



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 668 973 A5

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

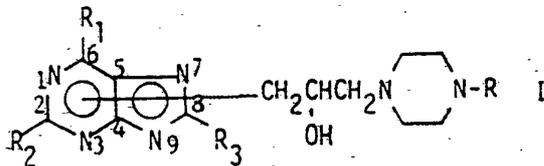
⑤① Int. Cl. 4: C 07 D 473/32
C 07 D 473/28
C 07 D 473/40
A 61 K 31/52

⑫ PATENTSCHRIFT A5

<p>⑳ Gesuchsnummer: 460/87</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 09.02.1987</p> <p>⑳ Priorität(en): 14.02.1986 DE 3604743 17.04.1986 DE 3612953</p> <p>㉔ Patent erteilt: 15.02.1989</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.02.1989</p>	<p>㉗ Inhaber: Sandoz AG, Basel</p> <p>㉚ Erfinder: Ott, Hans, Dr., Pfeffingen</p>
--	--

⑤④ Purin-Derivate, ihre Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel.

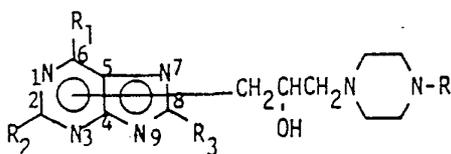
⑤⑦ Die Verbindungen der Formel I,



worin R, R₁ bis R₃ im Anspruch 1 definiert sind in freier Form oder in Salzform weisen eine kardiotope und antiarrhythmische Wirkung auf. Sie können als Heilmittel verwendet werden. Man erhält sie durch Umsetzung eines Purins mit einem entsprechenden 2,3-Epoxypropylpiperazin.

PATENTANSPRÜCHE

1. Die Verbindung der Formel I,



und ihre Tautomere worin

R Diphenylalkyl mit 13 bis 17 Kohlenstoffatomen oder in einem oder beiden der Phenylringe durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes Diphenylalkyl mit 13 bis 17 Kohlenstoffatomen bedeutet.

R₁ für Wasserstoff, Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35, Amino, Alkylamino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit unabhängig voneinander 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylresten, 1-Piperidino, Alkanoylamino mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Sulfhydryl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzoylamino oder Pyridinylcarbonylamino steht,

R₂ Wasserstoff, Hydroxy, Amino oder Alkanoylamino mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet und

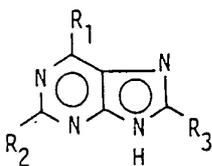
R₃ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Amino oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

2. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 in optisch aktiver Form wobei die optische Aktivität durch das Kohlenstoffatom der Seitenkette bestimmt wird das die Hydroxylgruppe trägt.

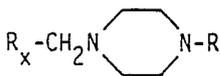
3. Eine Verbindung gemäss den Ansprüchen 1 und 2 ist das (-)-(S)-6-Methylamino- α -[(4-diphenylmethyl-1-piperazinyl)methyl]-9H-purin-9-ethanol in freier Form oder in Salzform.

4. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 in freier Form oder in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze als Arzneimittel.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II,



worin R₁ bis R₃ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der Formel III,



worin R die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt

und R_x für die Gruppe $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-}$ steht, die bei der Umsetzung mit einem Purin der Formel II eine 1-Hydroxy-ethylgruppe ergibt, umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen in freier Form oder in Salzform gewinnt.

6. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie die im Anspruch 1 definierten Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze enthalten.

2

7. Verwendung der im Anspruch 1 definierten Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln mit Wirkung gegen Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen.

5

BESCHREIBUNG

I Die Erfindung betrifft Purin-Derivate, deren tautomere Formen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung gemäss den Ansprüchen 1 bis 7.

10 Die Verbindungen der Formel I werden nachfolgend auch als Verbindungen gemäss der Erfindung bezeichnet.

Wie aus der Formel I ersichtlich, ist die Seitenkette an ein Stickstoffatom des Puringerüsts gebunden.

