



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 285 595 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 217/12 C 07 D 471/04
C 07 D 401/06 C 07 D 401/12
C 07 D 413/06 A 61 K 31/435
C 07 D 405/06
C 07 D 495/04

DEUTSCHES PATENTAMT

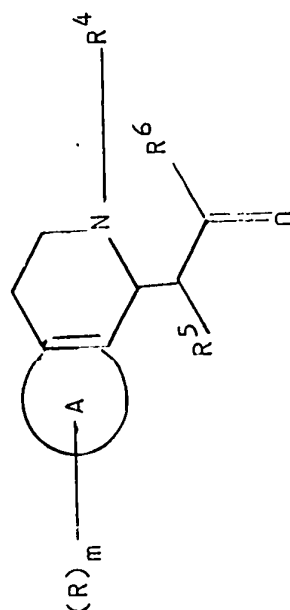
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 331 836 8	(22)	16.08.89	(44)	19.12.90
(31)	P3827727.1	(32)	16.08.88	(33)	DE
(71)	siehe (73)				
(72)	Lösel, Walter, Dr. Dipl.-Chem.; Roos, Otto, Dr. Dipl.-Chem.; Schnorrenberg, Gerd, Dr. Dipl.-Chem.; Arndts, Dietrich, Dr.; Speck, Georg, Dr. Dipl.-Chem.; Streller, Ilse, Dr.; Traunecker, Werner, Dr., DE				
(73)	Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim am Rhein, DE				
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD				

(54) Verfahren zur Herstellung anellierter Tetrahydropyridinessigsäurederivate

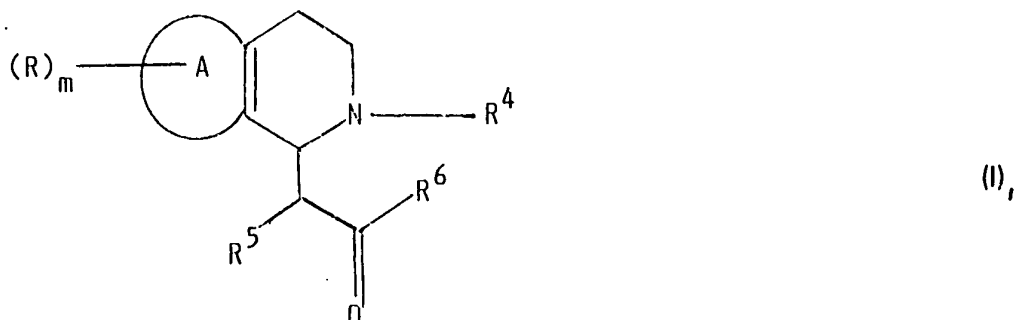
(55) neue anellierte Tetrahydropyridinessigsäurederivate;
kardioprotektive Wirkung; Arzneimittel
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung
anellierter Tetrahydropyridinessigsäurederivate zur
Kardioprotektion. Erfindungsgemäß werden Verbindungen
der allgemeinen Formel (I) hergestellt, worin A, R, R⁴, R⁵, R⁶
und m die in den Ansprüchen und in der Beschreibung
angegebene Bedeutung aufweisen. Formel (I)

(I)



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung anellierter Tetrahydropyridinessigsäurederivate der allgemeinen Formel I



worin

A einen Benzo-, Thieno- oder Indolorest bedeutet;

R Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl, Halogen (F, Cl, Br, J), Hydroxy, (C₁-C₄)Alkoxy, Amino, Methylthio, Methansulfonyloxy oder Methansulfonamido bedeutet, oder zwei benachbarte Substituenten R zusammen -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O- sind;

m 1, 2 oder 3 bedeutet, wenn A ein Benzo- oder Indolorest ist, und 1 oder 2 bedeutet, wenn A ein Thienorest ist,

R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₄)Alkyl bedeutet;

R⁵ Wasserstoff, (C₁-C₁₀)Alkyl, Phenyl, Phenyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy oder -NHCOX (worin X (C₁-C₆)Alkyl ist) bedeutet;

R⁶ Hydroxy, (C₁-C₄)Alkoxy oder eine -NR⁷R⁸-Gruppe bedeutet,

worin R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander

(a) Wasserstoff,

(b) verzweigtes oder unverzweigtes Alkenyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

(c) verzweigtes oder unverzweigtes Alkynyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder

(d) verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-12 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei das Alkyl substituiert sein kann durch

Hydroxy, (C₁-C₄)Alkoxy, Di(C₁-C₃)Alkylamino, Furyl, Pyridyl, Pyrrolidinyl, Morpholino, Indolyl, Nitrilo, Thienyl,

Phenyl oder Phenyl, das ein oder mehrfach durch Hydroxy, Methoxy oder Fluor substituiert ist;

oder R⁷ Wasserstoff bedeutet und R⁸ Phenyl, Fluorophenyl, Pyridyl oder N-Benzylpiperidyl;

oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,

Pyrrolidinyl

Piperidinyl

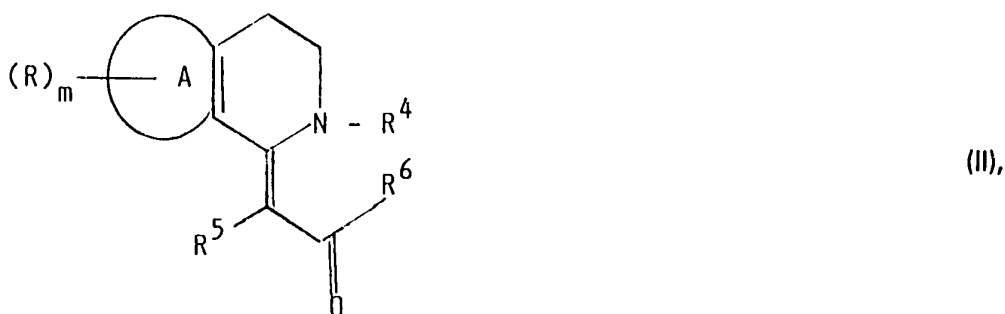
Morpholinyl- oder

Piperazinyl bedeuten, wobei der Piperazinylring gegebenenfalls durch Methyl,

unsubstituiertes Phenyl, Mono- oder Di(C₁-C₄)alkoxyphenyl, Pyrimidinyl oder Phenyl(C₁-C₄)alkyl

N-substituiert sein kann;

oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure zur Kardioprotektion, **dadurch gekennzeichnet**, daß man zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel eine Verbindung II,



in der A, R, m, R⁴, R⁵ und R⁶ wie in der gewünschten Verbindung der Formel I definiert sind, reduziert oder zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R⁴ die Gruppe -CR⁹H₂ ist,

R⁶ die Gruppe -NHR⁸ ist und

A einen Benzo-, Thieno- oder Indolorest bedeutet;

R Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl, Halogen (F, Cl, Br, J), Hydroxy, (C₁-C₄)Alkoxy, amino, Methylthio, Methansulfonyloxy oder Methansulfonamido bedeutet, oder zwei benachbarte Substituenten R zusammen -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O- sind;

m 1, 2 oder 3 bedeutet, wenn A ein Benzo- oder Indolorest ist, und 1 oder 2 bedeutet, wenn A ein Thienorest ist;

R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₃)Alkyl bedeutet;

R⁵ Wasserstoff, (C₁-C₁₀)Alkyl, Phenyl, Phenyl(C₁-C₅)alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy oder -NHCOX (worin X [C₁-C₅]Alkyl ist) bedeutet;

R⁸ (a) Wasserstoff,

(b) verzweigtes oder unverzweigtes Alkenyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

(c) verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder

(d) verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-12 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Alkyl substituiert sein kann durch

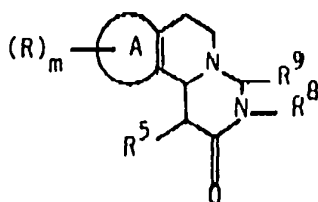
Hydroxy, (C₁-C₄)Alkoxy,

Di(C₁-C₄)Alkylamino, Furyl, Pyridyl,

Pyrrolidinyl, Morpholino, Indolyl, Nitrilo, Thienyl, Phenyl oder Phenyl, das ein oder mehrfach durch Hydroxy, Methoxy oder Fluor substituiert ist;

(e) Phenyl, Fluorophenyl, Pyridyl oder N-Benzylpiperidyl bedeutet;

eine Verbindung der allgemeinen Formel V,



V

in der A, m, R, R⁵, R⁸ und R⁹ wie in der gewünschten Verbindung der Formel I definiert ist, reduziert; und die so erhaltene Verbindung gewünschtenfalls einer oder mehreren der folgenden Nachbehandlungen unterwirft:

a) Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁶ Hydroxy oder (C₁-C₄)Alkoxy ist, in das entsprechende Amid, in dem R⁶ die Gruppe NR⁷R⁸ ist;

b) N-Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁴ Wasserstoff ist, zu der entsprechenden Verbindung der Formel I, in der R⁴ (C₁-C₄)Alkyl ist;

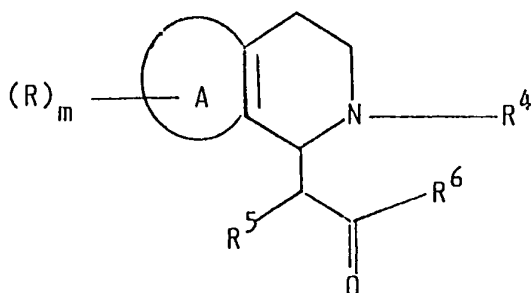
c) Überführung einer Verbindung der Formel I, in der R⁶ Hydroxy ist, in den entsprechenden Ester (R⁶ = (C₁-C₄)Alkoxy;

d) Hydrolyse einer Verbindung der Formel I, in der R⁶ (C₁-C₄)Alkoxy oder NR⁷R⁸ ist, zu der entsprechenden freien Säure;

e) Isolierung der einzelnen Diastereomeren;

f) Isolierung der Verbindung in freier Form oder in Form ihres Säureadditionssalzes.

