



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 270 911 A5

4(51) C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
C 07 D 405/12
C 07 D 409/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 309 530 3	(22)	26.11.87	(44)	16.08.89
(31)	P3640641.4	(32)	28.11.86	(33)	DE

(71) siehe (73)

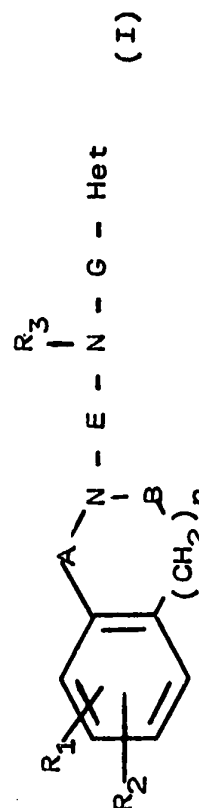
(72) Bomhard, Andreas, Dr. Dipl.-Chem., DE; Heider, Joachim, Dr. Dipl.-Chem., DE; Psiorz, Manfred, Dr. Dipl.-Chem., DE; Hauel, Norbert, Dr. Dipl.-Chem., DE; Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Chem., DE; Noll, Klaus, Dr. Dipl.-Chem., DE; Lillie, Christian, Dr., AT; Kobinger, Walter, Prof. Dr., AT; Diederer, Willi, Dr., NL

(73) Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach, DE

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

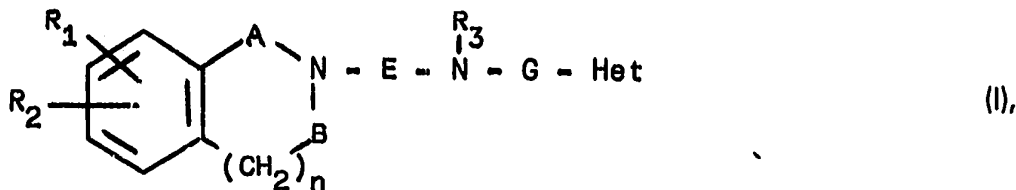
(54) Verfahren zur Herstellung von neuen heteroaromatischen Aminderivaten

(55) herzfrequenzsenkende, positiv inotrope Wirkung, herabsetzende Wirkung auf den O₂-Bedarf des Herzens, Anwendung als Arzneimittel, Behandlung von Herzinsuffizienz und ischämischen Herzerkrankungen
(57) Erfindungsgemäß werden neue heteroaromatische Aminderivate der allgemeinen Formel (I) hergestellt, in der beispielsweise bedeuten: n die Zahl 0 oder 1, A eine Methylen-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe, B eine Methylen-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe, E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte geradkettige Alkylengruppe, G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte geradkettige Alkylengruppe, R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkyl- oder Alkoxygruppen oder R₁ und R₂ zusammen eine Alkyldioxygruppe, R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkenylgruppe, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe und Het einen über ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom gebundenen 5- oder 6gliedrigen heteroaromatischen Ring. Formel (I)



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von neuen heteroaromatischen Aminderivaten der allgemeinen Formel



in der

n die Zahl 0 oder 1,

A eine Methylen-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe,

B eine Methylen-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe, wobei nur einer der Reste A oder B eine Thiocarbonylgruppe darstellen kann und in diesem Falle der andere der Reste A oder B eine Methylengruppe darstellen muß,

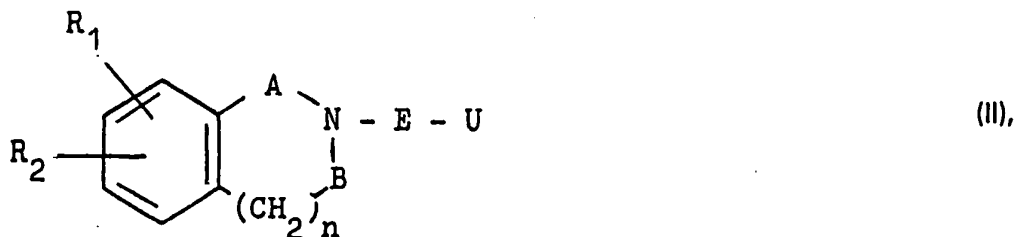
E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,

G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil oder R₁ und R₂ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, und

Het einen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundenen 5- oder 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, zwei Stickstoffatome oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, an den zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,3-Propylen-, 1,4-Butylen- oder 1,4-Buta-1,3-dienylengruppe gebunden sein kann, wobei in diesem Falle auch die Bindung über den Kohlenstoffring erfolgen kann, und in denen das Kohlenstoffgerüst der vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Ringe durch ein Halogenatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Phenyl-, Dimethoxyphenyl-, Nitro-, Amino-, Acetyl-amino-, Carbamoyl-amino-, N-Alkyl-carbamoyl-amino-, Hydroxymethyl-, Mercapto-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylmethoxy-, Carboxymethoxy- oder Alkoxymethylgruppe mono- oder disubstituiert oder durch eine Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe substituiert sein kann und gleichzeitig eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten heteroaromatischen Resten durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, bedeuten, deren N-Oxiden, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

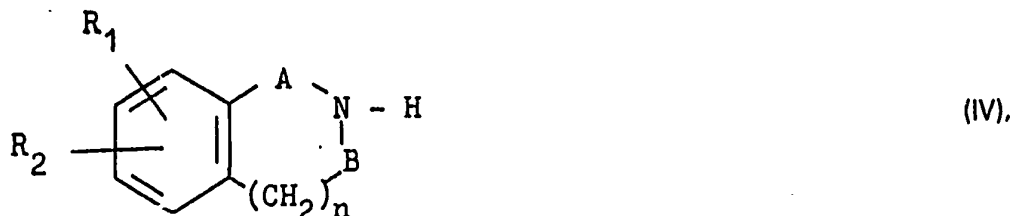


in denen

R₁, R₂, A, B, E, G, n und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, wobei jedoch A oder B

keine Thiocarbonylgruppe darstellen kann, einer der Reste U oder V die R_3' -NH-Gruppe, wobei R_3' eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe darstellt oder die für R_3 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt; und der andere der Reste U oder V eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_2 , A, B und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, wobei jedoch A oder B keine Thiocarbonylgruppe darstellen kann, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

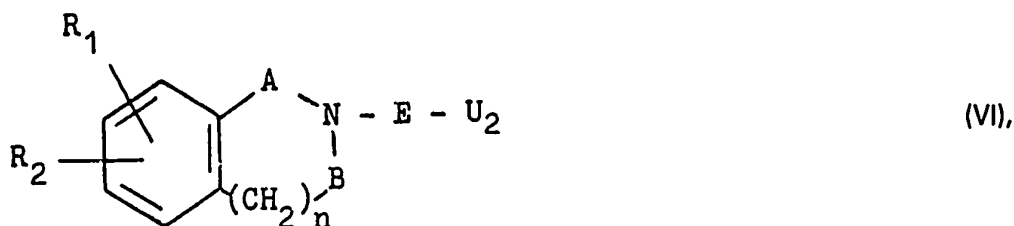


in der

E, G und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, R_3' eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe darstellt oder die für R_3 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt und

Z_1 eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



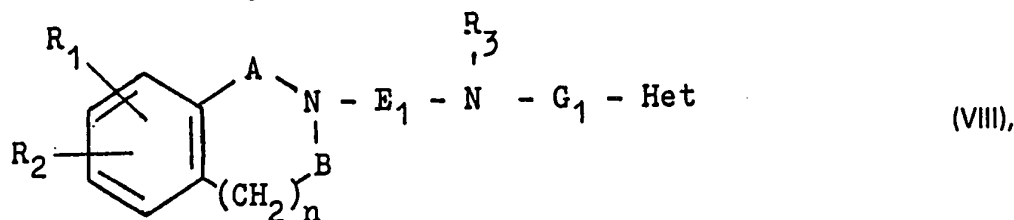
in Gegenwart einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

R_1 , R_2 , A, B, E, G, Het und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, einer der Reste U_2 oder V_2 eine R_3 -NH-Gruppe, wobei R_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, und der andere der Reste U_2 oder V_2 zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms des Restes G oder E, wobei E und G jeweils wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, ein Sauerstoffatom bedeuten, reaktiv aminiert wird oder

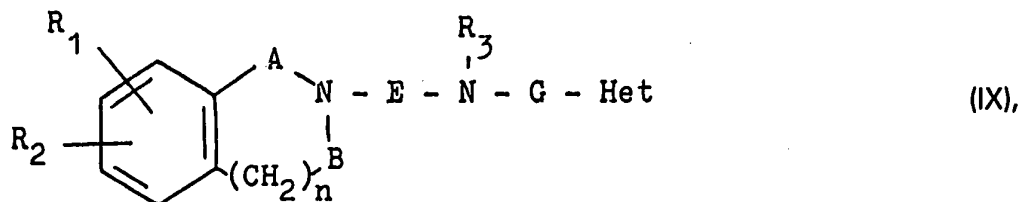
d) ein Säureamid der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_3 , A, B, Het und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, einer der Reste E_1 oder G_1 die für E oder G in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedingungen aufweist und der andere der Reste E_1 oder G_1 ebenfalls die für E oder G in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein muß, reduziert wird oder