Die Seitenkette ist vorzugsweise an die 3-, 7- oder 9-Stellung des Puringerüsts gebunden, insbesondere an die 3- oder 9-Stellung.

Der Alkylteil von Diphenylalkyl enthält vorzugsweise 1, 2 oder 4 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 oder 4 Kohlenstoffatome. Die Phenylringe des Diphenylalkyl-Restes

20 sind vorzugsweise unsubstituiert. Sind sie jeweils substituiert, so sind sie vorzugsweise monosubstituiert, insbesondere in meta- oder para-, insbesondere in para-Stellung. Sind sie jeweils disubstituiert, so sind die vorzugsweise in meta- und para-Stellung substituiert. Sind sie substituiert, so sind sie

25 vorzugsweise durch Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere durch Halogen substituiert, vorzugsweise sind die Substituenten identisch.

Alkyl und/oder Alkoxy und/oder Alkylthio und/oder der

30 Alkylteil von Alkylamino oder Dialkylamino enthalten vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 Kohlenstoffatom(e). Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 bedeutet Fluor, Chlor oder Brom. Die Alkylteile von Dialkylamino sind vorzugsweise identisch.

35 R bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes Diphenylmethyl, R₁ steht vorzugsweise für Wasserstoff, Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35, Amino, Benzoylamino, Acetylamino, Piperidino, Alkylamino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit unabhängig voneinander 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere für Amino.

R₂ bedeutet vorzugsweise Wasserstoff.

40 R₃ steht vorzugsweise für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 wie Chlor oder Brom, insbesondere für Wasserstoff.

Man gelangt zu den erfindungsgemässen Verbindungen nach dem im Anspruch 5 definierten Verfahren.

II Das erfindungsgemässe Verfahren kann unter Verwendung von für die Herstellung analoger Verbindungen bekannten Bedingungen erfolgen, wie sie in den nachfolgenden Beispielen im einzelnen dargestellt sind.

Die Wahl der am besten geeigneten Variante sollte selbstverständlich unter Berücksichtigung der Reaktivität der vorhandenen Substituenten erfolgen, nötigenfalls unter temporärem Schutz einer allfällig empfindlichen Gruppe und

55 nachträglicher Schutzgruppenabspaltung bzw. Schutzgruppenumwandlung. So kann z.B. eine Aminogruppe am Purinring durch Diazotierung und darauffolgende Verkochung in die Hydroxygruppe umgewandelt werden; eine Aminogruppe in 6-Stellung am Purinring kann auch z.B. durch Umsetzung mit einem Alkanoyl-, Benzoyl- oder Pyridinylcarbonylchlorid in eine Alkanoylamino-, Benzoylamino- oder Pyridinylcarbonylamino-Gruppe umgewandelt werden.

Die erfindungsgemässe Umsetzung gemäss Anspruch 5 kann in mehr als einem Arbeitsgang durchgeführt werden.

Die Umsetzung erfolgt zweckmässigerweise in Anwesenheit eines Lösungsmittels. Als Lösungsmittel verwendet man

vorzugsweise Methanol, Ethanol oder einen geeigneten Ether, wie z.B. Dioxan. Geeignete Temperaturen betragen von etwa 20 bis etwa 150 °C, zweckmässigerweise arbeitet man bei Rückflusstemperatur. Man verfährt vorzugsweise unter alkalischen Bedingungen, d.i. in Anwesenheit von Natronlauge.

Aus dem Reaktionsgemisch können die erfindungsgemässen Verbindungen nach bekannten Methoden isoliert und gereinigt werden, z.B. durch Chromatographie.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können in freier Form, d.h. normalerweise als Base, oder in Salzform vorliegen. Aus den Verbindungen in freier Form lassen sich in bekannter Weise Salze, z.B. Säureadditionssalze, z.B. mit Chlorwasserstoff-, Malon-, Malein- oder Fumarsäure gewinnen und umgekehrt.