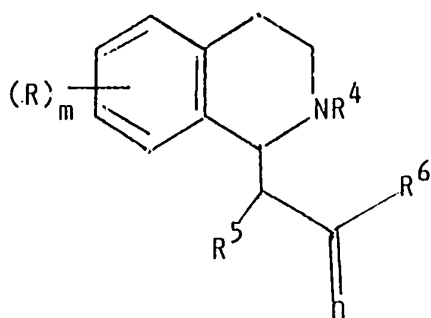
2. Verfahren gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I



(I)

oder deren pharmazeutisch annehmbares Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure, hergestellt wird, worin R⁴, R⁵, und R⁶ wie in Anspruch 1 definiert sind, ausgenommen

a) Verbindungen der Formel 1c



(1c),

worin

R Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy ist,

m 1, 2 oder 3 ist,

R⁴ und R⁵ Wasserstoff sind und

R⁶ Hydroxy oder Ethoxy ist;

sowie Verbindungen, worin

m 2 ist und

R Methoxy in den Positionen 6 und 7,

und

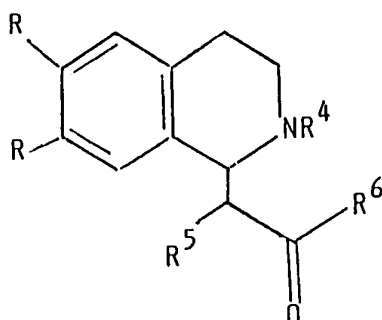
R⁴ Wasserstoff, R⁵ Ethyl und R⁶ Methoxy ist, oder

R⁴ Methyl, R⁵ Wasserstoff und R⁶ Hydroxy oder Ethoxy ist,

oder

R⁴ Wasserstoff, R⁵ Methyl und R⁶ Ethoxy ist;

sowie Verbindungen der Formel 1d,



(1d)

worin

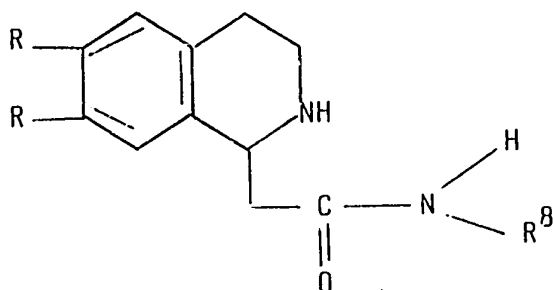
R Wasserstoff oder Methoxy ist,

R⁴ Methyl,

R⁵ Wasserstoff oder Phenyl und

R⁶ Ethoxy ist;

b) Verbindungen der Formel 1e,



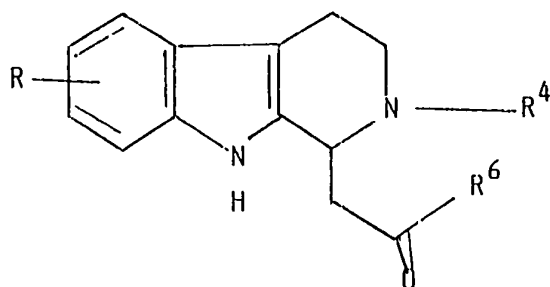
(1e)

worin

R Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl, Hydroxy oder (C₁-C₄)Alkoxy bedeutet, oder die zwei benachbarten Substituenten R zusammen -O-CH₂-O- sind,

R⁸ Wasserstoff, Alkenyl, Alkyl, das durch Methoxy, Hydroxy, Dimethylamin oder Phenyl substituiert sein kann, bedeutet;

c) Verbindungen der Formel If,



(If)

worin

R Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl, Halogen oder (C₁-C₄) Alkoxy, bedeutet,

R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₄)Alkyl bedeutet,

R⁶ (C₁-C₄)Alkoxy oder eine -NHR⁸-Gruppe bedeutet, worin

R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, wobei das Alkyl substituiert sein kann durch Phenyl.

3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, in der A ein Benzorest ist.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 3 hergestellt wird, in der R Wasserstoff, Hydroxy, (C₁-C₄)Alkoxy oder Methylthio ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 4 hergestellt wird, in der R Methoxy ist.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung nach Anspruch 5 hergestellt wird, in der R Methoxy und m 2 ist und die Substituenten R in den Positionen 6 und 7 sind.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 3 bis 6 hergestellt wird, in der R⁴ Wasserstoff oder Methyl ist.
8. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 3 bis 7 hergestellt wird, in der R⁶ Wasserstoff, (C₁-C₅)Alkyl, Phenyl, Phenyl(C₁-C₅)alkyl oder (C₁-C₄)Alkoxy ist.
9. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der nach Anspruch 8 hergestellt wird in der R⁶ Wasserstoff, (C₁-C₅)Alkyl, Phenyl, Phenethyl oder Methoxy ist, vorzugsweise C₄- oder C₅-Alkyl oder Phenethyl.
10. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 3 bis 9 hergestellt wird, in der R⁶ Hydroxy oder Ethoxy ist.
11. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 3 bis 9 hergestellt wird, in der R⁶ eine NR⁷R⁸-Gruppe ist.
12. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 11 hergestellt wird, in der R⁷ und R⁸ (C₁-C₅)Alkyl sind.
13. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 11 hergestellt wird in der R⁷ Wasserstoff ist und R⁸ Alkenyl oder Alkynyl mit 3 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise -CH₂CH=CH₂.
14. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 11 hergestellt wird, in der R⁷ Wasserstoff ist und R⁸ Alkyl mit 1-8 Kohlenstoffatomen bedeutet.
15. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 11 hergestellt wird, in der R⁷ Wasserstoff und R⁸ Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist, das substituiert sein kann durch Hydroxy, Methoxy, Dimethylamino, Furyl, Pyridyl, Pyrrolidinyl, Morpholino, Phenyl oder Penyl das 1- bis 3fach substituiert ist durch Hydroxy oder Methoxy.
16. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 11 hergestellt wird, in der R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidinyl, Morpholino oder Piperazinyl bedeuten.
17. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, in der A eine Thienorest ist und R Wasserstoff.
18. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 17 hergestellt wird, in der R⁴ Wasserstoff oder Methyl ist.

19. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 17 oder 18 hergestellt wird, in der R^6 Phenyl oder Phenethyl ist.
20. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß nach einem der Ansprüche 17 bis 19 hergestellt wird, in der R^6 eine $-NR^7R^8$ -Gruppe ist.
21. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 20 hergestellt wird, in der R^7 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist und R^8 Methyl oder Ethyl, dadurch Morpholino oder Thienyl substituiert sein kann.
22. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 20 hergestellt wird, in der R^7 und R^8 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Morpholino sind.
23. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 2 hergestellt wird, worin A, R, m, R^4 , R^5 und R^6 wie in einem der Ansprüche 3 bis 22 definiert sind.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer anellierter Tetrahydropyridinessigsäurederivate, pharmazeutische Zubereitungen, die diese neuen oder strukturell nahestehenden bekannten Verbindungen enthalten sowie die Verwendung der neuen Verbindungen oder strukturell nahestehender bekannter Verbindungen zur Kardioprotektion. Ferner betrifft die Erfindung neue Zwischenprodukte für die Herstellung der obengenannten Verbindungen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Einige der unter die allgemeine Definition der Formel I fallenden Verbindungen, in denen A ein Benzo- oder Indolorest ist, sind bekannt, manche davon sind als Tranquillizer beschrieben worden:

Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., 14(1), 77-89

Heterocycles, 3(2), 179-182

Synthesis (5), 474-477

J. Med. Pharm. Chem. 3, 505-17 (1961)

EP-PS 21857

US-PS 3021331

US-PS 3081306

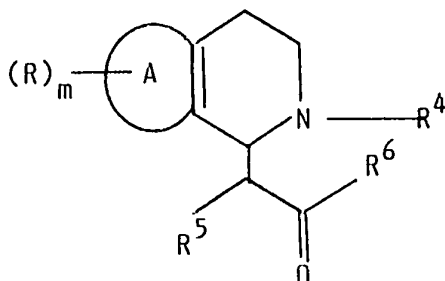
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer anellierter Tetrahydropyridinessigsäurederivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit kardioprotektiver Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

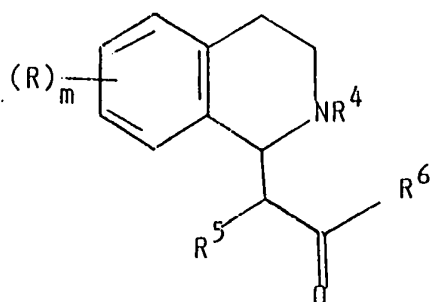
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue anellierte Tetrahydropyridinessigsäurederivate mit den gewünschten Eigenschaften aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue Verbindungen der Formel I



oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure zur Verfügung gestellt, worin A, R, m, R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, ausgenommen

a) Verbindungen der Formel (Ic),



(Ic)

worin

R Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy ist,

m 1, 2 oder 3 ist,

R⁴ und R⁵ Wasserstoff sind und

R⁶ Hydroxy oder Ethoxy ist;

sowie Verbindungen, worin

m 2 ist und

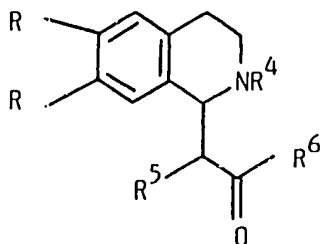
R methoxy in den Positionen 6 und 7, und

R⁴ Wasserstoff, R⁵ Ethyl und R⁶ Methoxy ist, oder R⁴ Methyl, R⁵ Wasserstoff und R⁶ Hydroxy oder Ethoxy ist

oder

R⁴ Wasserstoff, R⁵ Methyl und R⁶ Ethoxy ist;

sowie Verbindungen der Formel (Id),



(Id)

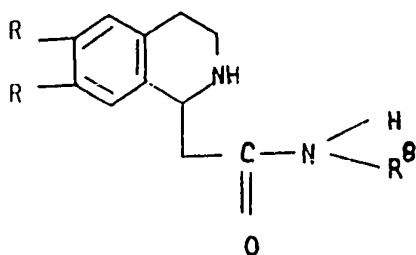
worin R Wasserstoff oder Methoxy ist,

R⁴ Methyl,

R⁵ Wasserstoff oder Phenyl und

R⁶ Ethoxy ist;

b) Verbindungen der Formel (Ie),



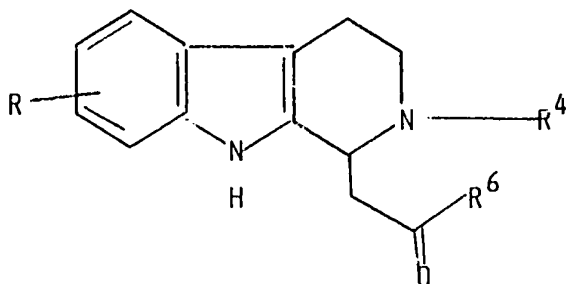
(Ie)

worin

R Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl, Hydroxy oder (C₁-C₄)Alkoxy bedeutet, oder die zwei benachbarten Substituenten R zusammen -O-CH₂-O- sind,

R⁸ Wasserstoff, Alkenyl, Alkyl, das durch Hydroxy, Methoxy, Dimethylamin oder Phenyl substituiert sein kann; bedeutet;

c) Verbindungen der Formel (If),



(If)

worin

R Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl, Halogen oder (C₁-C₄)Alkoxy bedeutet,

R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₄)Alkyl bedeutet,

R⁵ (C₁-C₄)Alkoxy oder eine -NHR⁸-Gruppe bedeutet,

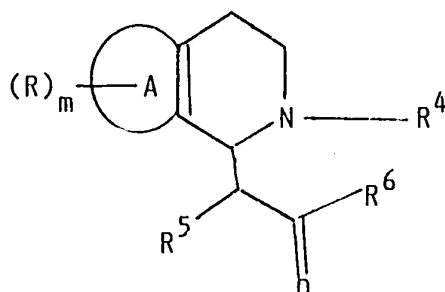
worin

R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)Alkyl bedeutet,

wobei das Alkyl substituiert sein kann durch Phenyl.