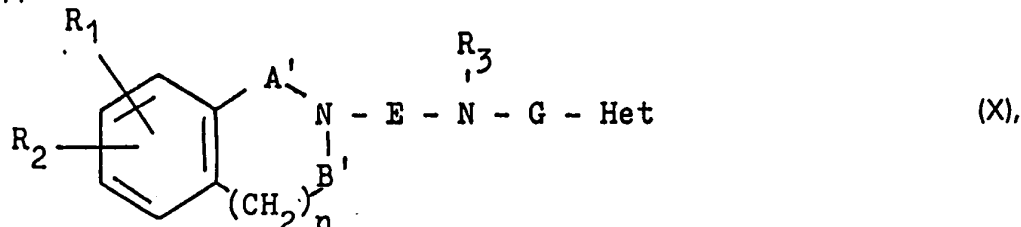
e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A oder B eine Thiocarbonylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_3 , A, B, E, G, Het und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, wobei jedoch einer der Reste A oder B eine Carbonylgruppe und der andere der Reste eine Methylengruppe darstellen muß, mit einem schwefeleinführenden Mittel umgesetzt wird oder

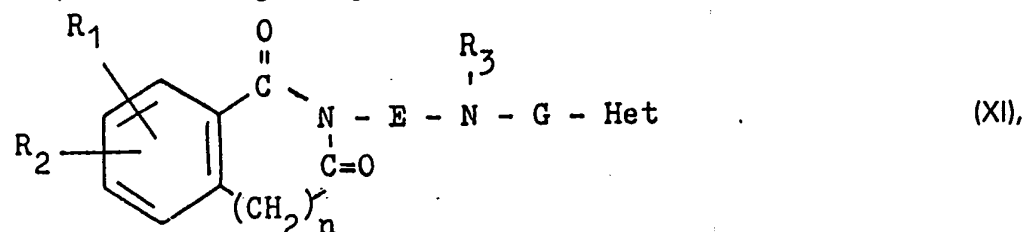
f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A und B jeweils eine $-CH_2-$ Gruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_3 , E, G, Het und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, einer der Reste A' oder B' eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe und der andere der Reste A' oder B' eine Methyl-, Carbonyl- oder Thionylcarbonylgruppe darstellen, reduziert wird oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

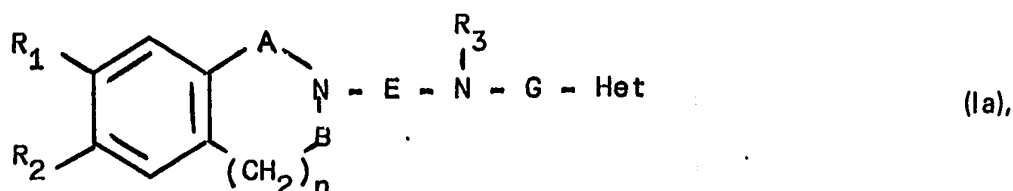


in der

R_1 bis R_3 , E, G, Het und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, reduziert wird und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, welche mindestens ein chirales Zentrum enthält, in ihre Diastereomeren oder in ihre Enantiomeren aufgetrennt wird und/oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 a, 1 b und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchgeführt wird.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 a, 1 b und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C durchgeführt wird.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 a und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt wird.

6. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 b und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C durchgeführt wird.
7. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 a, 1 b und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes hydrolytisch oder eines Benzylrestes hydrogenolytisch erfolgt.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 c und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion mit einem Metallhydrid, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators oder mit Hydrazin in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators durchgeführt wird.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 c, 2 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt wird.
10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 d, 1 f und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion mit einem Metallhydrid oder einem Komplex aus Boran/Dimethylsulfid durchgeführt wird.
11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 d, 2 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 40°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt wird.
12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 e und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit einem schwefeleinführenden Mittel wie Phosphorpentasulfid oder 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid durchgeführt wird.
13. Verfahren nach den Ansprüchen 1 e, 2 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt wird.
14. Verfahren nach den Ansprüchen 1 f, 2 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 25°C, durchgeführt wird.
15. Verfahren nach den Ansprüchen 1 g und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit naszierendem Wasserstoff oder katalytisch angeregtem Wasserstoff durchgeführt wird.
16. Verfahren nach den Ansprüchen 1 g, 2 und 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 125°C, durchgeführt wird.
17. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß neue heteroaromatische Aminderivate der allgemeinen Formel



hergestellt werden, in der

n die Zahl 0 oder 1,

A eine Methylen- oder Carbonylgruppe oder auch, wenn B eine Methylengruppe darstellt, eine Thiocarbonylgruppe,

B eine Methylen- oder Carbonylgruppe,

E eine n-Propylengruppe,

G eine Methylen-, Äthylen-, n-Propylen-, n-Butylen- oder n-Pentylengruppe,

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Methyl- oder

Methoxygruppen oder R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Allylgruppe und

Het eine Pyrrolyl-2-, Pyrrolyl-3-, N-Methyl-pyrrolyl-2-, N-Methyl-pyrrolyl-3-, Furyl-2-, Furyl-3-, Benzo[b]furyl-2-, Benzo[b]furyl-3-, 7-Methyl-benzo[b]furyl-3-, 6-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 5-Methoxy-3-phenyl-benzo[b]furyl-2-, Thienyl-2-, Thienyl-3-, 5-Methyl-thienyl-2-, 2,5-Dimethyl-thienyl-3-, 5-Brom-thienyl-2-, Benzo[b]thienyl-2-, Benzo[b]thienyl-3-, 6-Hydroxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, 5,6-Dimethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 2,5-Dimethyl-benzo[b]thienyl-, 5-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 6-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 6-Methylmercapto-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfinyl-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfonyl-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfonyloxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Ethoxycarbonylmethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Carboxymethoxybenzo[b]thienyl-3-, 6-Dimethylamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-

Methylsulfonylamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Acetamino-benzo[b]thienyl-3-, Benzo[b]thienyl-4-, Pyrazolyl-1-, Pyrazolyl-3-, 1,5-Dimethyl-pyrazolyl-3-, 1-Methyl-imidazolyl-4-, 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-imidazolyl-4(5)-, Benzo[d]imidazolyl-1-, 2-Benzyl-benzo[d]imidazolyl-1-, Oxazolyl-4-, Oxazolyl-5-, Isoxazolyl-3-, 3-Methyl-isoxazolyl-5-, 4-Methyl-thiazolyl-5-, Pyridyl-2-, Pyridyl-3-, Pyridyl-4-, Pyridyl-3-N-oxid-, 4-Nitro-pyridyl-2-, 4-Amino-pyridyl-2-, 4-Acetyl-amino-pyridyl-2-, 4-Carbamoylamino-pyridyl-2-, 4-N-Methylcarbamoylamino-pyridyl-2-, Indolyl-2-, Indolyl-3-, 5-Methyl-indolyl-3-, 5-Methoxy-indolyl-3-, N-Methyl-indolyl-3-, 6,7-Dimethoxy-chinolyl-4-, 6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4- oder 6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4-N-oxid-Gruppe bedeuten, deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Säureadditionssalze.

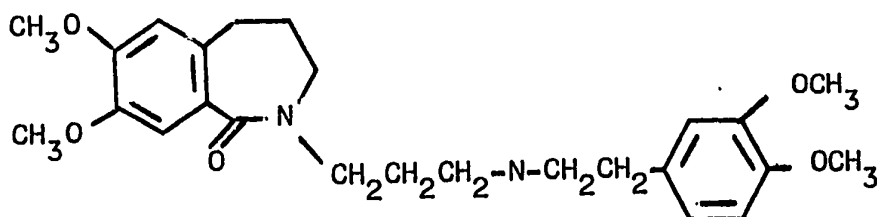
18. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß neue heteroaromatische Aminderivate der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 17 hergestellt werden, in der A, B, E, G und n wie im Anspruch 17 definiert sind, R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Methyl- oder Methoxygruppen oder R₁ und R₂ eine Methylendioxygruppe, R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und Het eine Thienyl- Furyl-, Pyridyl-, Pyridyl-3-N-oxid-, Benzo[b]furyl-2-, Benzo[b]furyl-3-, Benzo[b]thienyl-3-, Benzo[b]thienyl-2-, Benzo[b]thienyl-3-, Indolyl-3- oder 6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4-gruppe bedeuten, deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Säureadditionssalze.
19. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-aminopropyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol und dessen Säureadditionssalze hergestellt werden.
20. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß 2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol und dessen Säureadditionssalze hergestellt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen heteroaromatischen Aminderivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit herzfrequenzsenkender und positiv inotroper Wirkung. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Herzinsuffizienz und ischämischen Herzerkrankungen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In der GB-PS 1548844 wird u. a. die Verbindung der Formel



und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze beschrieben, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweist, nämlich neben einer milden blutdrucksenkenden Wirkung insbesondere eine selektive herzfrequenzsenkende Wirkung.

