktive stof og hjælpestofferne blev opløst i en tilstrækkelig mængde vand og bragt til den ønskede koncentration med den nødvendige vandmængde. Opløsningen blev filtreret og under aseptiske betingelser indfyldt i 1 ml's ampuller. Til sidst blev ampullerne steriliseret og lukket.

30 Hver ampul indeholdt 50,0 mg aktivt stof.

P A T E N T K R A V

1. 12-Amino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]-
isoquinoliner, k e n d e t e g n e t ved, at de har den
almene formel I:

5



15

hvor:

R_1 er hydrogen, og R_2 er (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_2-C_5) alke-
nyl, phenyl (idet phenylringen eventuelt er mono- el-
ler disubstitueret med halogen eller methoxy), pro-
pargyl, en ligekædet eller forgrenet (C_1-C_5) alkylgrup-
pe, der eventuelt er substitueret med hydroxy, $(C_1-$
20 $C_4)$ alkoxy, N,N-di (C_1-C_2) alkylamino, (C_3-C_7) cycloal-
kyl, phenyl (idet phenylringen på sin side eventuelt
yderligere er substitueret med halogen, (C_1-C_2) alkyl
25 eller (C_1-C_2) alkoxy), furyl, thienyl eller
morpholino, $-NH_2$, N,N-di (C_1-C_2) alkylamino, iso-
propylidenimino eller 3-pyrazolyl, eller

R_1 og R_2 er ens og betegner hydrogen eller (C_1-C_5) alkyl,
eller

30 R_1 og R_2 danner sammen med nitrogenatomet en morpholin-,
pyrrolidin- eller piperazinring (idet ringen eventu-
elt er substitueret med phenyl (C_1-C_4) alkyl eller med
eventuelt methoxysubstitueret phenyl,

eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte

35 deraf.

2. Forbindelser med den almene formel I ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at

R_1 og R_2 er ens og er hydrogen eller en ligekædet eller forgrenet (C_1-C_5)alkylgruppe, eller

5 R_1 er hydrogen, og R_2 er amino, dimethylamino, isopropylidenimino, methoxy(C_1-C_4)alkyl, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, phenyl, p-halogenphenyl, phenylethyl, idet phenylringen eventuelt er mono- eller disubstitueret med methoxy; eller

10 R_1 og R_2 danner sammen med nitrogenatomet en morpholin-ring eller piperazinring,

eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf.

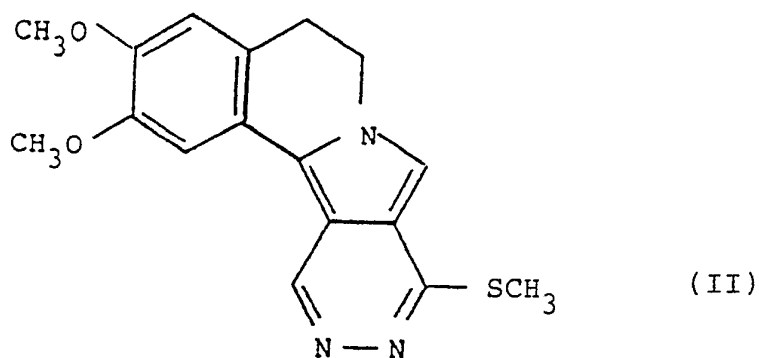
3. Forbindelse, k e n d e t e g n e t ved, at den er

15 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-12-N,N-dimethylamino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin, eller

3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-12-isopropylamino-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin, eller syreadditionssalte deraf.

20 4. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den almene formel I ifølge krav 1 eller syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at 3,4-dihydro-12-methylmercapto-pyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin med formel II:

25



30

omsættes med en forbindelse med den almene formel III:



5

hvor R_1 og R_2 er som ovenfor defineret,
og at et således vundet slutprodukt, om ønsket,
overføres i et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt
deraf.

10

5. Farmaceutiske præparater, k e n d e t e g -
n e t ved, at de som aktivt stof indeholder én eller
flere forbindelser med den almene formel I i kombination
med sædvanlige hjælpe- eller bærerstoffer.

15

6. Fremgangsmåde til fremstilling af farmaceuti-
ske præparater ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved,
at forbindelser med den almene formel I sammen med sæd-
vanlige galeniske hjælpe- og/eller bærerstoffer forar-
bejdes til sædvanlige farmaceutiske anvendelsesformer.

20

7. Anvendelse af en forbindelse med formel I som
defineret i krav 1 eller af et fysiologisk acceptabelt
syreadditionssalt deraf til fremstilling af et farmaceu-
tisk præparat til bekæmpelse af hjerteinsufficiens og
cerebrale stofskifteforstyrrelser.