Die allgemeine Formel I umfaßt auch die jeweiligen isomeren Formen der Verbindungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

A einen Benzo-, Thieno- oder Indolorest bedeutet;

R Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl, Halogen (F, Cl, Br, J), Hydroxy, (C₁-C₄)Alkoxy, Amino, Methylthio, Methansulfonyloxy oder Methansulfonamido bedeutet, oder zwei benachbarte Substituenten R zusammen -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O- sind;

m 1, 2 oder 3 bedeutet, wenn A ein Benzo- oder Indolorest ist, und 1 oder 2 bedeutet, wenn A ein Thienorest ist;

R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₄)Alkyl bedeutet;

R⁵ Wasserstoff, (C₁-C₁₀)Alkyl, Phenyl, Phenyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy oder -NHCOX (worin X (C₁-C₆)Alkyl ist) bedeutet;

R⁶ Hydroxy, (C₁-C₄)Alkoxy oder eine -NR⁷R⁸-Gruppe bedeutet,

worin R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander

(a) Wasserstoff,

(b) verzweigtes oder unverzweigtes Alkenyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

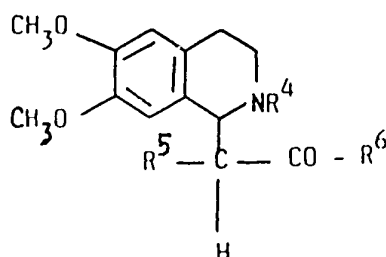
(c) verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder

(d) verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-12 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei das Alkyl substituiert sein kann durch Hydroxy, (C₁-C₄)Alkoxy, Di(C₁-C₄)Alkylamino, Furyl, Pyridyl, Pyrrolidinyl, Morpholino, Indolyl, Nitrilo, Thienyl, Phenyl oder Phenyl, das ein oder mehrfach durch Hydroxy, Methoxy oder Fluor substituiert ist;

oder R⁷ Wasserstoff bedeutet und R⁸ Phenyl, Fluorophenyl, Pyridyl oder N-Benzylpiperidyl; oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl- oder Piperazinyl bedeuten, wobei der Piperazinylring gegebenenfalls durch Methyl, unsubstituiertes Phenyl, Mono- oder Di(C₁-C₄)alkoxyphenyl, Pyrimidinyl oder Phenyl(C₁-C₄)alkyl N-substituiert sein kann; oder deren pharmazeutisch annehmbaren Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure zur Kardioprotektion.

Ferner betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine Verbindung der Formel I, die wie oben definiert ist, oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, ausgenommen

a) Verbindungen der Formel Ig,



(Ig)

worin

R⁴ H ist,

R⁵ H ist und

R⁶ NH(CH₂)₃OH, NH(CH₂)₂OH oder

NH(CH₂)₃OCH₃ ist;

b) Verbindungen der Formel I, worin

A ein Indolorest ist;

R Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl, Halogen oder (C₁-C₄)Alkoxy bedeutet;

m 1 ist,

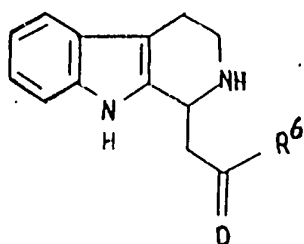
R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₄)Alkyl bedeutet;

R⁵ Wasserstoff bedeutet;

R⁶ (C₁-C₄)Alkoxy oder eine -NHR⁸-Gruppe bedeutet, worin

R⁸ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (das durch Phenyl substituiert sein kann) bedeutet;

oder enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel Ih,



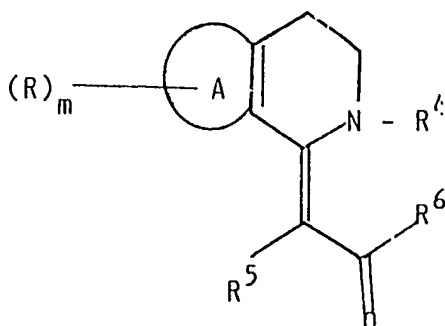
(Ih)

worin R^6 Ethoxy oder $-NHCH_2CH(CH_3)_2$ ist.

Es ist neu und überraschend, daß die Verbindungen der Formel I kardioprotektive Wirkung zeigen.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I kann nach an sich bekannten Verfahren erfolgen.

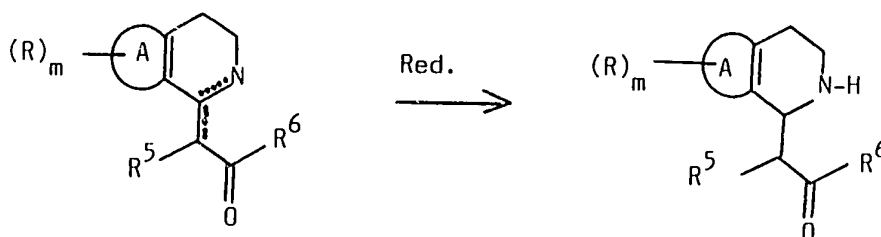
Eine Verbindung der Formel I, in der A, R, m, R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert ist, kann hergestellt werden, indem die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel II



(II)

reduziert wird. In der Verbindung der Formel II sind A, R, m, R^4 , R^5 und R^6 wie in der gewünschten Verbindung der Formel I definiert.

Vorzugsweise wird dieses Verfahren auf Verbindungen der Formel II angewendet, in denen R^4 Wasserstoff ist.



IIa

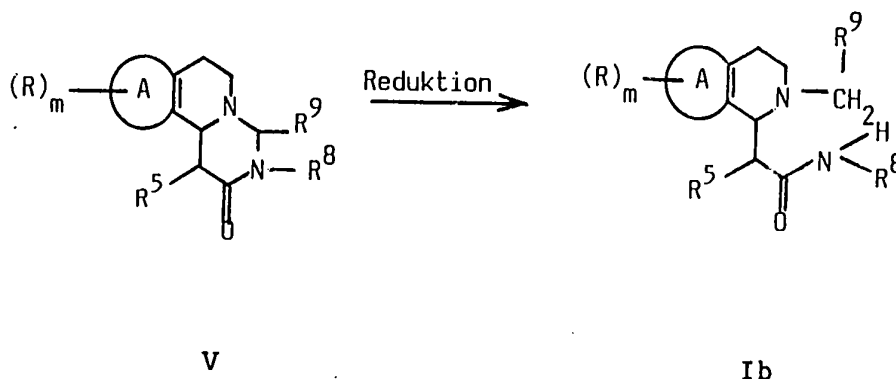
Ia

Für die Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der R^4 (C_1-C_4)Alkyl ist, kann eine der folgenden Varianten Anwendung finden:

- eine Verbindung der Formel Ia wird N-alkyliert;
- eine Verbindung der Formel IIa wird in ihr quaternäres Ammoniumsalz überführt: (z. B. durch Umsetzen mit (C_1-C_4)Alkyljodid) und anschließend zur Verbindung der Formel I (in der R^4 (C_1-C_4)Alkyl ist) reduziert.

Für die Reduktion der Verbindungen der Formel II bzw. IIa eignen sich komplexe Metallhydride (wie beispielsweise Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, gegebenenfalls in Kombination mit einem Edelmetallkatalysator) oder katalytisch aktivierter Wasserstoff.

Die Reduktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol oder Ethanol ausgeführt bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls unter erhöhter Temperatur bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. Ein Teil der Verbindungen der allgemeinen Formel I (unten dargestellt als Formel Ib) kann durch Reduktion einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel V hergestellt werden,



worin

A einen Benzo-, Thieno- oder Indolorest bedeutet;

R Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl, Halogen (F, Cl, Br, J), Hydroxy, (C₁-C₄)Alkoxy, Amino, Methylthio, Methansulfonyloxy oder Methansulfonamido bedeutet, oder zwei benachbarte Substituenten R zusammen -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O- sind;

m 1, 2 oder 3 bedeutet, wenn A ein Benzo- oder Indolorest ist, und 1 oder 2 bedeutet, wenn A ein Thienorest ist;

R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₃)Alkyl bedeutet;

R⁵ Wasserstoff, (C₁-C₁₀)Alkyl, Phenyl, Phenyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy oder -NHCOX (worin X (C₁-C₆)Alkyl ist) bedeutet;

R⁸ (a) Wasserstoff,

(b) verzweigtes oder unverzweigtes Alkenyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

(c) verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder

(d) verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-12 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Alkyl substituiert sein kann durch

Hydroxy,

(C₁-C₄)Alkoxy,

Di(C₁-C₄)Alkylamino,

Furyl,

Pyridyl,

Pyrrolidinyl,

Morpholino,

Indolyl,

Nitrilo,

Thienyl,

Phenyl oder Phenyl, das ein oder mehrfach durch Hydroxy, Methoxy oder Fluor substituiert ist;

(e) Phenyl, Fluorphenyl, Pyridyl oder N-Benzylpiperidyl; bedeutet.