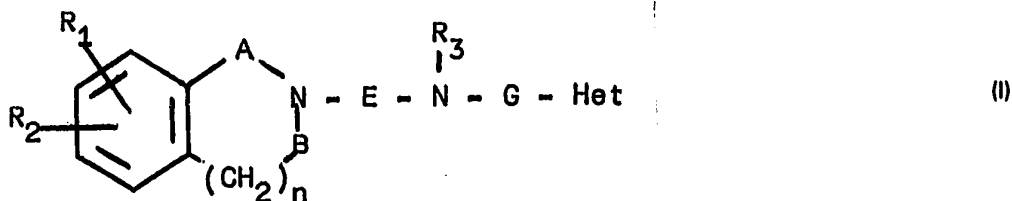
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit herzfrequenzsenkender und positiv inotroper Wirkung, die geeignet sind zur Behandlung von Herzinsuffizienz und ischämischen Herzerkrankungen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

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

Erfindungsgemäß werden neue heteroaromatische Aminderivate der allgemeinen Formel



hergestellt, deren N-Oxide und, falls die Verbindungen ein optisch aktives Kohlenstoffatom enthalten, deren Enantiomeren sowie deren Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

Die neuen Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere neben einer milden blutdrucksenkenden Wirkung und einer positiv inotropen Wirkung eine Herzfrequenzsenkende Wirkung und eine herabsetzende Wirkung auf den O₂-Bedarf des Herzens.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

n die Zahl 0 oder 1,

A eine Methyl-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe,

B eine Methyl-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe, wobei nur einer der Reste A oder B eine Thiocarbonylgruppe darstellen kann und in diesem Falle der andere der Reste A oder B eine Methylengruppe darstellen muß,

E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,

G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis

3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil oder R₁ und R₂ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, und

Het einen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundenen 5- oder 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, zwei Stickstoffatome oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatome enthält, an den zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,3-Propylen-, 1,4-Butylen- oder 1,4-Buta-1,3-dienylengruppe gebunden sein kann, wobei in diesem Falle auch die Bindung über den Kohlenstoffring erfolgen kann, und in denen das Kohlenstoffgerüst der vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Ringe durch ein Halogenatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Phenyl-, Dimethoxyphenyl-, Nitro-, Amino-, Acetylamin-, Carbamoylamin-, N-Alkyl-carbamoylamin-, Hydroxymethyl-, Mercapto-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylamino-, Alkoxy-carbonylmethoxy-, Carboxymethoxy- oder Alkoxy-methylgruppe mono- oder disubstituiert oder durch eine Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe substituiert sein kann und gleichzeitig eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten heteroaromatischen Resten durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können.

Für die bei der Definition der Reste eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für R₁ die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy- oder Isopropoxygruppe,

für R₂ die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy- oder Isopropoxygruppe oder zusammen mit R₁ die der Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe,

für R₃ die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Benzyl-, 1-Phenylethyl-, 2-Phenylethyl-, 1-Phenylpropyl-, 1-Methyl-1-phenylethyl-, 3-Phenyl-propyl-, Allyl-, n-Buten-(2)-yl- oder n-Penten-(2)-ylgruppe,

für E die der Ethylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, 1-Methyl-ethylen-, 2-Ethyl-ethylen-, 1-Propyl-ethylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 2-Methyl-n-propylen-, 1-Ethyl-n-propylen-, 3-Ethyl-n-propylen-, 2-Propyl-n-propylen- oder 2-Methyl-n-butylengruppe,

für G die der Methyl-, Ethylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, 2-Methyl-propylen-, Ethylen-, 1-Methyl-ethylen-, 2-Ethyl-ethylen-,

1-Propyl-ethylen-, 2-Methyl-ethylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 3-Methyl-n-propylen-, 1-Methyl-n-butyl-, 1-Methyl-n-pentylen-, 1-Ethyl-n-propylen-, 2-Ethyl-n-propylen- oder 1-Ethyl-n-butylengruppe und für Het die der Pyrrol-2-, Pyrrol-3-, N-Methyl-pyrrol-2-, N-Methyl-pyrrol-3-, 1,2-Dimethyl-pyrrol-3-, 2,5-Dimethyl-pyrrol-3-, Furyl-2-, Furyl-3-, 5-Methyl-furyl-2-, 2-Methyl-furyl-3-, 5-Nitro-furyl-2-, 5-Methoxymethyl-furyl-2-, Benzo[b]furyl-2-, Benzo[b]furyl-3-, 7-Methyl-benzo[b]furyl-3-, 2-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 3-Methoxy-benzo[b]furyl-2-, 4-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 5-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 6-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 7-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 5-Methoxy-3-phenyl-benzo[b]furyl-2-, 3-Methyl-5-methoxy-benzo[b]furyl-2-, Thienyl-2-, Thienyl-3-, 5-Methyl-thienyl-2-, 2-Methyl-thienyl-3-, 3-Methyl-thienyl-2-, 2,5-Dimethyl-thienyl-3-, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thienyl-3-, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thienyl-2-, 5-Chlor-thienyl-2-, 5-Brom-thienyl-2-, 5-Phenyl-thienyl-2-, 2-Phenyl-thienyl-3-, Benzo[b]thienyl-2-, Benzo[b]thienyl-3-, 2,5-Dimethyl-benzo[b]thienyl-3-, 5-Methyl-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methyl-benzo[b]thienyl-3-, 5-Chlor-benzo[b]thienyl-2-, 5-Brom-benzo[b]thienyl-3-, 6-Hydroxy-benzo[b]thienyl-3-, 7-Hydroxy-benzo[b]thienyl-3-, 5-Hydroxy-benzo[b]thienyl-2-, 6-Hydroxy-benzo[b]thienyl-2-, 3-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 4-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 5-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 6-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 7-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 2-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, Benzo[b]thienyl-4-, Benzo[b]thienyl-5-, Benzo[b]thienyl-6-, Benzo[b]thienyl-7-, 4-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, 5-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, 7-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, 5,6-Dimethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 5,6-Methylendioxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Ethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-n-Propoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Isopropoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Mercapto-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylmercapto-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfinyl-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfonyl-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfonyloxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methoxycarbonylmethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Ethoxycarbonylmethoxy-

benzo[b]thienyl-3-, 6-Carboxymethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Amino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Dimethylamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Diethylamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Acetamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfonylamino-benzo[b]thienyl-3-, Pyrazolyl-1-, Pyrazolyl-3-, 3,5-Dimethyl-pyrazolyl-1-, 1,5-Dimethyl-pyrazolyl-3-, Imidazolyl-1-, Imidazolyl-2-, Imidazolyl-4(5)-, 1-Methyl-imidazolyl-4-, 1-Benzyl-imidazolyl-4-, 5-Nitro-2-methyl-imidazolyl-1-, 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-imidazolyl-4(5)-, Benzo[d]imidazolyl-1-, 2-Benzyl-benzo[d]imidazolyl-1-, Benzo[d]imidazolyl-2-, Oxazolyl-4-, Oxazolyl-5-, Isoxazolyl-3-, 3-Methyl-isoxazolyl-5-, 5-Methyl-isoxazolyl-3-, 3,5-Dimethyl-isoxazolyl-4-, 4-Methyl-thiazolyl-5-, Benzo[d]oxazolyl-2-, Benzo[d]isoxazolyl-3-, Benzo[d]thiazolyl-2-, 5-Ethoxy-benzo[d]thiazolyl-2-, Benzo[d]isothiazolyl-3-, Benzo[d]pyrazolyl-1-, Benzo[d]pyrazolyl-3-, Pyridyl-2-, Pyridyl-3-, Pyridyl-4-, Pyridyl-3-N-oxid-, 6-Methyl-pyridyl-2-, 4-Nitro-pyridyl-2-, 4-Amino-pyridyl-2-, 4-Acetylamino-pyridyl-2-, 4-Carbamoylamino-pyridyl-2-, 4-N-Methyl-carbamoylamino-pyridyl-2-, 2-Chlor-pyridyl-3-, 2-Chlor-pyridyl-4-, 6-Chlor-pyridyl-2-, 6-Hydroxymethyl-pyridyl-2-, Indolyl-2-, Indolyl-3-, 5-Methoxy-indolyl-3-, 5-Methyl-indolyl-3-, 7-Methyl-indolyl-3-, 5-Brom-indolyl-3-, 5-Benzoyloxy-indolyl-3-, N-Methyl-indolyl-3-, Chinolyl-2-, Isochinolyl-1-, 2-Methyl-chinolyl-4-, 7-Methyl-chinolyl-2-, 4-Chlor-chinolyl-2-, 6,7-Dimethoxy-chinolyl-4-, 6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4- oder 6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4-N-oxid-Gruppe in Betracht.