In den erfindungsgemässen Verbindungen ist die Propäno-Seitenkette chiral. Die Verbindungen können daher in Form von Racematen oder in Form der entsprechenden Enantiomeren auftreten. Falls ein weiteres Chiralitätszentrum besteht, können die Verbindungen in Form von Stereoisomerenmischungen oder den entsprechenden reinen Stereoisomeren erhalten werden. Falls sie in optisch aktiver Form auftreten, sind diejenigen optisch aktiven Formen bevorzugt, in denen die S-Konfiguration am asymmetrisch substituierten Kohlenstoffatom der Seitenkette, das die Hydroxylgruppe trägt, vorliegt. Die einzelnen Enantiomeren bzw. Diastereoisomeren der erfindungsgemässen Verbindungen können auf an sich bekannte Weise erhalten werden, z.B. durch Verwendung der entsprechenden Enantiomeren bzw. Racematen der Ausgangsverbindungen oder durch fraktionierte Kristallisation von Salzen einzelner, gegebenenfalls diastereoisomerer Racemate mit optisch aktiven Säuren.

Soweit die Herstellung der benötigten Ausgangsmaterialien nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren herstellbar.

In den nachfolgenden Beispielen erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden, ohne Korrekturen.

Beispiele 1 bis 3

6-Amino- α -[(4-diphenylmethyl-1-piperazinyl)methyl]-3H-purin-3-ethanol (Beispiel 1)

6-Amino- α -[(4-diphenylmethyl-1-piperazinyl)methyl]-9H-purin-9-ethanol (Beispiel 2) und

6-Amino- α -[(4-diphenylmethyl-1-piperazinyl)methyl]-7H-purin-7-ethanol (Beispiel 3)

13,5 g Adenin und 30,8 g 1-Diphenylmethyl-4-(2,3-epoxypropyl)piperazin werden in 100 ml 1N Natronlauge und 100 ml Dioxan 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird mit 100 ml Wasser verdünnt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne im Vakuum verdampft. Das rohe Reaktionsgemisch wird über eine Säule mit der 10-fachen Menge Silicagel unter Verwendung von Methylenchlorid/5% gesättigtem methanolischem Ammoniak als Eluiermittel chromatographiert. Als erstes Produkt wird 6-Amino- α -[(4-diphenylmethyl-1-piperazinyl)methyl]-9H-purin-9-ethanol eluiert (Schaum) (= Beispiel 2). Das zweite eluierte Produkt ist das 6-Amino- α -[(4-diphenylmethyl-1-piperazinyl)methyl]-3H-purin-3-ethanol (Smp. aus Methanol/Methylenchlorid: 239–240 °C) (= Beispiel 1). Als drittes Produkt fällt 6-Amino- α -[(4-diphenylmethyl-1-piperazinyl)methyl]-7H-purin-7-ethanol an (Smp.: 220–222 °C (aus Methanol)) (= Beispiel 3).

Das als Ausgangsprodukt verwendete Epoxyd erhält man wie folgt:

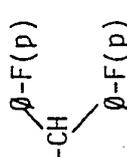
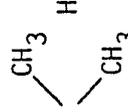
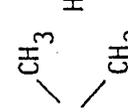
100 g 1-Diphenylmethylpiperazin und 250 ml Epichlorhydrin werden in 250 ml Methylenchlorid gelöst und mit 26 g Tetrabutylammoniumbromid in 120 ml 50%iger Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch (2 Phasen) wird bei Raumtemperatur 15 Stunden gerührt. Nun wird das Methylenchlorid im Vakuum entfernt, das Reaktionsgemisch mit Ether versetzt und die organische Phase mehrmals mit Wasser extrahiert. Aus der organischen Phase erhält man das 1-Diphenylmethyl-4-(2,3-epoxypropyl)-piperazin (Smp.: 101–102 °C).