Die Reduktion wird mit NaBH₄ in Eisessig, eventuell unter Zugabe eines Lösungsmittels (in Anlehnung an C. Djerassi, H. J. Monteiro, A. Walser, L. H. Durham J. Am. Chem. Soc. 88, [1966] 1792) ausgeführt. Dazu wird eine Verbindung der allgemeinen Formel V in Eisessig gelöst und unter Kühlen und Rühren portionsweise mit einem Überschuß an Natriumborhydrid versetzt. Die Reaktionsdauer wird sehr weitgehend von der Länge des Restes R⁵ bestimmt und beträgt bei Raumtemperatur zwischen 1 und 15 Stunden. Die Reaktionszeiten nehmen in der Reihenfolge

R⁵ = H < CH₃ < C₂H₅ < C₄H₉ < C₂H₁₁ ... zu. Von R⁸ werden sie nicht oder nur in unwesentlichem Maße beeinflusst.

Die Reaktionstemperatur ist weitgehend unkritisch und kann zwischen 5°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches liegen. Aus Sicherheitsgründen wird die Umsetzung unter Eiskühlung in einem Temperaturbereich zwischen 5°C und Raumtemperatur vorgenommen.

Als Lösungsmittel können neben Eisessig, der gleichzeitig als Reaktant auftritt, Gemische aus Eisessig und einem geeigneten, inerten Lösungsmittel Verwendung finden, beispielsweise THF, Dioxan, Ethanol usw. Bevorzugt wird die Umsetzung in Eisessig.

Bevorzugte Ausführung der Reduktion:

Die Ausgangsverbindungen (V) werden in Eisessig gelöst. Unter Rühren und Kühlen auf 5°C wird das feinpulverisierte NaBH₄ (4-10facher Überschuß) portionsweise eingetragen. Nach beendeter Reaktion wird vorsichtig mit Wasser versetzt, mit verdünnter NaOH alkalisch gestellt, mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wird, gegebenenfalls nach Reinigung über eine Kieselgelsäule (Eluens: CH₂Cl₂/MeOH 100:10) zur Kristallisation gebracht.

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel I können einer oder mehreren der folgenden Nachbehandlungen unterworfen werden:

a) Eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁸ Hydroxy oder (C₁-C₄)Alkoxy ist, kann in das entsprechende Amid überführt werden, in dem R⁸ die Gruppe NR⁷R⁹ ist. Dabei wird die Ausgangsverbindung, (gegebenenfalls nach vorherigem Schutz des basischen Ringstickstoffs und/oder Aktivierung der Carboxy- oder Estergruppe) mit dem entsprechenden Amin NHR⁷R⁹ (III) umgesetzt.

Als reaktionsfähige Carbonsäurederivate seien beispielsweise genannt: Säurehalogenide, Säureazide oder gemischte Säureanhydride (z. B. mit einer aromatischen oder aliphatischen Carbonsäure, Alkylkohlsäure oder Dialkylphosphorsäure usw.), ferner Säureamide (beispielsweise mit Imidazol, 4-substituiertem Imidazol, Dimethylpyrazol, Triazol oder Tetrazol usw.) oder aktive Ester (wie z. B. Cyanmethyl-, Methoxymethyl-, Vinyl-, Propargyl- oder p-Nitrophenylester usw.) oder Ester mit Dimethylhydroxylamin, 1-Hydroxysuccinimid, Dicyclohexylharnstoff usw., bevorzugt werden die aktiven Imidazolide.

Die Amidbildung wird in der Regel in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid oder einem Gemisch eines oder mehrerer dieser Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base als Säurefänger, durchgeführt. Es ist aber auch möglich, die Reaktion ohne Lösungsmittel mit dem Amin im Überschuß durchzuführen.

Die Reaktionstemperatur kann, je nach eingesetzten Ausgangsstoffen, in weiten Grenzen variieren und zwischen etwa 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches liegen.

- b) Eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁴ Wasserstoff ist, kann durch N-Alkylierung in die entsprechende Verbindung der Formel I überführt werden, in der R⁴ (C₁-C₄)Alkyl ist.

Für die N-Alkylierung eignen sich im Prinzip alle bekannten Alkylierungsmittel, soweit sie eine ausreichende Reaktivität besitzen, z. B. aktive Alkylester, wie Dialkylsulfat, Toluolsulfonsäurealkylester oder Fluorsulfonsäurealkylester oder Alkylhalogenide, wie Alkylbromide oder Alkyljodide. Die Reaktion erfolgt bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches. Alkyl steht hier für (C₁-C₄)Alkyl.

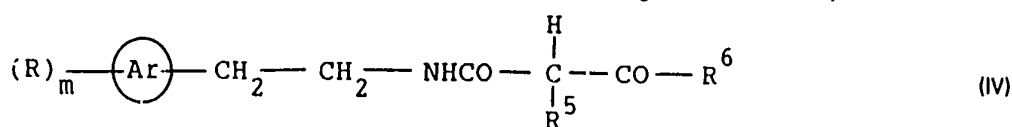
Die Aminoalkylierung kann auch nach Leuckart-Wallach (Ber. dtsch. Chem. Ges. 18, [1985], 2341) oder Eschweiler-Clarke (Teilheimer 2, [1948] Nr. 352; 4 [1950] Nr. 378) ausgeführt werden. Im allgemeinen wird die Substanz mit einer etwa 30%igen Aldehydlösung, bevorzugt Formalinlösung in Gegenwart von Ameisensäure bei Rückflußtemperatur behandelt.

Die Zeitdauer variiert zwischen 3 und 18 Stunden. Diese Umsetzung ist besonders für Verbindungen (I) geeignet, in denen R⁶ nicht NH₂ oder NHR⁸ ist.

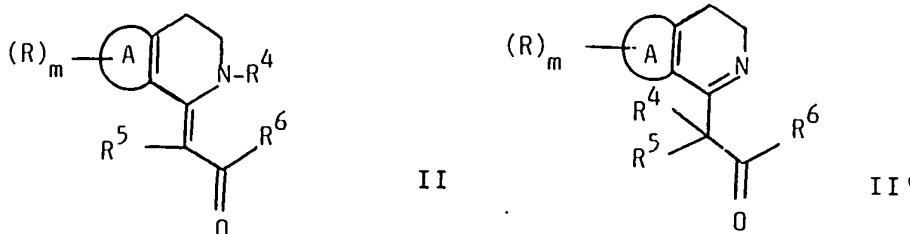
- c) Eine Verbindung der Formel I, in der R⁶ Hydroxy ist, kann in den entsprechenden Ester (R⁶ = (C₁-C₄)Alkoxy) überführt werden.
 d) Eine Verbindung der Formel I, in der R⁶ (C₁-C₄)Alkoxy oder NR⁷R⁸ ist, kann zu der entsprechenden freien Säure hydrolysiert werden.
 e) Die Diastereomerentrennung gelingt zum Teil spontan durch Kristallisation oder durch Anwendung der üblichen Methoden der Racemattrennung, z. B. Säulenchromatographie.
 f) Die Überführung der freien Base der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze erfolgt in an sich bekannter Weise. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Ascorbinsäure oder Methansulfonsäure.

Die Verbindungen der Formel II können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, vorzugsweise nach der in der deutschen Patentanmeldung P37 18 570.5 beschriebenen Methode.

In Gegenwart eines Kondensationsmittels kann ein Malonsäurediamid der allgemeinen Formel IV,



in der R, m, R⁵ und R⁶ wie oben definiert sind und Ar Phenyl, 2- oder 3-Indolyl oder 2- oder 3-Thienyl bedeutet, zu den entsprechenden Verbindungen II und II' cyclisiert werden.



Hierbei sind A, m, R, R⁵ und R⁶ wie oben für die Verbindungen IV definiert, R⁴ ist Wasserstoff oder (C₁-C₄)Alkyl.

Auf die Ausführung des Verfahrens wird weiter unten näher eingegangen. Wird die Reaktion z. B. mit einem Gemisch von Phosphorpentoxid und (C₁-C₄)Alkylsulfonsäure ausgeführt, so erhält man neben den entsprechenden Verbindungen II und II', worin R⁴ Wasserstoff ist, auch die analogen Verbindungen II und II', worin R⁴ (C₁-C₄)Alkyl ist.

Als Kondensationsmittel für dieses Verfahren eignen sich starke Lewis-Säuren, wie z. B. Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, Titanatetrachlorid, Bortrifluorid, Zinntetrachlorid, aber auch anorganische Säuren, wie z. B. Polyphosphorsäure, Schwefelsäure, Fluorsulfonsäure und Fluorwasserstoffsäure, oder Gemische von Kondensationsmitteln wie z. B. ein Gemisch von Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid, oder ein Gemisch von Phosphorpentoxid und (C₁-C₄)Alkylsulfonsäure z. B. mit einem P₂O₅-Anteil von etwa 10 Gew.-%.

Wird eine Verbindung IV in Gegenwart des Gemisches von Phosphorpentoxid und (C₁-C₄)Alkylsulfonsäure cyclisiert, so erhält man, wie oben erwähnt worden ist, neben den entsprechenden Verbindungen II und II', in denen R⁴ Wasserstoff ist, auch die analogen Verbindungen II und II', in denen R⁴ (C₁-C₄)Alkyl ist. Vorzugsweise wird diese Verfahrensvariante mit Methansulfonsäure ausgeführt.

Die Cyclisierung kann in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Geeignet sind alle inerten Lösungsmittel, soweit sie eine ausreichende Löslichkeit für die Reaktionspartner besitzen und einen ausreichend hohen Siedepunkt aufweisen, beispielsweise Benzol, Alkylbenzole (z. B. Toluol, Xylol), Chlorbenzole, Chloroform, Acetonitril, Dekalin. Eine bevorzugte Variante des Verfahrens besteht darin, das Kondensationsmittel, beispielsweise Phosphoroxychlorid oder ein (C₁-C₄)Alkylsulfonsäure-/Phosphorpentoxid-Gemisch, ohne Zusatz von Lösungsmittel zu verwenden.

Bevorzugt erfolgt die Cyclisierung mit Phosphoroxychlorid oder in schwierigen Fällen mit einem Gemisch von Phosphorpentoxid und (C₁-C₄)Alkylsulfonsäure (bevorzugt Methansulfonsäure).