Beispielsweise seien folgende Verbindungen genannt, die unter den Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung fallen:

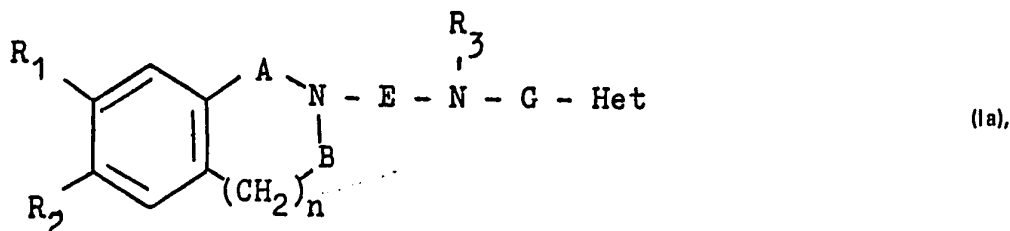
- 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(indolyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid
- 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-1-oxo-isindol
- 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-4)-propyl)-3-amino-propyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-4)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isindol
- 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(4-(thienyl-2)-butyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]furyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(indolyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(3-(indolyl-3)-propyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(4-(thienyl-2)-butyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid
- 2-[N-Methyl-N-(3-(indolyl-3)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid
- 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid
- 2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid
- 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid
- 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3)-propyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3-N-oxid)-propyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(indolyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isindol
- 2-[N-Methyl-N-(3-(indolyl-3)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isindol
- 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isindol
- 2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isindol
- 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-4)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-1-oxo-isindol
- 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isindol
- 2-[N-Methyl-N-(pyridyl-3)-methyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isindol
- 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isindol
- 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isindol
- 2-[N-Methyl-N-(pyridyl-3)-methyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-1-oxo-isindol
- 2-[N-Methyl-N-(pyridyl-3)-methyl)-3-amino-propyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(pyridyl-3)-methyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-phthalimid
- 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-4)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-phthalimid
- 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-phthalimid
- 2-[N-Methyl-N-(2-(pyridyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid
- 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid
- 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-4)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isindol
- 2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-thio-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(pyridyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-4)-propyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(pyridyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(2-methyl-pyridyl-6)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(pyridyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3)-propyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-4)-propyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(pyridyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(pyridyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3)-propyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-4)-propyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3-N-oxid)-propyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(pyridyl-3)-methyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- 2-[N-Methyl-N-(2-(pyridyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

— 196 —

[illegible]

[illegible]

2-[N-Methyl-N-(4-(thienyl-2)-butyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-1-thioxo-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(3-(thienyl-2)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-1-thioxo-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(4-(thienyl-2)-butyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-1-thioxo-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-1-thioxo-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-1-thioxo-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-methylenedioxy-1,3-dihydro-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(3-(thienyl-2)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-methylenedioxy-1,3-dihydro-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(4-(thienyl-2)-butyl)-3-amino-propyl]-5,6-methylenedioxy-1,3-dihydro-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-methylenedioxy-1,3-dihydro-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-methylenedioxy-1,3-dihydro-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-2)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(4-(thienyl-2)-butyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isoindol
 2-[N-Ethyl-N-(2-(thienyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol
 2-[N-(2-(Thienyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol
 2-[N-(2-(Thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(thienyl-2)-methyl)-3-amino-propyl]-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-2)-ethyl)-2-amino-ethyl]-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol
 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-2)-ethyl)-4-amino-butyl]-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol
 Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind jedoch die Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

n die Zahl 0 oder 1,

A eine Methylen- oder Carbonylgruppe oder auch, wenn B eine Methylengruppe darstellt, eine Thiocarbonylgruppe,

B eine Methylen- oder Carbonylgruppe

E eine n-Propylen-Gruppe,

G eine Methylen-, Äthylen-, n-Propylen-, n-Butylen- oder n-Pentylen-Gruppe,

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Methyl- oder Methoxygruppen oder R₁ und R₂ zusammen eine Methylenedioxygruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Allylgruppe und

Het eine Pyrrolyl-2-, Pyrrolyl-3-, N-Methyl-pyrrolyl-2-, N-Methyl-pyrrolyl-3-, Furyl-2-, Furyl-3-, Benzo[b]furyl-2-, Benzo[b]furyl-3-, 7-Methyl-benzo[b]furyl-3-, 6-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 5-Methoxy-3-phenyl-benzo[b]furyl-2-, Thienyl-2-, Thienyl-3-, 5-Methyl-thienyl-2-, 2,5-Dimethyl-thienyl-3-, 5-Brom-thienyl-2-, Benzo[b]thienyl-2-, Benzo[b]thienyl-3-, 6-Hydroxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, 5,6-Dimethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 2,5-Dimethyl-benzo[b]thienyl-3-, 5-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 6-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 6-Methylmercapto-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfinyl-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfonyl-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfonyloxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Ethoxycarbonylmethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Carboxymethoxybenzo[b]thienyl-3-, 6-Dimethylamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfonylamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Acetamino-benzo[b]thienyl-3-, Benzo[b]thienyl-4-, Pyrazolyl-1-, Pyrazolyl-3-, 1,5-Dimethyl-pyrazolyl-3-, 1-Methyl-imidazolyl-4-, 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-imidazolyl-4(5)-, Benzo[d]imidazolyl-1-, 2-Benzyl-benzo[d]imidazolyl-1-, Oxazolyl-4-, Oxazolyl-5-, Isoxazolyl-3-, 3-Methyl-isoxazolyl-5-, 4-Methyl-thiazolyl-5-, Pyridyl-2-, Pyridyl-3-, Pyridyl-4-, Pyridyl-3-N-oxid-, 4-Nitro-pyridyl-2-, 4-Amino-pyridyl-2-, 4-Acetyl-amino-pyridyl-2-, 4-Carbamoylamino-pyridyl-2-, 4-N-Methyl-carbamoylamino-pyridyl-2-, Indolyl-2-, Indolyl-3-, 5-Methoxy-indolyl-3-, N-Methyl-indolyl-3-, 6,7-Dimethoxy-chinolyl-4-, 6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4- oder 6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4-N-oxid-Gruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel Ia sind jedoch diejenigen, in denen

A, B, E, G und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

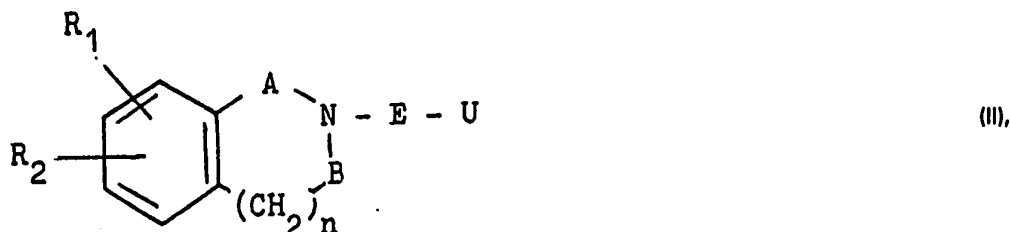
R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Methyl- oder Methoxygruppen oder R₁ und R₂ eine Methylenedioxygruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

Het eine Thienyl-, Furyl-, Pyridyl-, Pyridyl-3-N-oxid-, Benzo[b]furyl-2-, Benzo[b]furyl-3-, Benzo[b]thienyl-2-, Benzo[b]thienyl-3-, Indolyl-3- oder 6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4-gruppe darstellen, und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

V-G-Het

(III),

in denen

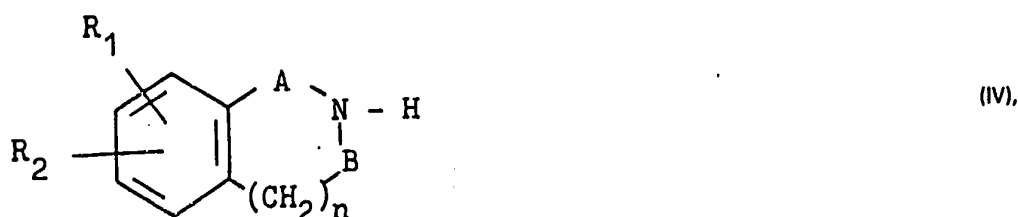
R_1 , R_2 , A, B, E, G, n und Het wie eingangs definiert sind, wobei jedoch A oder B keine Thiocarbonylgruppe darstellen kann, einer der Reste U oder V die R_3 -NH-Gruppe, wobei R_3' eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe darstellt oder die für R_3 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, und der andere der Reste U oder V eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, die Methansulfonyloxy-, Benzolsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Ethoxysulfonyloxygruppe, darstellt und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Als Schutzrest für eine Amino- oder Alkylaminogruppe kommt beispielsweise die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Aceton, Diethylether, Methylformamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formeln II oder III und gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z. B. eines Alkoholats wie Kalium-tert. butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kaliumcarbonat, eines Alkaliamids wie Natriumamid, eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid, einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, wobei die letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder eines Reaktionsbeschleunigers wie Kaliumjodid je nach der Reaktionsfähigkeit des nukleophil austauschbaren Restes zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C, z. B. bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder eines Überschusses des eingesetzten Amins der allgemeinen Formel II oder III durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_2 , A, B und n wie eingangs definiert sind, wobei jedoch A oder B keine Thiocarbonylgruppe darstellen kann, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E, G und Het wie eingangs definiert sind,