Analog zu Beispiel 1 erhält man (falls nicht anders angegeben, ausgehend von den entsprechenden Verbindungen der Formel II, durch Umsetzung mit entsprechenden Verbindungen der Formel III, in denen R_x für $\text{CH}_2-\text{CH}-$ steht)

folgende Verbindungen der Formel I:

Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R	Stellung der Seiten- kette am Purinring	Konfigu- ration *	Smp. und ggfs. optische Drehung
4 2)	-NHCH ₃	H	H	Diphenylmethyl	9	rac.	b 97-98°
5 2)	-NHCH ₃	H	H	Diphenylmethyl	3	rac.	b 196-197°
6 3)	-N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	Diphenylmethyl	9	rac.	b Schaum
7 3)	-N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	Diphenylmethyl	3	rac.	b Schaum
8 4)	-N 	H	H	Diphenylmethyl	9	rac.	b Schaum
9 4)	-N 	H	H	Diphenylmethyl	3	rac.	b 141-142°
10 5)	-OH	H	H	Diphenylmethyl	9	rac.	b 196-197°
11 1)	-OCH ₃	H	H	Diphenylmethyl	9	rac.	b 134-136°
12 1)	-OCH ₃	H	H	Diphenylmethyl	7	rac.	b 114-115°
13 6)	-NHCOCH ₃	H	H	Diphenylmethyl	9	rac.	b 135-136°
14 7)	-NH ₂	H	H	Diphenylmethyl	9	(R)	tch 228-230° [α] _D ²⁰ = + 7° (c = 1 in H ₂ O)

Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R	Stellung der Seitenkette am Purinring	Konfiguration *	Smp. und ggfs. optische Drehung
15 8)	-NH ₂	H	H	Diphenylmethyl	9	(S)	tch 220° [α] _D ²⁰ = - 6,8° (c = 1 in H ₂ O)
16 6)	-NHCO- 	H	H	Diphenylmethyl	9	rac.	b 198-199°
17	-NH ₂	H	H	Diphenylmethyl	7	(S)	b 150-151° [α] _D ²⁰ = + 30,8° (c = 1 in Methanol)
18	-NH ₂	H	H	Diphenylmethyl	3	(S)	zfu 181-185° [α] _D ²⁰ = + 26,6° (c = 0,5 in Methanol)
19	-NH ₂	H	H	Diphenylmethyl	3	(R)	zfu 185° [α] _D ²⁰ = - 27,6° (c = 0,5 in Methanol)
20 2)	-NHCH ₃	H	H	Diphenylmethyl	9	(S)	bmo 127-128° [α] _D ²⁰ = - 2,9° (c = 2 in Methanol)

Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R	Stellung der Seitenkette am Purinring	Konfiguration *	Smp. und ggfs. optische Drehung
21 2)	-NHCH ₃	H	H	Diphenylmethyl	9	(R)	zfu 175-177° [α] _D ²⁰ = + 1,4° (c = 0,5 in Methanol)
22	-NH ₂	H	H	-(CH ₂) ₃ -CH 	9	rac.	zfu 180-183°
23 9)	-NH-CH 	H	H	Diphenylmethyl	9	rac.	b 137-138°
24 9)	-NH-CH 	H	H	Diphenylmethyl	3	rac.	b 193-195°
25 1)	-OCH ₃	H	H	Diphenylmethyl	9	(S)	b 153-154° [α] _D ²⁰ = - 8,9° (c = 1 in Methanol)
26 1)	-OCH ₃	H	H	Diphenylmethyl	7	(S)	b 166-167° [α] _D ²⁰ = - 5,4° (c = 1 in Methanol)

Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R	Stellung der Seiten- kette am Purinring	Konfigu- ration *	Smp. und ggfs. optische Drehung
27	¹⁰⁾ -NHC ₂ H ₅	H	H	Diphenylmethyl	9	rac.	b Schaum
28	¹⁰⁾ -NHC ₂ H ₅	H	H	Diphenylmethyl	3	rac.	b 162-164°
29	H	H	H	Diphenylmethyl	9	rac.	zm 142-144°
30	H	H	H	Diphenylmethyl	7	rac.	b 145-147°
31	Cl	H	H	Diphenylmethyl	9	rac.	dch 217-220°
32	Cl	H	H	Diphenylmethyl	7	rac.	b Schaum
33	¹¹⁾ -NH ₂	H	CF ₃	Diphenylmethyl	9	rac.	b 157-158°
34	¹²⁾ -NH ₂	H	CH ₃	Diphenylmethyl	9	rac.	zfu 189-191°
35	-NH ₂	H	NH ₂	Diphenylmethyl	9	rac.	b 141-142°
36	-NH ₂	H	Cl	Diphenylmethyl	3 ^F	rac.	b 155-157°
37	-NH ₂	H	Br	Diphenylmethyl	3	rac.	b 185-186°
38	¹³⁾ -NHCOC ₂ H ₅	NHCOC ₂ H ₅	H	Diphenylmethyl	9	rac.	b 225-227°

- * = am Kohlenstoffatom der Seitenkette, das die Hydroxylgruppe trägt
- rac. = racemisch
- b = in freier Form als Base
- tch = in Salzform als Trihydrochlorid
- zfu = bis-hydrogenfumarat
- bmo = bis-malonat
- zml = bis-hydrogenmaleinat
- dch = di-hydrochlorid
- 1) Das als Ausgangsprodukt verwendete 6-Methoxypurin (Smp. 198°) erhält man durch Umsetzung des 6-Chlorpurins mit Natriummethylat in Methanol
 - 2) Das als Ausgangsprodukt verwendete 6-Methylaminopurin (Smp. 300°, Zers.) erhält man durch Umsetzung des 6-Chlorpurins mit Methylamin
 - 3) Das als Ausgangsprodukt verwendete 6-Diethylaminopurin (Smp. 210–212°) erhält man durch Umsetzung des 6-Chlorpurins mit Diethylamin
 - 4) Das als Ausgangsprodukt verwendete 6-Piperidinopurin (Smp. 232–234°) erhält man durch Umsetzung des 6-Chlorpurins mit Piperidin
 - 5) Durch Umsetzung der Verbindung des Beispiels 2 mit Natriumnitrit in verdünnter Schwefelsäure bei 70°
 - 6) Durch Acetylierung der Verbindung des Beispiels 2
 - 7) Das Adenin wird mit dem R-2,2-Dimethyl-4-tosyloxymethyl-1,3-dioxolan umgesetzt, danach die Isopropyliden-Schutzgruppe mit Essigsäure abgespalten, das Produkt (Smp. 202°; $[\alpha]_D^{20} = -45,7'$ in H₂O) tosyliert und das so erhaltene Tosylat (Smp. 150°, unscharf) mit 1-Diphenylmethylpiperazin umgesetzt
 - 8) Das Adenin wird mit dem S-Benzoyloxymethylenoxid ($[\alpha]_D^{20} = -9,6'$) umgesetzt, danach die Benzyl-Schutzgruppe durch Hydrierung in Gegenwart von Palladium auf Kohle abgespalten, das erhaltene Diol (Smp. 203–204°; $[\alpha]_D^{20} = +45,8'$ in H₂O) tosyliert und das so erhaltene Tosylat (Smp. 150°, unscharf) mit 1-Diphenylmethylpiperazin umgesetzt
 - 9) Das als Ausgangsmaterial verwendete 6-Isopropylaminopurin (Smp. 193–194°) erhält man durch Umsetzung des 6-Chlorpurins mit Isopropylamin
 - 10) Das als Ausgangsmaterial verwendete 6-Äthylaminopurin (Smp. 221–223°) erhält man durch Umsetzung des 6-Chlorpurins mit Äthylamin
 - 11) Das als Ausgangsmaterial verwendete 8-Trifluormethyladenin (Smp. > 300°) erhält man durch Umsetzung von 4,5,6-Triaminopyrimidin mit Trifluoracetamid
 - 12) Das als Ausgangsmaterial verwendete 8-Methyladenin (Smp. > 340°) erhält man durch Umsetzung von 4,5,6-Triaminopyrimidin mit Acetanhydrid
 - 13) Das als Ausgangsmaterial verwendete 2,6-Bisacetaminopurin (Smp. 280–285°) erhält man durch Umsetzung von 2,6-Diaminopurin mit Acetanhydrid