Die Umsetzung kann innerhalb eines großen Temperaturbereichs, vorzugsweise unter Erwärmen oder Erhitzen auf 50°C bis etwa den Siedepunkt des Reaktionsgemisches, durchgeführt werden.

Die erforderliche Reaktionsdauer liegt je nach Ausgangsverbindung IV zwischen 2 und 15 Stunden.

Die Tautomeren der allgemeinen Formeln II und II', worin R⁴ Wasserstoff ist, können nach bekannten Verfahren getrennt werden, wie z. B. durch Säulenchromatographie.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II beziehungsweise II', in denen A ein Indolorest ist, R, m, R⁴, R⁵ und R⁶ wie oben für die Verbindungen der allgemeinen Formel I definiert sind, sind neue Verbindungen, ausgenommen diejenigen, worin m eins ist,

R Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl, Halogen oder (C₁-C₄)Alkoxy bedeutet,

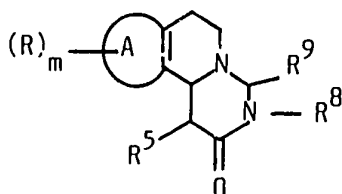
R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₄)Alkyl bedeutet,

R⁵ Wasserstoff bedeutet,

R⁶ (C₁-C₄)Alkoxy oder eine -NHR⁶-Gruppe bedeutet, worin

R⁶ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, wobei das Alkyl substituiert sein kann durch Phenyl.

Die Erfindung betrifft ferner neue Verbindungen der allgemeinen Formel V,



(V)

worin

A einen Benzo-, Thieno- oder Indolorest bedeutet;

R Wasserstoff, (C₁-C₄)Alkyl, Halogen (F, Cl, Br, J), Hydroxy, (C₁-C₄)Alkoxy, Amino, Methylthio, Methansulfonyloxy oder Methansulfonamido bedeutet, oder zwei benachbarte Substituenten R zusammen -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O- sind;

m 1, 2 oder 3 bedeutet, wenn A ein Benzo- oder Indolorest ist, und 1 oder 2 bedeutet, wenn A ein Thienorest ist;

R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₃)Alkyl bedeutet;

R⁵ Wasserstoff, (C₁-C₁₀)Alkyl, Phenyl, Phenyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy oder -NHCOX (worin X (C₁-C₆)Alkyl ist) bedeutet;

R⁶ (a) Wasserstoff,

(b) verzweigtes oder unverzweigtes Alkenyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

(c) verzweigtes oder unverzweigtes Alkynyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder

(d) verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-12 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Alkyl substituiert sein kann durch

Hydroxy,

(C₁-C₄)Alkoxy,

Di(C₁-C₄)Alkylamino,

Furyl,

Pyridyl,

Pyrrolidinyl,

Morpholino,

Indolyl,

Nitriilo,

Thienyl,

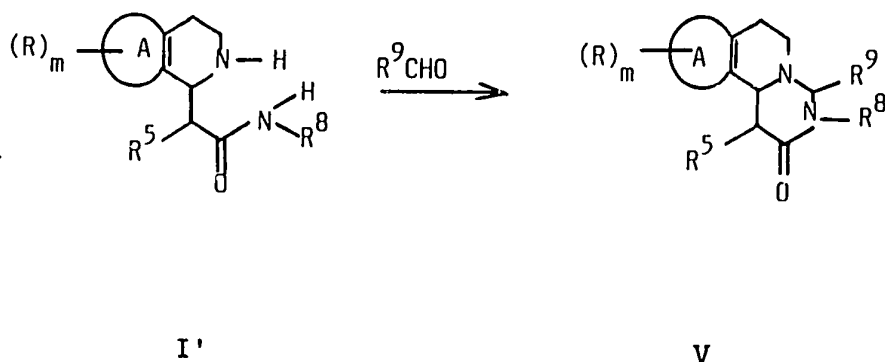
Phenyl oder Phenyl, das ein oder mehrfach durch Hydroxy, Methoxy oder Fluor substituiert ist;

(e) Phenyl, Fluorphenyl, Pyridyl oder N-Benzylpiperidyl; bedeutet

und deren Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure. Diese Verbindungen sind Ausgangsverbindungen für die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R⁴ die Gruppe -CR⁵H₂ ist und R⁶ die Gruppe -NHR⁶. Auch diese Verbindungen zeigen kardioprotektive Wirkung.

Ferner betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine Verbindung der Formel V, die wie oben definiert ist, oder deren pharmazeutisch annehmbares Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel V können hergestellt werden, indem man eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R⁴ Wasserstoff ist und R⁶ die Gruppe -NHR⁶ bedeutet und R, m, R⁵ und R⁶ wie in der gewünschten Verbindung der Formel V definiert sind (diese Verbindung entspricht der allgemeinen Formel I'), mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel R⁶CHO (VI) umsetzt:



R^9 bedeutet Wasserstoff oder (C_1-C_3) Alkyl. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig mit einer 30%igen Aldehydlösung bei erhöhter Temperatur. Vorzugsweise wird die Umsetzung mit Formalinlösung in Gegenwart von Ameisensäure bei Rückflußtemperatur ausgeführt.

Die durch die allgemeinen Formeln I und V beschriebenen Verbindungen besitzen, wie eingangs erwähnt, sowohl als Basen als auch in Form ihrer Salze wertvolle therapeutische Eigenschaften. Insbesondere weisen diese Substanzen eine deutliche cardioprotektive Wirkung auf, die wie folgt bestimmt wurde:

Bekanntlich ist der myocardiale Ca^{2+} -Gehalt ein Maß für die hypoxische bzw. durch toxische Katecholamindosen hervorgerufene Herzschiädigung (Higgins et al., Mol. Cell. Cardiol. 10, 427-438, 1984; Nakanishi et al., Am. J. Physiol. 242, 437-449, 1982; Fleckenstein, A. Vorträge der Erlanger Physiol. Tagung 1970, Edit. Keidel, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1971).

Umgekehrt ist die Inhibition der hypoxischen oder Isoprenalin bedingten myocardialen Calciumaufnahme ein Maß für die cardioprotektive Effektivität von Calciumantagonisten (Fleckenstein, s.o.), von Calmodulininhibitoren (Higgins) und anderen Pharmaka, z. B. Betaadrenolytika (Arndts, Arzneimittelforschung 25, 1279-1284, 1975). Die cardioprotektive Wirkung wurde an wachen Ratten nach subcutaner oder peroraler Wirkstoffgabe anhand der von Arndts (s.o.) beschriebenen Methode festgestellt und die Wirkungsstärke der Testsubstanzen als H_{50} -Wert angegeben. Dieser Wert entspricht der Dosis, die die durch eine Gabe von 30 mg/kg s.c. Isoprenalin bedingte myocardiale Radiocalciumaufnahme zu 50% hemmt.

Hier erweisen sich die untersuchten Verbindungen als bis zu fünfmal wirksamer als das bekannte Handelsprodukt Propranolol. In vitro-Untersuchungen an der glatten Muskulatur (Aortenstreifen) haben ergeben, daß es sich bei den erfindungsgemäßen Verbindungen am Calciumantagonisten mit einem neuen Wirkungsmechanismus handelt:

Calciumantagonisten hemmen den transmembranären Calciumioneneinstrom in die Zelle. Diese Hemmung betrifft den spannungsabhängigen (langsamen) Calciumkanal in der Zellmembran. Die Bestimmung transmembranärer Calciumionenströme an Gewebestreifen unter Kaliumdepolarisation nach der von van Breemen beschriebenen Methode weist Calciumantagonisten eindeutig nach (van Breemen et al., Chest. 78, 157, S-165, 1980; van Breemen et al., Am. J. Cardiol. 49, 507-510, 1982; Casteels et al. Pflügers Arch. 392, 139-145, 1981; Deth und van Breemen, J. Membrane Biol. 30, 363-380, 1977).

Untersuchung am isolierten Rattenherzen

Wird ein längere Zeit unter ischämischen Bedingungen gehaltenes, isoliertes Herz wieder normal perfundiert, so tritt keine sofortige Normalisierung der Herzfunktion ein. Es findet sich vielmehr eine vorübergehende Periode, die durch Kontraktur und Arrhythmien gekennzeichnet ist. Diese Arrhythmiephase ist durch Veränderungen von Funktion und Struktur der Myocardzelle mit intrazellulärer Calciumüberladung bedingt (Hess u. Manson, J. Mol. Cell. Cardiol. 16, 969, 1984). Cardioprotektiv wirksame Verbindungen wie Verapamil und Diltiazem verringern die Calciumüberladung und verbessern das Kontraktionsverhalten bei Reperfusion (Watts et al., Am. J. Physiol. 238, H 909, 1980; Meno et al., Am. J. Physiol. 247, H 380, 1984). Die cardioprotektive Wirkung wird an isolierten Rattenherzen unter Ischämie und anschließender Reperfusion untersucht.

Methodik I:

Isolierte Herzen werden durch weitgehende Reduzierung des Coronarflusses (über 95%) einem ausgeprägten Sauerstoff-Mangel ausgesetzt. Infolge Störungen des Herzstoffwechsels findet sich ein rasch eintretender Stillstand der Herztätigkeit, nach Ende der Coronarflußreduzierung setzt die Herztätigkeit nur verzögert und unregelmäßig wieder ein, eine regelmäßige Aktion wird erst nach 10-15 min beobachtet.

Cardioprotektive Verbindungen, während der Periode der Flußreduzierung dem Perfusionsmedium zugesetzt, verkürzen die Periode unregelmäßiger Herztätigkeit.