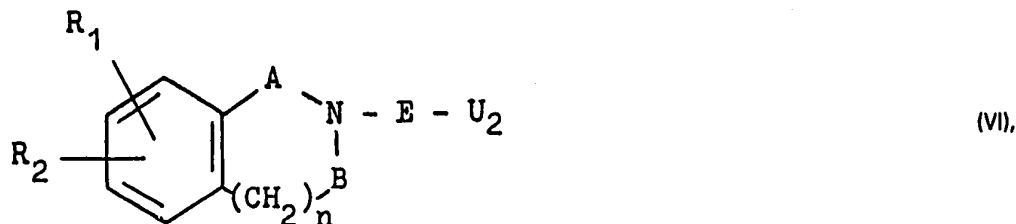
R_3' eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe darstellt oder die für R_3 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und Z_1 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Ethoxysulfonylgruppe, darstellt, und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Als Schutzrest für eine Amino- oder Alkylaminogruppe kommt beispielsweise die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylformamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z. B. eines Alkoholats wie Kaliumtert.butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kaliumcarbonat, eines Alkaliamids wie Natriumamid oder eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

c) Reduktive Aminierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in Gegenwart einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

R_1 , R_2 , A , B , E , G , Het und n wie eingangs definiert sind,

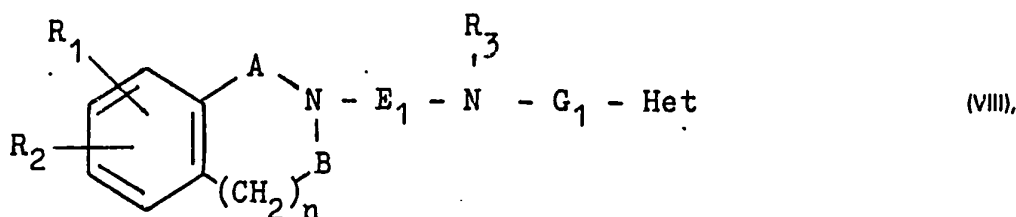
einer der Reste U_2 oder V_2 eine R_3 -NH-Gruppe, wobei R_3 wie eingangs definiert ist, und

der andere der Reste U_2 oder V_2 zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms des Restes G oder E , wobei E und G jeweils wie eingangs definiert sind, ein Sauerstoffatom bedeuten.

Die Reduktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Essigsäureethylester oder Ethanol/Essigsäureethylester mit einem Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid, Diboran, Natriumcyanborhydrid oder Boran/Dimethylsulfid, vorzugsweise jedoch mit Natriumborhydrid, oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar oder mit Hydrazin in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Bei der Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid, Diboran oder Boran/Dimethylsulfid, kann eine in den Resten A und/oder B vorhandene Carbonylfunktion zu einer Methylengruppe oder bei der katalytischen Hydrierung eine im Rest R_3 vorhandene Doppelbindung mitreduziert werden. Außerdem kann eine in den Resten A oder B vorhandene Thiocarbonylgruppe oder eine in dem Rest Het vorhandene Carbonylfunktion gleichzeitig mitreduziert werden.

d) Reduktion eines Säureamids der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_3 , A , B , Het und n wie eingangs definiert sind, einer der Reste E_1 oder G_1 die für E oder G eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist und

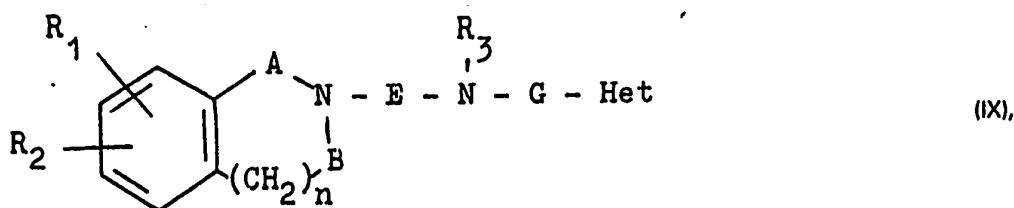
der andere der Reste E_1 oder G_1 ebenfalls die für E oder G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein muß.

Die Reduktion wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Diethylether oder Tetrahydrofuran mit einem geeigneten Reduktionsmittel, z. B. mit einem Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid, Diboran, Boran/Dimethylsulfid oder Natriumcyanborhydrid, vorzugsweise jedoch mit Diboran in Tetrahydrofuran, zwischen 0 und 40°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Bei der Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid, Diboran oder Boran/Dimethylsulfid, kann eine in den Resten A und/oder B vorhandene Carbonylfunktion zu einer Methylengruppe mitreduziert werden. Außerdem kann eine in den Resten A oder B vorhandene Thiocarbonylgruppe oder eine in dem Rest Het vorhandene Carbonylfunktion gleichzeitig mitreduziert werden.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A oder B eine Thiocarbonylgruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

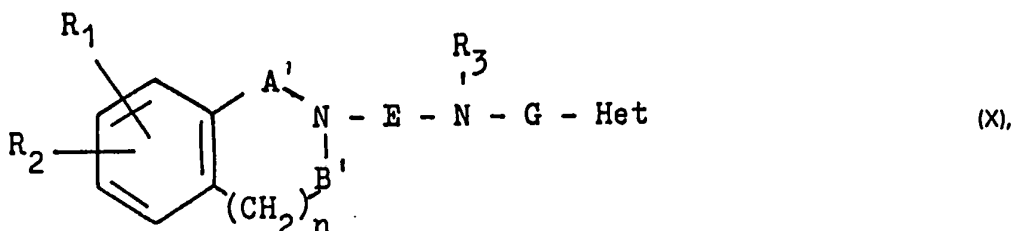


in der

R_1 bis R_3 , A, B, E, G, Het und n wie eingangs definiert sind, wobei jedoch einer der Reste A oder B eine Carbonylgruppe und der andere der Reste eine Methylengruppe darstellen muß, mit einem Schwefeleinführenden Mittel.

Die Umsetzung wird mit einem Schwefeleinführenden Mittel wie Phosphorpentasulfid oder 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphatan-2,4-disulfid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Toluol oder Xylol bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, z. B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A und B jeweils eine $-\text{CH}_2-$ Gruppe darstellen:
Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel

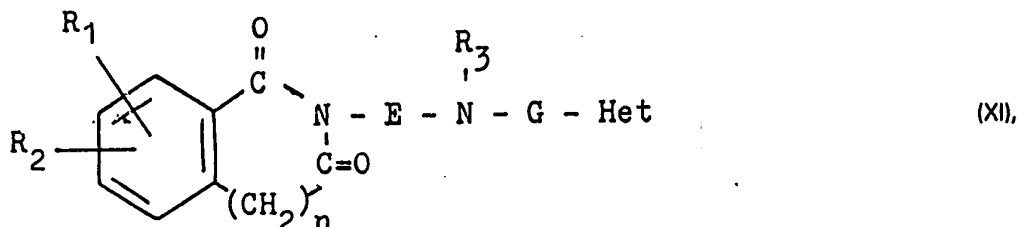


in der

R_1 bis R_3 , E, G, Het und n wie eingangs definiert sind, einer der Reste A' oder B' eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe und der andere der Reste A' oder B' eine Methylene-, Carbonyl- oder Thionylcarbonylgruppe darstellen.

Die Reduktion wird vorzugsweise mit einem Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diboran oder mit einem Komplex aus Boran und einem Thioäther, z. B. mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex, in einem geeigneten Lösungsmittel wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 25°C, durchgeführt. Außerdem kann eine in dem Rest Het vorhandene Carbonylfunktion gleichzeitig mitreduziert werden.

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe darstellt:
Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_3 , E, G, Het und n wie eingangs definiert sind.

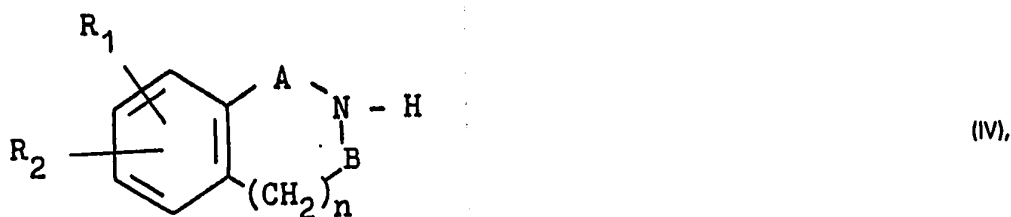
Die Reduktion wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Eisessig, Wasser, Äthanol oder Wasser/Eisessig zweckmäßigerweise mit naszierendem Wasserstoff, z. B. in Gegenwart von Zink/Eisessig, Zinn/Salzsäure oder Zinn(II)-chlorid/Salzsäure, oder mit katalytisch angeregtem Wasserstoff bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 125°C, durchgeführt. Hierbei kann eine im Rest R_3 vorhandene Doppelbindung oder eine im Rest Het enthaltene Nitrogruppe gleichzeitig mitreduziert werden.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich, falls diese ein chirales Zentrum besitzen, mittels üblicher Methoden in ihre Diastereomeren, beispielsweise durch Säulenchromatographie, und in ihre Enantiomeren auftrennen, beispielsweise durch Säulenchromatographie an einer chiralen Phase oder durch Kristallisation mit optisch aktiven Säuren, z. B. mit D- oder L-Monomethylweinsäure, D- oder L-Diacetylweinsäure, D- oder L-Weinsäure, D- oder L-Milchsäure oder D- oder L-Camphersäure.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich ferner in ihre Säureadditionssalze, insbesondere für ihre pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführen. Als Säuren kommen hierbei beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XI sind teilweise literaturbekannt bzw. man erhält diese nach an sich bekannten Verfahren.