Das in den Beispielen 17, 18, 20, 25 und 26 als Ausgangsprodukt verwendete (S)-1-Diphenylmethyl-4-(2,3-epoxypropyl)piperazin erhält man wie folgt:

1-Diphenylmethylpiperazin wird mit äquimolarer Menge R-Glycerinylid in Isopropanol 2 Std. auf 50° erwärmt, wobei in praktisch quantitativer Ausbeute (S)-1-Diphenylmethyl-4-(2,3-dihydroxypropyl)piperazin entsteht. Dieses wird bei –10 bis –20 mit p-Toluolsulfochlorid in Methylenchlorid in Gegenwart von Triäthylamin umgesetzt und anschliessend direkt bei –10 mit einer methanolischen Natriummethylatlösung versetzt.

Das oben erwähnte Produkt kristallisiert aus Äther/He-

xan in weissen Nadeln, Smp. = 84–85°, $[\alpha]_D^{20} = -14,6$ (c = 2 in Methanol).

Die erfindungsgemässen Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze zeichnen sich durch interessante pharmakodynamische Eigenschaften aus. Sie können als Arzneimittel verwendet werden.

Dies geht aus Standard-Tests hervor.

Die erfindungsgemässen Verbindungen besitzen kardiotope Eigenschaften. Sie bewirken an der mit Inactin(R) nar-kotisierten Ratte in einer Dosis von etwa 0,03 mg/kg bis etwa 3 mg/kg i.v. eine Zunahme der Kontraktionskraft des Linksventrikels. Mit der Verbindung des Beispiels 20 beträgt die Zunahme 12% bzw. 61% bei Dosen von 0,1 und 1,0 mg/kg i.v. Die entsprechenden Werte für Amrinon betragen 7%¹⁵ und 29%.

Am isolierten, akut insuffizienten Kaninchenherz können Kontraktionskraftzunahmen bei Dosen von etwa 0,1 µg/min bis etwa 100 µg/min festgestellt werden. So werden für die Verbindungen des Beispiels 20 Zunahmen von 7% bzw. 47%²⁰ bei Dosen von 10 bzw. 100 µg/min festgestellt. Mit Amrinon beträgt die Kontraktionskraftzunahme 3% bei 100 µg/min und 15% bei 2000 µg/min.

Dieser Test wird wie folgt durchgeführt:

Beim Versuch handelt es sich um eine apparativ modifizierte im Prinzip jedoch unveränderte Methode nach LANGENDORFF (1895). Männliche Kaninchen (2,2 bis 2,5 kg) erhalten 5 mg/kg Heparin i.v. injiziert, sie werden 10 Minuten später durch Nackenschlag getötet und durch Öffnen der Halsschlagadern entblutet. Nach Öffnen des Brust-raums wird eine Kanüle in die Aorta eingebunden und diese mit Sauerstoff angereicherter (95% O₂ und 5% CO₂) Tyrodelösung von 37° C durchströmt. Die Tyrodelösung hat die folgende Zusammensetzung (g/Liter): NaCl 8 g; KCl 0,2 g; CaCl₂ 0,2 g; MgCl₂ 0,1 g; NaHCO₃ 1 g; NaH₂PO₄ 0,05 g;³⁰ Glucose 1 g. Nachdem das Herz freipräpariert ist, wird es an die Perfusionsapparatur gehängt. Das Herz wird unter einem konstanten Druck von 60 cm H₂O (44 mmHg = entspricht 5,9 kPa) perfundiert. Unter Schonung der Koronargefässe wird ein Strain-gauge an die linke Kammerwand befestigt.⁴⁰ Die Reizelektroden für die elektrische Stimulation werden in den rechten Vorhof gesteckt und mit einem Grass-Stimulator Typ S5 verbunden. Die linksventrikuläre Kontraktionskraft, mit einem Strain-gauge isometrisch in Gramm gemessen, wird auf einem Schwarzer-Schnellschreiber aufgezeichnet.⁴⁵ Um die Empfindlichkeit der Herzen zu erhöhen, werden die Organe mit hohen Isoprenalin-Konzentrationen geschädigt. Zwei- bis dreimal wiederholte, 10-minütige Infusionen von 0,5 oder 1 µg/min Isoprenalin führen im Anschluss an die Infusionen zu einer Kontraktionskraft-Abnahme. Als Kriterium für ein akut insuffizientes Herz wird eine Kontraktionskraftabnahme von ca. 40% festgelegt. Die Testsubstanz wird jeweils während 10 Minuten infundiert.