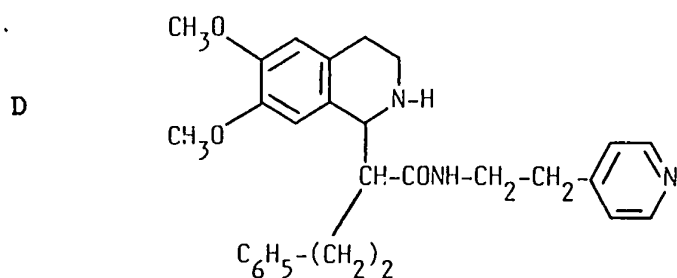
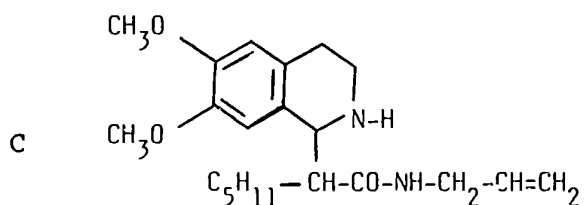
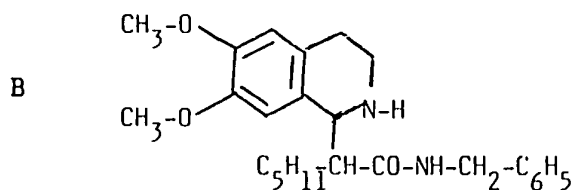
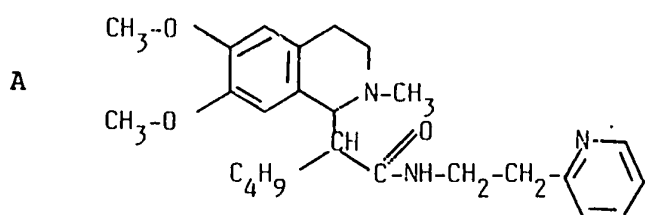
Verbindung	konz. (μml)	Verkürzung der Arrhythmiephase 10-15 min auf
A	13,2-26,6	6,2-10
B	6,6-13,3	4,0-4,8
C	6,6	2,3
Alinidin	13,3-33,3	3,25-4,15
Propranolol	6,6	2,6 min
F	6,6	3,75 min

Methodik II:

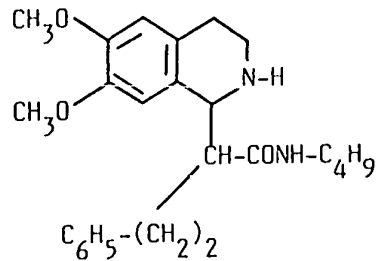
Wird der Coronarfluß isolierter Herzen um 75% gedrosselt, so reagiert das Herz zunächst mit einer Abnahme der Kontraktionsamplitude, ein Herzstillstand tritt erst innerhalb einer Stunde ein. Cardioprotektive Substanzen, während der Periode der Flußreduzierung dem Perfusionsmedium zugesetzt, verhindern den Abfall der Kontraktionsamplitude.

	Verbindung	Benötigte Konzentrationen
Vergleich:	D	3,0 µg/ml,
	E	1,0 µg/ml,
	Alinidin	8,3 µg/ml.

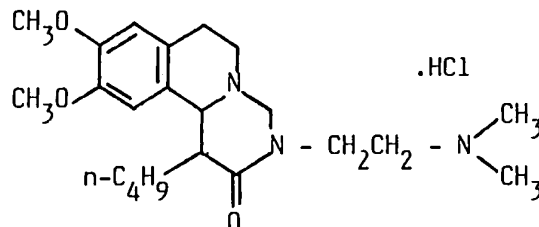
Verbindungen A bis E:



E



F



Aufgrund dieser Befunde können die Verbindungen der allgemeinen Formel I beziehungsweise ihre Säuresalze als Wirkstoffe für Arzneimittel gegen die koronare Herzkrankheit Verwendung finden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, welche die Substanzen der allgemeinen Formeln I und V sowie ihre Salze mit anorganischen oder organischen Säuren enthalten. Die Arzneimittel sind für orale oder parenterale Verabreichung geeignet. Als Arzneiformen dienen vorwiegend Tabletten, Dragees, Ampullen und Saftzubereitungen. Die Einzeldosis zu diesen Arzneiformen beträgt zwischen 1,0 und 200 mg, vorzugsweise 20 und 50 mg pro 75 kg Körpergewicht. Je nach Schwere des Falles sind täglich im allgemeinen 1 bis 3 Einzeldosen zu verabreichen.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6-methylmerkapto-1-isoquinolinyll)-N-(1-pentyl)-hexanamid.

2,5 g 2-(3,4-Dihydro-6-methylmerkapto-1-isoquinolinyll)-N-(1-pentyl)-hexanamid werden in 100 ml Methanol portionsweise mit 0,5 g NaBH₄ versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird überschüssiges NaBH₄ zersetzt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand zwischen CH₂Cl₂ und Wasser verteilt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über wasserfreiem Natriumsulfat wird eingedampft und der Rückstand aus Essigester/Petrolether kristallisiert.

Fp. 95°C

Beispiel 2

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6-methylmerkapto-1-isoquinolinyll)-hexansäureethylester-hydrochlorid.

20 g 2-(3,4-Dihydro-6-methylmerkapto-1-isoquinolinyll)-hexansäureethylester werden in 200 ml siedendem Ethanol portionsweise mit 5,2 g festem NaBH₄ versetzt und 2 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wird das Hydrochlorid gebildet und aus Ethanol/Ether kristallisiert.

Fp. 123°C

Beispiel 3

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-isoquinolinyll)-hexansäureethylester-hydrochlorid

60 g 2-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isoquinolinyll)-hexansäureethylester werden in 600 ml Ethanol unter Zusatz von 17 g konzentrierter HCl in Gegenwart von 6 g PtO₂ bei 20°C und 5 bar mit Wasserstoff katalytisch hydriert. Nach dem Entfernen des Katalysators wird die Reaktionslösung eingeeengt, und das Produkt durch Zugabe von Ether zur Kristallisation gebracht.

Fp. 141–145°C

Beispiel 4

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-N-methyl-1-isoquinolinyll)-hexansäureethylester-hydrochlorid

Ein Gemisch aus 12 g 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-isoquinolinyll)-hexansäureethylester, 33 g Formalin (30%) und 16 g Ameisensäure (98%) wird 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches wird mit halbgesättigter Sodalösung alkalisch gestellt, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Reaktionsprodukt wird an Al₂O₃ Aktivitätsstufe III (Eluens CCl₄) gereinigt und in das Hydrochlorid überführt.

Fp. 156–157°C (Ethanol/Ether)

Beispiel 5

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-N-methyl-1-isochinolinyll)-hexansäure-hydrochlorid

15,5 g 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinyll)-hexansäureethylester werden in 100 ml konz. Salzsäure 1,5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum weitgehend eingeeengt und ein Diastereomer durch Zugabe von Aceton zur Kristallisation gebracht (Fp. 180–183°C), das zweite Diastereomer verbleibt in der Mutterlauge.

Beispiel 6

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6-methylmerkapto-1-isochinolinyll)-N-(1-pentyl)-hexanamid

3 g 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6-methylmerkapto-1-isochinolinyll)-hexansäureethylester werden in 50 ml n-Pentylamin etwa

14 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle) wird überschüssiges Amin im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen, mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Eluens $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:3$) gereinigt.

Beispiel 7

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-N-methyl-1-isochinolinyll)-hexan-N-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-amid

2,58 g 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-N-methyl-1-isochinolinyll)-hexan-säure werden in 50 ml wasserfreiem DMF mit

3,2 g N,N'-carbonyldiimidazol 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit 3 ml 3,4-Dimethoxyphenylethyl-amin versetzt und nach 15 stündigem Stehen bei Raumtemperatur aufgearbeitet. Diese Umsetzung verläuft ohne Strukturänderung. Wird als Ausgangsmaterial ein Isomeres eingesetzt, so erhält man das entsprechende Isomere der Endverbindung.

Diastereomer 1: Fp. 94–96°C (Essigester/Ligroin)

Diastereomer 2: Fp. 75–78°C (Essigester/Ligroin)

Beispiel 8

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinyll)-hexan-N-(2-phenylethyl)-amid-hydrochlorid

a) 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-N-(9-fluorenyl-methyloxycarbonyl)-1-isochinolinyll)-hexansäure.

In ein Gemisch aus 10,8 g 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinyll)-hexansäure, 70 ml wäßriger Sodalösung (10%) und 35 ml Dioxan wird bei 0°C im Verlauf von 30 min eine Lösung von 9,1 g 9-Fluorenylmethyloxycarbonylchlorid in 55 ml Dioxan zugetropft. Nach 1 stündigem Rühren bei 0°C läßt man 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen, gießt auf 1000 ml Eiswasser und extrahiert 3 mal mit je 100 ml Ether. Die wäßrige Phase wird auf pH = 2 gebracht, der feste weiße Niederschlag abgesaugt und nach Lösen in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1:1) durch Zugabe von Petrolether kristallisiert. Fp. 169–172°C.

b) 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-N-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)-1-isochinolinyll)-hexan-N-(2-phenylethyl)-amid

2,65 g 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-N-(9-fluorenyl-methyloxycarbonyl)-1-isochinolinyll)-hexansäure werden in 15 ml wasserfreiem DMF mit 1 g N,N'-carbonyldiimidazol zur Reaktion gebracht. Nach 1 Stunde wird mit einer äquivalenten Menge 2-Phenylethylamin versetzt; nach weiteren 15 Stunden bei Raumtemperatur wird aufgearbeitet, über Kieselgel (Eluens $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100:2$) gereinigt und aus Essigester/Petrolether kristallisiert. Fp. 168–170°C.

c) 1,5 g 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-N-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)-1-isochinolinyll)-hexan-N-(2-phenylethyl)-amid werden in 30 ml eines Gemisches aus Trifluoressigsäure und Anisol (1%) 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach dem Entfernen des Solvens wird der Rückstand zwischen CH_2Cl_2 und einer 10%igen Natriumcarbonatlösung verteilt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingeeengt, das Hydrochlorid gebildet und aus Ethanol/Ether kristallisiert. Fp. 154–156°C.

Beispiel 9

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-isochinolinyll)-buttersäureethylester-hydrochlorid

a) 2-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinyll)-buttersäure-ethylester-methojodid.

0,35 g 2-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinyll)-buttersäureethylester und 1 ml Methyljodid werden in 10 ml eines Ethanol/Nitromethan-Gemisches (1:1) 1,5 h auf 60°C erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Ethanol/Petrolether kristallisiert. Fp. 183–185°C.

b) 0,5 g 2-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinyll)-buttersäureethylester-methojodid werden in 5 ml Ethanol bei

Raumtemperatur mit 0,1 g NaBH_4 3 Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird wie üblich aufgearbeitet und das Hydrochlorid gebildet. Fp. 164–166°C.