So erhält man beispielsweise eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel

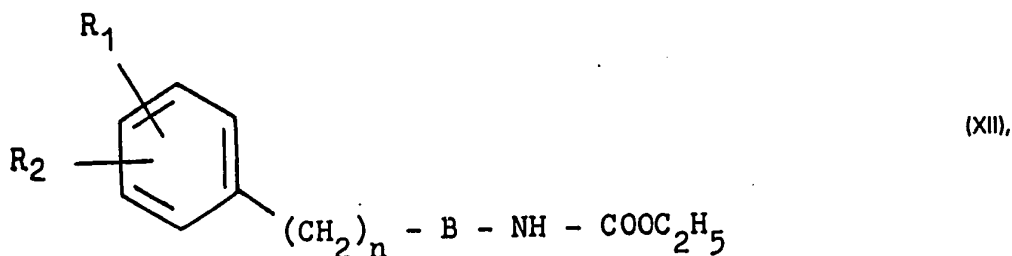


in der

R_1 , R_2 und n wie eingangs definiert sind,

A eine Carbonylgruppe und

B eine Methylengruppe darstellen, durch Cyclisierung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel



mit Polyphosphorsäure oder eine Verbindung der allgemeinen Formel IV, in der R_1 , R_2 und n wie eingangs definiert sind, A und B jeweils eine CO-Gruppe darstellen durch Cyclisierung eines entsprechenden Diamids. Eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel IV kann anschließend durch Reduktion in eine entsprechende Methylenverbindung übergeführt werden. Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II, VI und VIII-XI erhält man durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV mit einer entsprechenden Halogenverbindung oder einer entsprechenden Dihalogenverbindung und gegebenenfalls anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Amin. Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere neben einer milden blutdrucksenkenden Wirkung und einer positiv inotropen Wirkung eine Herzfrequenzsenkende Wirkung sowie eine Herabsetzung des O_2 -Bedarfs des Herzens.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinhydrochlorid,

B = 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol-dihydrochlorid und

C = 2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol-dihydrochlorid auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

Bestimmung der positiv inotropen und Herzfrequenzsenkenden Wirkung an isolierten Meerschweinchen-Vorhöfen:

Die Bestimmung der positiv inotropen Wirkung erfolgte als Wirkung auf die Kontraktilität isolierter Meerschweinchen-Vorhöfe. Hierzu wurden frisch entnommene Meerschweinchen-Herzvorhöfe in ein Organbad von 65 ml überführt, das mit Krebs-Henseleit-Lösung (1,8 mM Ca^{++}) von 37°C gefüllt war. Das Bad wurde mit Carbogen (95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxid) durchperlt. Die Vorhöfe wurden mit 1 Hz elektrisch gereizt; ihre Vordehnung betrug 10 mN. Die Kontraktionen wurden isometrisch auf einem Grass-Polygraphen registriert. Nach einer Äquilibrierungszeit von 60 Minuten wurden die zu prüfenden Substanzen so zugegeben, daß eine Endkonzentration von 10^{-5} M erreicht wurde.

Die Bestimmung der Wirkung auf die Herzfrequenz erfolgte an spontan schlagenden Meerschweinchen-Vorhöfen in ansonsten gleicher Versuchsanordnung wie oben beschrieben.

Die nachfolgende Tabelle enthält die Mittelwerte von jeweils zwei Messungen:

Substanz	Zunahme der Kontraktilkraft in %	Änderung der Herzfrequenz in %
A	+ 54	-21
B	+127	-17
C	+ 61	-41

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen zur Behandlung der Herzinsuffizienz und zur Prophylaxe und Therapie ischämischer Herzerkrankungen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise ein- bis zweimal täglich 0,2 bis 5 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,5 bis 2 mg/kg Körpergewicht. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen einarbeiten.

Ausführungsbeispiele

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-di-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid 0,85g (3,0 mMol) 2-(N-Methyl-3-amino-propyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, 0,60g (3,1 mMol) 2-(2-Brom-ethyl)-thiophen und 5ml Triethylamin werden in 10ml trockenem Dimethylformamid gelöst und 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in einem Gemisch aus 2 molarer Natronlauge und Methylenchlorid gelöst. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Adsorptionsmittel: Kieselgel, Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol) = 10/1 gereinigt. Aus einer Lösung in Methanol wird mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt, welches aus Aceton kristallisiert.

Ausbeute: 0,40g (31% der Theorie),

Schmelzpunkt: 150–151°C

Ber.:	C 59,35	H 6,88	N 6,59	Cl 8,34	S 7,54
Gef.:	59,40	6,73	6,29	8,11	7,59

R_F-Wert (Base): 0,42 (Kieselgel, Methylenchlorid in NH₃-Atmosphäre)

Beispiel 2

2-[N-Methyl-N-(2-(indolyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid 1,15g (3,5 mMol) 2-(3-Brom-propyl)-5,6-dimethoxy-phthalimid werden in 15ml absolutem Dimethylformamid unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach der Zugabe von 0,61g (3,5 mMol) 2-(2-Methylamino-ethyl)-indol und 15ml Triethylamin wird 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und in 8%iger Natronlauge und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wird dreimal mit je 10ml Wasser gewaschen, abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach der Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol als Elutionsmittel erhält man 0,9g eines gelben Öls.

Ausbeute: 0,90g (61% der Theorie),

Ber.:	C 68,39	H 6,46	N 9,97
Gef.:	68,28	6,50	9,91

R_F-Wert: 0,47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9/1)

Beispiel 3

2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isindol-hydrochlorid 1,5g (3,9 mMol) 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und 1,5g (23 mMol) Zinkpulver werden in 15ml Eisessig 1,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Man filtriert noch heiß vom Ungelösten ab und extrahiert den Rückstand zweimal mit je 8ml heißem Eisessig. Die gesammelten Essigsäurephasen werden im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 8%iger Natronlauge und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol als Eluens liefert 1,1g (75% der Theorie) eines gelben Öls. Es wird in wenig absolutem Methanol gelöst und mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 1,0g (62% der Theorie),

Schmelzpunkt: 211–212°C

Ber.:	C 58,45	H 6,62	N 6,82	Cl 8,63	S 7,80
Gef.:	58,68	6,80	7,00	8,84	7,59

R_F-Wert (Base): 0,55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9/1)

Beispiel 4

2-[N-Methyl-N-(3-pyridyl-4)-propyl]-3-amino-propyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydro-chlorid 1,3g (5 mMol) 2-(2-Formyl-ethyl)-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 0,75g (5 mMol) 4-(3-Methylamino-propyl)-pyridin werden in 50ml Ethanol in Gegenwart von 0,2g 10%igem Palladium auf Aktivkohle bei 70°C und 5 bar bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Aus einer Lösung in Aceton wird mit etherischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt, welches aus Aceton/Ether umkristallisiert wird.

Ausbeute: 1,7g (74% der Theorie),

Schmelzpunkt: 86–94°C

Ber.:	C 58,15	H 6,43	N 9,24	Cl 15,60
Gef.:	57,91	6,31	9,15	15,38

Die Reduktion kann auch mit Natriumborhydrid in Ethanol bei Raumtemperatur oder Siedetemperatur durchgeführt werden.

Beispiel 5

2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-4)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isindol-dihydrochlorid Ein Gemisch aus 2,0g (5,7 mMol) 2-[N-Methyl-N-(3-pyridyl-4)-propyl]-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-1-oxo-isindol und 0,43g (11,4 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 45ml absolutem Tetrahydrofuran wird eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 0,57 ml Wasser, 0,57 ml 10%iger Natronlauge und mit 1,71 ml Wasser zersetzt, abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird über 180g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II–III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 3%) gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit etherischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 1,85 g (80% der Theorie),

Schmelzpunkt: 239–241 °C

Ber.:	C 64,37	H 8,10	N 10,23	Cl 17,27
Gef.:	64,20	8,37	10,07	17,36

Beispiel 6

2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

a) 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinoly-4)-acetyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-semihydrat

Zu einer Lösung von 4,9 g (17 mMol) 6,7-Dimethoxy-isochinoly-4-essigsäure in 100 ml Dimethylformamid werden 3,2 g (20 mMol) N,N'-Carbonyl-dimidazol gegeben. Nach etwa 30 Minuten werden 4,8 g (17 mMol) 2-(3-Methylamino-propyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin zugefügt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der verbliebene Rückstand in einem Gemisch aus 2 molarer Natronlauge und Methylenchlorid gelöst. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 5,3 g (63% der Theorie),

Schmelzpunkt: 80–85 °C

Ber.:	C 65,10	H 6,63	N 8,13
Gef.:	64,90	6,63	8,15

b) 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Zu einer Lösung von 4,1 g (8 mMol) 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinoly-4)-acetyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-semihydrat in 250 ml Tetrahydrofuran werden 12 ml 1 molarer Boran-Tetrahydrofuran-Komplex in Tetrahydrofuran zugegeben und unter Rühren bei Raumtemperatur 1,5 ml (12 mMol) Bortrifluorid-diethyl-etherat-Komplex zugetropft. Nach 3 Stunden Reaktionszeit wird tropfenweise mit 15 ml 6 molarer Salzsäure versetzt, 0,5 Stunden am Rückfluß erhitzt und danach das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der verbliebene wäßrige Teil wird mit 2 molarer Natronlauge alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über eine Kieselgelsäule (0,063–0,2 mm) mit Methylenchlorid und anschließend steigenden Anteilen von Ethanol (bis 5%) gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit etherischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt, welches aus Aceton umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0,45 g (10% der Theorie),

Schmelzpunkt: 158–169 °C

Ber.:	C 59,36	H 6,58	N 7,42	Cl 12,52
Gef.:	59,20	6,60	7,27	12,22

Die Reduktion kann auch mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether oder Tetrahydrofuran bei Rückflußtemperatur durchgeführt werden.