Aufgrund dieser Wirkung können die erfindungsgemässen Verbindungen als Kardiotonika z.B. in der Therapie der⁵⁵ Herzinsuffizienz Verwendung finden.

Für oben genannte Anwendung als Kardiotonika variiert die zu verwendende Dosis je nach verwendeter Substanz, Art der Verabreichung und der gewünschten Behandlung. Im allgemeinen werden aber befriedigende Resultate mit einer täglichen Dosis von ungefähr 0,1 bis ungefähr 10 mg pro kg Körpergewicht erreicht; die Verabreichung kann nötigenfalls in 2 bis 4 Anteilen oder auch als Retardform erfolgen. Für grössere Säugetiere liegt die Tagesdosis im Bereich von ungefähr 1 bis ungefähr 500 mg; geeignete Dosierungsformen für⁶⁵ z.B. orale oder nicht orale Verabreichung enthalten im allgemeinen etwa 0,25 bis etwa 250 mg neben festen oder flüssigen Trägerstoffen.

Ausserdem besitzen die erfindungsgemässen Verbindun-

gen antiarrhythmische Eigenschaften. Sie bewirken eine Verlängerung der funktionellen Refraktärzeit im linken Meerschweinchenvorhof bei Badkonzentrationen von etwa 10^{-7} M bis etwa 10^{-4} M (R. Hof und G. Scholtysik, J. Cardiovasc. Pharm. 5 [1983] 176-183).

Die erfindungsgemässen Verbindungen können daher ebenfalls als Antiarrhythmika z.B. zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, wie der supraventrikulären Tachykardie oder der Fibrillation eingesetzt werden.

Für oben genannte Anwendung als Antiarrhythmika variiert die zu verwendende Dosis je nach verwendeter Substanz, Art der Verabreichung und der gewünschten Behandlung. Im allgemeinen werden aber befriedigende Resultate mit einer täglichen Dosis von ungefähr 0,01 bis ungefähr 10 mg pro kg Körpergewicht erreicht; die Verabreichung kann nötigenfalls in 2 bis 4 Anteilen oder auch als Retardform erfolgen. Für grössere Säugetiere liegt die Tagesdosis im Bereich von ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 500 mg; geeig-

nete Dosierungsformen für z.B. orale oder nicht orale Verabreichung enthalten im allgemeinen etwa 0,025 mg bis etwa 250 mg neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen.

Bevorzugt ist die Verbindung des Beispiels 20.

⁵ Die erfindungsgemässen Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze können allein oder in geeigneter Dosierungsform verabreicht werden. Die Arzneiformen, z.B. eine Lösung oder eine Tablette, können analog zu bekannten Methoden hergestellt werden.

¹⁰ Gegenstand der Erfindung sind daher auch Arzneimittel, die die erfindungsgemässen Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen gemäss der Erfindung zur Herstellung dieser zur Behandlung der Herzinsuffizienz und von Herzrhythmusstörungen geeigneten Arzneimittel. Für ihre Herstellung können die in der Pharmazie gebräuchlichen Hilfs- und Trägerstoffe verwendet werden.