Beispiel 10

2-(1H-1,2,3,4-Tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl)-N-(2-morpholinoethyl)-acetamid-hydrochlorid

a) 2-(1H-3,4-Dihydropyrido[3,4-b]indol-1-yl)-N-(2-morpholinoethyl)-acetamid

15 g 2-(3-Indolyl)ethylaminocarbonylessigsäure-N-(2-morpholinoethyl)amid und 45 ml POCl_3 werden in 250 ml eines Acetonitril-Benzol-Gemisches (1:1) 5 Stunden auf 40–45°C erwärmt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und von überschüssigem POCl_3 wird der Rückstand zwischen Eiswasser und Chloroform verteilt, über Al_2O_3 (Eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:3$) gereinigt und aus Essigester/Äther unter Zugabe von Ligroin 55–75°C kristallisiert.

b) Das so erhaltene Produkt wird analog Beispiel 1 reduziert, das Produkt isoliert und in das Hydrochlorid (Titelverbindung) überführt. Fp. 262–265°C.

Nach den beschriebenen Verfahren beziehungsweise den obigen Beispielen können beispielsweise auch die in den folgenden Tabellen zusammengefaßten Verbindungen hergestellt werden.

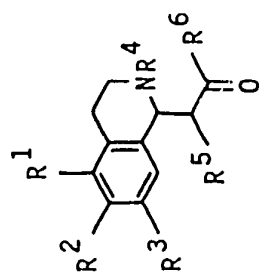
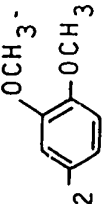
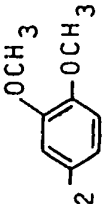
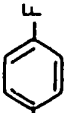
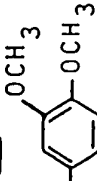
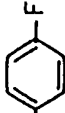
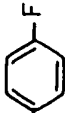
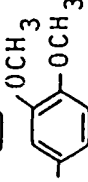


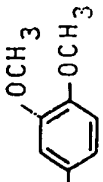
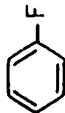
Tabelle 1:
=====

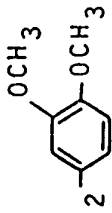
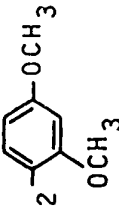
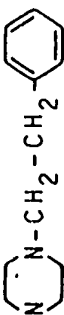
Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp	Salzform
1	H	OCH ₃	H	H	H	NH(CH ₂) ₄ CH ₃	130-134	HCl
2	H	OCH ₃	OH	H	H	OC ₂ H ₅	111-114	BS
3	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	NHCH ₃	221-225	HCl
4	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	NHCH ₂ CH ₃	137-140	HCl
5	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	NH-CH ₂ C≡CH	209-213	HCl
6	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	NHCH ₂ CH=CH ₂	224-226	BS
7	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	NHCH(CH ₃) ₂	116-118	BS
8	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H		182-184	HCl
9	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	92- 98	BS
10	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	N(C ₂ H ₅) ₂	76- 78	BS
11	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		125-128	BS
12	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		110-112	BS
13	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	160-163	HCl

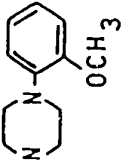
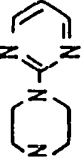
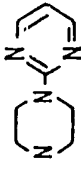
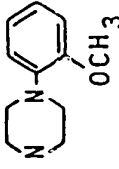
Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp	Salzform
14	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	198-202	HCl
15	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	183-185	HCl
16	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	97-101	HCl
17	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	225-229	HCl
18	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₃ CH ₃	66-74	HCl
19	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₃ CH ₃	201-203	HCl
20	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NH(CH ₂) ₄ CH ₃	202-205	HCl
21	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NH-CH ₂ - 	187-192	HCl
22	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NH-CH ₂ - 	206-211	HCl
23	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ - 	113-117	BS
24	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ - 	194-197	HCl
25	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ - 	198-201	HCl
26	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ - 	201-206	HCl

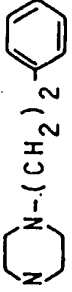
Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp	Salzform
27	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	168-172	HCl
28	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ - 	115-121	HCl
29	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ - 	99-100	BS
30	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NH- 	218-221	HCl
31	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	194-195	HCl
32	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	81- 94	HCl
33	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NH(CH ₂) ₂ - 	201-206	HCl
34	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	188-191	HCl
35	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ OCH ₃	169-172	HCl
36	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	NH-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	192-195	HCl
37	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	NH(CH ₂) ₂ - 	185-188	HCl
38	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ - 	184-187	HCl
39	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	NH- 	173-176	HCl
40	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	NHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	206-208	HCl
41	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	NH(CH ₂) ₄ CH ₃	205-206	HCl

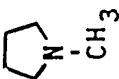
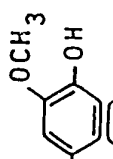
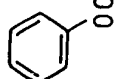
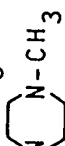
Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp	Salzform
42	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	194-195	HCl
43	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	N((CH ₂) ₂ CH ₃) ₂	187-190	HCl
44	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	N((CH ₂) ₃ CH ₃) ₂	189-191	HCl
45	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	NH-CH ₂ - 	202-206	HCl
46	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	NH- 	167-201	HCl
47	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	189-198	HCl
48	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	NH-(CH ₂) ₂ - 	212-214	HCl
49	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	NH-(CH ₂) ₂ - 	197-201	HCl
50	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	NH-(CH ₂) ₂ - 	165-179	HCl
51	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	NH(CH ₂) ₂ - 	138-165(z)	HCl
52	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	NH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	129-146(z)	HCl
53	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	201-206	HCl
54	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	N((CH ₂) ₂ CH ₃) ₂	184-185	HCl
55	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	N((CH ₂) ₃ CH ₃) ₂	184-185	HCl
56	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	NH(CH ₂) ₂ - 	145-147	HCl

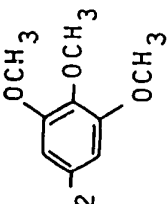
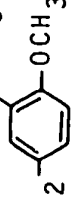
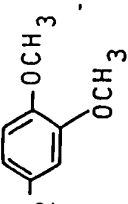
Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp	Salzform
57	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	NH(CH ₂) ₂ 	168-169	HCl
58	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	NH-(CH ₂) ₂ 	157-159	HCl
59	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	NH- 	182-183	HCl
60	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	164-166	HCl
61	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ -CH ₃	NHCH ₃	214-215	HCl
62	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ -CH ₃	NHC ₂ H ₅	203-204	HCl
63	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ -CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	183-184	BS
64	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ -CH ₃	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	168-178	HCl
65	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ -CH ₃	NHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	186	HCl
66	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ -CH ₃	NHCH ₂ CH=CH ₂	191-192	HCl
67	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH(CH ₃) ₂	197-199	HCl
68	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₄ CH ₃	183-186	HCl
69	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	190-193	HCl
70	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ CH(OH)CH ₃	130-135	HCl
71	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	167-169	HCl
72	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	OC ₂ H ₅	141-145	HCl

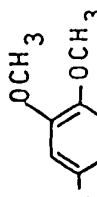
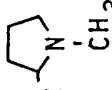
Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp	Salzform
73	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₃ OCH ₃	178-179	HCl
74	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ OH	142-144	HCl
75	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ - 	154-156	HCl
76	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ - 	172-174	HCl
77	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ - 	168-172	HCl
78	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH-CH ₂ - 	176-178	HCl
79	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ - 	204-206	HCl
80	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	224-225	HCl
81	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	121-123	BS
82	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	188-191	HCl
83	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	N(CH ₂) ₃ CH ₃) ₂	149-151	HCl
84	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃		146-151	HCl
85	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃		167-170	HCl

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp	Salzform
86	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃		182-184	HCl
87	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃		110-118	HCl
88	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH(CH ₃)C ₂ H ₅	183-200	HCl
89	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	N(CH ₃) ₂	192-194	HCl
90	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₃ OH	168-170	HCl
91	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃		186-188	HCl
92	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	175-185	HCl
93	H	SCH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	OC ₂ H ₅	122-123	HCl
94	H	SCH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₄ CH ₃	94- 95	BS
95	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	N((CH ₂) ₂ CH ₃) ₂	179-180	HCl
96	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ 	94- 96	BS
97	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ 	75- 78	BS
98	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	OC ₂ H ₅	156-157	HCl
99	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃		161-163	BS
100	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃		138-140	HCl

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp	Salzform
101	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃		156-158	HCl
102	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	N((CH ₂) ₃ CH ₃) ₂	169-170	HCl
103	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	OH	180-183	HCl
104	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	OC ₂ H ₅	134-137	HCl
105	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	NH(CH ₂) ₄ CH ₃	112-114	BS
106	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	172	HCl
107	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	NHC(CH ₃) ₃	88-90	BS
108	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	NH-CH ₂ CH=CH ₂	114-116	BS
109	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	NH-CH ₂ - 	121-122	BS
110	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	NH-CH ₂ - 	182-185	HCl
111	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	NH- 	138-140	BS
112	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	N((CH ₂) ₂ CH ₃) ₂	152	HCl
113	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ - 	157	BS
114	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	108	BS
115	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ - 	116-118	BS
116	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ - 	125	BS

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp	Salzform
117	H	OCH ₃	OCH ₃	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ - 	114-116	BS
118	H	OCH ₃	OH	H	C ₆ H ₅	NH(CH ₂) ₄ CH ₃	153-160	HCl
119	H	OCH ₃	OH	H	C ₆ H ₅	NHCH ₂ CH=CH ₂	156-160	HCl
120	H	OCH ₃	OH	H	C ₆ H ₅	N(CH ₂ CH ₂ CN)CH ₂ -C ₆ H ₅	188-192	HCl
121	H	OCH ₃	OH	H	C ₆ H ₅	 -NH-(CH ₂) ₂ -N 	150-152	BS
122	H	OCH ₃	OH	H	C ₆ H ₅	NH-(CH ₂) ₂ -N 	140-143	BS
123	H	OCH ₃	H	H	C ₆ H ₅	N(CH ₃)C ₂ H ₅	138(Zers.)	HCl
124	H	OCH ₃	H	H	C ₆ H ₅	NH-CH ₂ - 	151	BS
125	H	OCH ₃	H	H	C ₆ H ₅	N(CH ₃) ₂	136	BS
126	H	OCH ₃	H	H	C ₆ H ₅	NHC ₂ H ₅	153-154	BS
127	H	OCH ₃	H	H	C ₆ H ₅	NH-(CH ₂) ₂ - 	153	BS
128	H	H	H	H	C ₆ H ₅	NHCH ₃	159-160	BS
129	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅		ab 128 (Zers.)	HCl
130	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅	NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	162-163	BS