Beispiel 7

2-[N-Methyl-N-(4-(thienyl-2)-butyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus 2-(N-Methyl-3-amino-propyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(4-Brom-butyl)-thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 64% der Theorie,

Schmelzpunkt: 115–120 °C

Ber.:	C 60,98	H 7,34	N 6,18	Cl 7,83	S 7,08
Gef.:	60,70	7,44	5,96	8,15	7,03

R_F-Wert: 0,29 (Kieselgel, Methylenchlorid in NH₃-Atmosphäre)

Beispiel 8

2-[N-Methyl-N-(2-benzo[b]furyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus 2-(N-Methyl-3-amino-propyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Chlor-ethyl)-benzo[b]furan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 24% der Theorie,

Schmelzpunkt: 180–184 °C

Ber.:	C 65,42	H 6,81	N 6,10	Cl 7,72
Gef.:	65,40	6,80	5,92	7,98

Beispiel 9

2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus 2-(N-Methyl-3-amino-propyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- und 3-(2-Methylsulfonyl-oxy-ethyl)-benzo[b]thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 38% der Theorie,

Ber.:	C 63,21	H 6,58	N 5,90	Cl 7,46	S 6,75
Gef.:	63,10	6,47	5,86	7,55	6,88

R_F-Wert: 0,37 (Kieselgel, Methylenchlorid in NH₃-Atmosphäre)

Beispiel 10

2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus 2-(N-Methyl-3-amino-propyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(2-Brom-ethyl)-thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 34% der Theorie,

Ber.:	C 59,35	H 6,88	N 6,59	Cl 8,34	S 7,54
Gef.:	59,47	6,77	6,57	8,59	7,37

R_F-Wert: 0,34 (Kieselgel, Methylenchlorid in NH₃-Atmosphäre)

Beispiel 11

2-[N-Methyl-N-(2-(Indolyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus 2-(N-Methyl-3-amino-propyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(2-Chlor-ethyl)-indol analog Beispiel 1.

Ausbeute: 32% der Theorie,

Ber.:	C 65,56	H 7,04	N 9,17	Cl 7,74
Gef.:	65,38	6,93	9,01	7,97

R_F-Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10/1 in NH₃-Atmosphäre)

Beispiel 12

2-[N-Methyl-N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus 2-(N-Methyl-3-amino-propyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(3-Methylsulfonyloxy-propyl)-indol analog Beispiel 1.

Ausbeute: 38% der Theorie,

Ber.:	C 66,16	H 7,26	N 8,90	Cl 7,51
Gef.:	65,98	7,56	8,85	7,54

R_F-Wert: 0,34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10/1 in NH₃-Atmosphäre)

Beispiel 13

2-[N-Methyl-N-(4-(thienyl-2)-butyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid
Hergestellt aus 2-(3-Methylamino-propyl)-5,6-dimethoxy-phthalimid und 2-(4-Brom-butyl)-thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 80% der Theorie,

Ber.:	C 63,44	H 6,78	N 6,73	S 7,70
Gef.:	63,50	6,71	6,75	7,90

R_F-Wert: 0,57 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9/1)

Beispiel 14

2-[N-Methyl-N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid
Hergestellt aus 2-(3-Methylamino-propyl)-5,6-dimethoxy-phthalimid und 3-(3-Methylsulfonyloxy-propyl)-indol analog Beispiel 1.

Ausbeute: 51% der Theorie,

Ber.:	C 68,95	H 6,71	N 9,65
Gef.:	69,20	6,78	9,60

R_F-Wert: 0,36 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9/1)

Beispiel 15

2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid
Hergestellt aus 2-(3-Methylamino-propyl)-5,6-dimethoxy-phthalimid und 3-(2-Brom-ethyl)-thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 73% der Theorie,

Ber.:	C 61,84	H 6,23	N 7,21	S 8,25
Gef.:	61,64	6,28	7,19	8,09

R_F-Wert: 0,48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9/1)

Beispiel 16

2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid
Hergestellt aus 2-(3-Methylamino-propyl)-5,6-dimethoxy-phthalimid und 3-(2-Methylsulfonyloxy-ethyl)-benzo[b]thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 41% der Theorie,

Ber.:	C 65,73	H 5,98	N 6,39	S 7,31
Gef.:	65,78	5,80	6,19	7,42

R_F-Wert: 0,61 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9/1)

Beispiel 17

2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid
Hergestellt aus 2-(3-Methylamino-propyl)-5,6-dimethoxy-phthalimid und 3-(2-Brom-ethyl)-thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 44% der Theorie,

Ber.:	C 61,84	H 6,23	N 7,21	S 8,25
Gef.:	61,59	6,20	7,02	8,42

R_F-Wert: 0,24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9/1)

Beispiel 18

2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3)-propyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochloridmonohydrat

Hergestellt aus 2-(3-Methylamino-propyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(3-Chlor-propyl)-pyridin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 31% der Theorie,

Ber.:	C 56,55	H 7,22	N 8,60	Cl 14,51
Gef.:	56,53	7,49	8,45	14,71

R_F-Wert: 0,20 (Kieselgel, Essigester/Ethanol/Ammoniak = 80/40/2)

Beispiel 19

2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3-N-oxid)-propyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-(3-Methylamino-propyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(3-Chlor-propyl)-pyridin-N-oxid analog analog Beispiel 1.

Ausbeute: 33% der Theorie,

Ber.:	C 57,02	H 6,45	N 8,67	Cl 14,63
Gef.:	57,07	6,23	8,44	14,57

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50/45/5)

Beispiel 20

2-[N-Methyl-N-(2-(indolyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[N-Methyl-N-(2-(indolyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 25% der Theorie,

Ber.:	C 64,93	H 6,81	N 9,47	Cl 17,99
Gef.:	64,80	6,81	9,41	8,03

R_F-Wert: 0,29 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9/1)

Beispiel 21

2-[N-Methyl-N-(3-(indolyl-3)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[N-Methyl-N-(3-(indolyl-3)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 24% der Theorie,

Ber.:	C 65,56	H 7,04	N 9,18	S 7,74
Gef.:	65,41	7,24	8,86	7,91

R_F-Wert: 0,36 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 6/4)

Beispiel 22

2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 70% der Theorie,

Schmelzpunkt: 187–188°C

Ber.:	C 53,69	H 6,31	N 6,30	Cl 15,85	S 7,16
Gef.:	53,54	6,49	6,48	15,78	7,17

R_F-Wert: 0,43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9/1)

Beispiel 23

2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 63% der Theorie,

Ber.:	C 57,94	H 6,08	N 5,63	Cl 14,25	S 6,44
Gef.:	57,19	6,25	5,82	14,32	6,26

R_F-Wert: 0,43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9/1)

Beispiel 24

2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-4)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol

Hergestellt aus 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-4)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-phthalimid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 80% der Theorie,

Schmelzpunkt: 82–84°C

Ber.:	C 75,17	H 8,32	N 11,95
Gef.:	74,98	8,39	11,76

Beispiel 25

2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 60% der Theorie,

Schmelzpunkt: 180–182°C

Ber.:	C 62,91	H 7,20	N 10,00	Cl 8,44
Gef.:	62,75	7,09	9,85	8,14

Beispiel 26

2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3)-methyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isolindol-dihydrochlorid
 Hergestellt aus 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3)-methyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 72% der Theorie,

Ber.: C 56,07 H 6,35 N 9,81 Cl 16,55

Gef.: 56,16 6,38 9,85 16,44

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90/10/1)

Beispiel 27

2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isolindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 90% der Theorie,

Schmelzpunkt: 202–204°C

Ber.: C 62,84 H 6,64 N 8,14 Cl 6,87

Gef.: 62,61 6,78 7,95 6,59

R_F-Wert: 0,50 (Kieselgel, Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50/45/5)

Beispiel 28

2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-1-oxo-isolindol-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-phthalimid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 81% der Theorie,

Schmelzpunkt: 227–229°C

Ber.: C 60,22 H 6,92 N 7,80 Cl 13,16

Gef.: 60,40 7,03 8,05 13,08

Beispiel 29

2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3)-methyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-1-oxo-isolindol

Hergestellt aus 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3)-methyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-phthalimid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 73% der Theorie,

Schmelzpunkt: 93–95°C

Ber.: C 74,27 H 7,79 N 12,99

Gef.: 74,27 7,73 12,92

Beispiel 30

2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3)-methyl)-3-amino-propyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Formyl-ethyl)-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(Methylamino-methyl)-pyridin analog Beispiel 4.

Ausbeute: 83% der Theorie,

Schmelzpunkt: 203–205°C

Ber.: C 61,61 H 6,20 N 10,79 Cl 9,09

Gef.: 61,72 6,18 10,62 8,96

Beispiel 31

2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-3)-methyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-phthalimid

Hergestellt aus 2-(2-Formyl-ethyl)-5,6-dimethyl-phthalimid und 3-(Methylamino-methyl)-pyridin analog Beispiel 4.

Ausbeute: 80% der Theorie,

Schmelzpunkt: 71–72°C

Ber.: C 71,19 H 6,87 N 12,45

Gef.: 70,98 6,77 12,32

Beispiel 32

2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-4)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-phthalimid-dihydrochlorid-semihydrat

Hergestellt aus 2-(2-Formyl-ethyl)-5,6-dimethyl-phthalimid und 4-(3-Methylamino-propyl)-pyridin analog Beispiel 4.

Ausbeute: 68% der Theorie,

Ber.: C 59,05 H 6,76 N 9,39 Cl 15,84

Gef.: 58,95 6,46 9,11 15,64

R_F-Wert: 0,60 (Kieselgel, Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90/10/1)

Beispiel 33

2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethyl-phthalimid

Hergestellt aus 2-(2-Formyl-ethyl)-5,6-dimethyl-phthalimid und 4-(2-Methylamino-ethyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin analog Beispiel 4.

Ausbeute: 76% der Theorie,

Schmelzpunkt: 122–124°C

Ber.:	C 70,26	H 6,77	N 9,10
Gef.:	70,43	6,85	8,98

Beispiel 34**2-[N-Methyl-N-(2-(pyridyl-2)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid**

Hergestellt aus 2-(2-Formyl-ethyl)-5,6-dimethoxy-phthalimid und 2-(2-Methylamino-ethyl)-pyridin analog Beispiel 4.

Ausbeute: 63% der Theorie,

Schmelzpunkt: 120-122°C

Ber.:	C 65,78	H 6,58	N 10,96
Gef.:	65,90	6,55	11,11

Beispiel 35**2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid-semihydrat**

Hergestellt aus 2-(2-Formyl-ethyl)-5,6-dimethoxy-phthalimid und 4-(2-Methylamino-ethyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin analog Beispiel 4.

Ausbeute: 75% der Theorie,

Schmelzpunkt: 158-160°C

Ber.:	C 64,52	H 6,42	N 8,36
Gef.:	64,44	6,46	8,44

Beispiel 36**2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-semihydrat**

Hergestellt aus 2-(2-Formyl-ethyl)-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 4-(2-Methylamino-ethyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin analog Beispiel 4.

Ausbeute: 77% der Theorie,

Ber.:	C 57,96	H 6,12	N 7,51	Cl 12,67
Gef.:	57,85	6,06	7,34	12,82

R_F-Wert: 0,25 (Kieselgel, Essigester/Ethanol/Ammoniak = 80/40/2)**Beispiel 37****2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-trihydrochlorid-dihydrat**

Hergestellt aus 2-[N-Methyl-N-(2-(6,7-dimethoxy-isochinolin-4)-ethyl-3-amino-propyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin analog Beispiel 5.

Ausbeute: 83% der Theorie,

Ber.:	C 53,24	H 6,62	N 6,90	Cl 17,46
Gef.:	53,06	6,66	6,91	17,53

R_F-Wert: 0,15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 4/1)**Beispiel 38****2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-4)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol-dihydrochlorid-monohydrat**

Hergestellt aus 2-[N-Methyl-N-(3-(pyridyl-4)-propyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol analog Beispiel 5.

Ausbeute: 55% der Theorie,

Schmelzpunkt: 248-250°C

Ber.:	C 57,38	H 7,66	N 9,12	Cl 15,40
Gef.:	57,28	7,52	9,02	15,50

Beispiel 39**2-[N-Methyl-N-(4-(thienyl-2)-butyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol-hydrochlorid**

Hergestellt aus 2-[N-Methyl-N-(4-(thienyl-2)-butyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 30% der Theorie,

Schmelzpunkt: 171-172°C (Zers.)

Ber.:	C 60,19	H 7,12	N 6,38	Cl 8,08	S 7,30
Gef.:	59,92	7,21	6,44	8,29	7,41

Beispiel 40**2-[N-Methyl-N-(4-(thienyl-2)-butyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid**

0,83 g (4,0 mMol) 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und unter Rühren mit 0,49 g (4,4 mMol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion fällt das Kaliumsalz aus. Man kühlt auf 0°C ab, fügt 1,3 g (4,4 mMol) N-Methyl-N-(4-(thienyl-2)-butyl)-3-amino-1-brom-propan zu und läßt bei 0°C 4 Stunden reagieren. Nach Zersetzen mit Eiswasser wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und über eine Kieselgelsäule gereinigt. Die so erhaltene freie Base wird in Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0,83 g (35% der Theorie),

Schmelzpunkt: 116-119°C (Zers.)

Ber.:	C 60,98	H 7,34	N 6,18	Cl 7,83	S 7,08
Gef.:	61,15	7,38	6,08	8,68	6,97

Beispiel 41

2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoindolin 1,7 g (3,9 mmol) 2-[N-Methyl-N-(2-(benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoindolin und 0,57 g (2,0 mmol) 2,4-Bis-(methylthio)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid werden in 15 ml Toluol suspendiert und zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingedunstet und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid und steigenden Anteilen von Methanol gereinigt.

Ausbeute: 0,99 g (56% der Theorie).

Ber.: C 66,06 H 3,65 N 6,16 S 14,08

Gef.: 65,85 6,58 6,28 14,26

R_f-Wert: 0,49 (Kieselgel, Methylenchlorid).

Beispiel I

Tabletten zu 25 mg 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol-hydrochlorid

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	25,0 mg
Maisstärke	57,0 mg
Milchzucker	48,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	135,0 mg

Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Mischung wird durch ein Sieb mit 1,5 mm Maschenweite gedrückt und bei etwa 45°C getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit 1,0 mm Maschenweite geschlagen und mit Magnesiumstearat vermischt. Die fertige Mischung preßt man auf einer Tablettenpresse mit Stempeln von 7 mm Durchmesser, die mit einer Teilerbe versehen sind, zu Tabletten.

Tablettengewicht: 135 mg

Beispiel II

Dragées zu 20 mg 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol-hydrochlorid

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	20,0 mg
Maisstärke	41,5 mg
Milchzucker	30,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	95,0 mg

Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm Maschenweite, trocknet bei etwa 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

Dragéegewicht: 145 mg

Beispiel III

Ampullen zu 50 mg 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol-hydrochlorid

1 Ampulle enthält:

Wirksubstanz	50,0 mg
Sorbit	30,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2,0 ml

Herstellungsverfahren

In einem geeigneten Ansatzgefäß wird der Wirkstoff in Wasser für Injektionszwecke gelöst und die Lösung mit Sorbit isotonisch gestellt.

Nach Filtration über einem Membranfilter wird die Lösung unter N₂-Begasung in gereinigte und sterilisierte Ampullen abgefüllt und 20 Minuten im strömenden Wasserdampf autoklaviert.

Beispiel IV

Suppositorien zu 30 mg 2-[N-Methyl-N-(2-thienyl-3)-ethyl]-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isolindol-hydrochlorid

1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz	0,030 g
Hartfett (z. B. Witepsol H19 und W45)	1,670 g
	1,700 g

Herstellungsverfahren:

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 35°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Beispiel V

Tropfenlösung mit 20 mg 2-[N-Methyl-N-(2-(thienyl-3)-ethyl)-3-amino-propyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isolindol-hydrochlorid

100 ml Lösungen enthalten:

Wirksubstanz	0,4 g
Hydroxyäthylcellulose	0,15 g
Weinsäure	0,1 g
Sorbitlösung 70 % Trockensubstanz	30,0 g
Glycerin	10,0 g
Benzoesäure	0,15 g
Dest. Wasser ad	100 ml

Herstellungsverfahren:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyäthylcellulose, Benzoesäure und Weinsäure gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und hierbei das Glycerin und die Sorbitlösung unter Rühren zugegeben. Bei Raumtemperatur wird der Wirkstoff zugegeben und bis zur völligen Auflösung gerührt. Anschließend wird zur Entlüftung des Saftes unter Rühren evakuiert.