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp	Salzform
131	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅	NH(CH ₂) ₂ - 	58-59	BS
132	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅	NH(CH ₂) ₂ OH	180-182	HCl
133	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅		168-171	HCl
134	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅	N(C ₂ H ₅) ₂	125-127	BS
135	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅	NH(CH ₂) ₂ - 	172-175	HCl
136	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅	NH(CH ₂) ₂ - 	210-213	HCl
137	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅		132-134	BS
138	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅	NH-(CH ₂) ₂ - 	166-169	HCl
139	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	NH(CH ₂) ₂ - 	115-118	BS
140	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	N(C ₂ H ₅) ₂	163	BS
141	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	OC ₂ H ₅	168	HCl
142	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	N[(CH ₂) ₃ CH ₃] ₂	152-154	HCl
143	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	117-119	BS
144	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NH(CH ₂) ₂ OH	123-124	BS

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp	Salzform
145	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NHCH(CH ₃) ₃ CH(CH ₃) ₂	144-146	BS
146	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NH(CH ₂) ₂ 	135-136	BS
147	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NH(CH ₂) ₂ 	139-140	BS
148	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NH(CH ₂) ₂ -N 	208-213	HCl
149	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	119-121	BS
150	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NHCH ₂ C ₆ H ₅	129-132	BS
151	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NHC ₆ H ₅	162-164	BS
152	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NH-CH ₂ 	141-144	BS
153	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NH 	156-159	BS
154	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NH(CH ₂) ₂ 	129	BS
155	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NH(CH ₂) ₂ 	124-126	BS

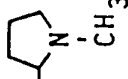
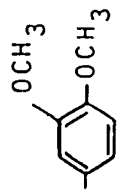
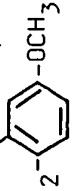
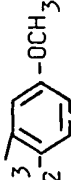
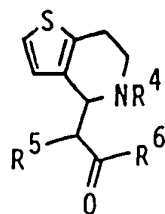
Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fp	Salzform
156	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NH(CH ₂) ₂ - 	105-106	BS
157	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	NH(CH ₂) ₂ - 	106-108	BS
158	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OC ₂ H ₅	214-217	HCl
159	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	162	HCl
160	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	NH(CH ₂) ₄ CH ₃	122-123	HCl
161	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	NHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	174	HCl
162	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	NH-CH ₂ CH=CH ₂	137	HCl
163	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	NH-CH-C≡CH	130	HCl
164	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	NH-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	87	HCl
165	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	NH(CH ₂) ₂ - 	89- 90	HCl
166	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	NH(CH ₂) ₂ - 	71- 75	BS
167	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OC ₂ H ₅ 	182-184	HCl
168	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ - 	94-96	BS
169	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ - 	75-78	BS

Tabelle 2:

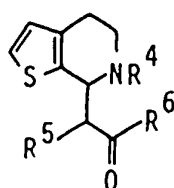
=====



Nr.	R ₄	R ₅	R ₆	Fp	Salzform
170	H	C ₆ H ₅	NH(CH ₂) ₂	171-172	HCl
171	CH ₃	C ₆ H ₅	NH(CH ₂)	101-105	BS
172	H	C ₆ H ₅	NH(CH ₂) ₂ -N	128 (Zers.)	BS
173	H	C ₆ H ₅		210-215	HCl
174	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	191-193	HCl
175	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂		145 (Zers.)	HCl

Tabelle 3:

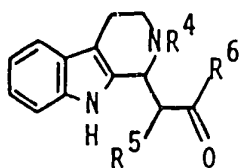
=====



176	H	C ₆ H ₅	NH	175 (Zers.)	HCl
177	H	C ₆ H ₅	NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	195 (Zers.)	HCl
178	H	C ₆ H ₅	NH-(CH ₂) ₂ -N	90 (Zers.)	HCl

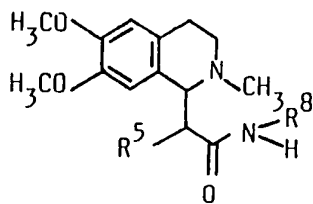
Tabelle 4:

=====



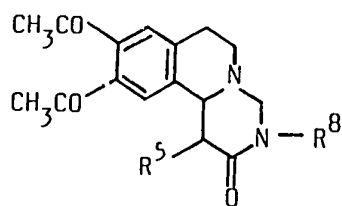
Nr.	R ₄	R ₅	R ₆	Fp	Salzform
179	H	C ₆ H ₅		197-200	HCl
180	H	H	NH(CH ₂) ₂ -N	262-265	HCl
181	H	H	NH-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	165-168	BS
182	H	H	OC ₂ H ₅	128-130	BS

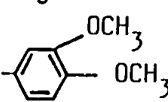
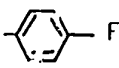
Tabelle 5



Nr.	R ⁸	R ⁵	Fp (°C)	Salzform
183	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	H	95-96	BS
184	CH ₃ -	H	96-100	BS
135	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	87-91	BS
186	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -	H	ÖL	
187	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	H	87-90	BS
188	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	74-75	BS
189	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₃ -	H	170-190 (Zersetzung)	HCl
190	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	H	84-90	BS
191	(CH ₃) ₂ CH-	H	144-145	BS
192	CH ₃ O-(CH ₂) ₃ -	H	71-75	BS
193	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	119-124	BS
194	 -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	96-102	BS
195	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	C ₂ H ₅	93-95	BS
196	 -CH ₂ -CH ₂ -	C ₂ H ₅	86-89	BS
197	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C ₂ H ₅	110-112	BS
198		C ₅ H ₁₁	123-125	BS

Tabelle 6



Nr.	R ⁸	R ⁵	Fp. (°C)	Salzform
199	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H		HCl
200	-CH ₃	H	226-228	HCl
201	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	183-186	HCl
202	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	H	198-203	HCl
203	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	173-176	HCl
204	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	177-179	HCl
205	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	189-191	HCl
206	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	168-172	HCl
207	-CH ₂ -CH ₃	H	218-222	HCl
208	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	189-194	HCl
209	-CH(CH ₃) ₂	H	209-211	HCl
210	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	182-185	HCl
211	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	H	206-208	HCl
212	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃		HCl
213	-CH ₂ CH ₂ - 	CH ₃	181-184	HCl
214	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	CH ₃	194-195	HCl
215		CH ₃	170-172	HCl
216	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	173-175	HCl
217	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	168-170	HCl
218	-CH ₂ CH ₂ - 	CH ₃	196-194	HCl
219	-CH ₂ CH ₂ - 	CH ₃	197-200	HCl

Nr.	R ⁸	R ⁵	Fp. (°C)	Salzform
220		C ₂ H ₅	159-164	HCl
221	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	124-133	HCl
222		C ₂ H ₅	192-202	HCl
223		C ₂ H ₅	157-162	HCl
224	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	171-175	HCl
225	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	151-159	HCl
226		C ₂ H ₅	178-184	HCl
227		C ₂ H ₅	192-193	HCl
228	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	164-167	HCl
229	-CH ₂ CH=CH ₂	n-C ₄ H ₉	76-78(A)	HCl
230	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	n-C ₄ H ₉	181	HCl
231	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	n-C ₄ H ₉	47-62(A)	HCl
232		n-C ₄ H ₉	111-118	HCl
233	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	n-C ₄ H ₉	95-96(A)	HCl
234	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	n-C ₄ H ₉	68-73(A)	HCl
235	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	n-C ₄ H ₉	54-57(A)	HCl
236	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	n-C ₄ H ₉	90-92(A)	HCl
237		n-C ₄ H ₉	197-198	HCl
238		n-C ₄ H ₉	150-152	HCl
239		n-C ₅ H ₁₁	134-138	BS
240		n-C ₅ H ₁₁	107-109	BS

Nr.	R ⁸	R ⁵	Fp. (°C)	Salzform
241	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ 		151	
242	$-\text{CH}_2-$ 	$-\text{OCH}_3$	155	HCl
243	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{OCH}_3$	127-128	BS
244	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$n-\text{C}_4\text{H}_9$		HCl

(A): amorphes Isomerengemisch

Verbindung Nr.	Isomerengemisch
229	50:50
231	70:30
233	40:60
234	90:10
235	60:40
236	70:30

Pharmazeutische Anwendungsgebiete**a) Dragées**

1 Dragéekern enthält:

Wirkstoff der allgemeinen Formel I oder V	30,0 mg
Milchzucker	100,0 mg
Maisstärke	75,0 mg
Gelatine	3,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	210,0 mg

Herstellung

Die Mischung der Wirksubstanz mit Milchzucker und Maisstärke wird mit einer 10%igen wäßrigen Gelatinelösung durch ein Sieb mit 1 mm Maschenweite granuliert, bei 40°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb getrieben. Das erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und verpreßt. Die so erhaltenen Kerne werden in üblicher Weise mit einer Hülle überzogen, die mit Hilfe einer wäßrigen Suspension von Zucker, Tiandioxyd, Talkum und Gummi arabicum aufgebracht wird. Die fertigen Dragées werden mit Bienenwachs poliert.

b) Tabletten

Wirkstoff der allgemeinen Formel I oder V	30,0 mg
Milchzucker	100,0 mg
Maisstärke	70,0 mg
lösliche Stärke	7,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
	210,0 mg

Herstellung

Wirkstoff und Magnesiumstearat werden mit einer wäßrigen Lösung der löslichen Stärke granuliert, das Granulat getrocknet und innig mit Milchzucker und Maisstärke vermischt. Das Gemisch wird sodann zu Tabletten von 210 mg Gewicht verpreßt.

c) Kapseln

Wirkstoff der allgemeinen Formel I oder V	20,0 mg
Milchzucker	230,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Talk	<u>10,0 mg</u>
	300,0 mg

Herstellung

Wirkstoff, Milchzucker und Maisstärke werden zunächst in einem Mischer und dann in einer Zerkleinerungsmaschine vermengt.

Das Gemisch wird nochmals in den Mischer gegeben, gründlich mit dem Talk vermengt und maschinell in Hartgelatine kapseln abgefüllt.