



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl. 3: C 07 D 471/04
A 61 K 31/47

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

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

642 367

⑳ Gesuchsnummer: 7727/78

⑦③ Inhaber:
Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter
Haftung, Biberach/Riss (DE)

㉒ Anmeldungsdatum: 18.07.1978

⑦② Erfinder:
Dr. Volkhard Austel, Biberach 1/Riss (DE)
Dr. Eberhard Kutter, Biberach 1/Riss (DE)
Dr. Joachim Heider, Warthausen 1 (DE)
Dr. Wolfgang Eberlein, Biberach 1/Riss (DE)
Prof. Dr. Walter Kobinger, Wien (AT)
Dr. Christian Lillie, Wien (AT)
Dr. Willi Diederer, Biberach 1/Riss (DE)
Dr. Walter Haarmann, Biberach 1/Riss (DE)

③① Priorität(en): 21.07.1977 DE 2732906
21.07.1977 DE 2732951

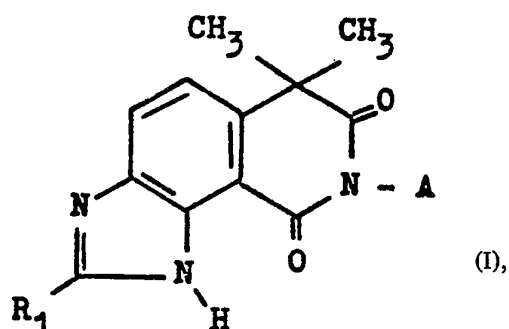
㉔ Patent erteilt: 13.04.1984

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 13.04.1984

⑦④ Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

⑤④ **Imidazo-isochinolin-dione.**

⑤⑦ Imidazo-isochinolin-dione der Formel I

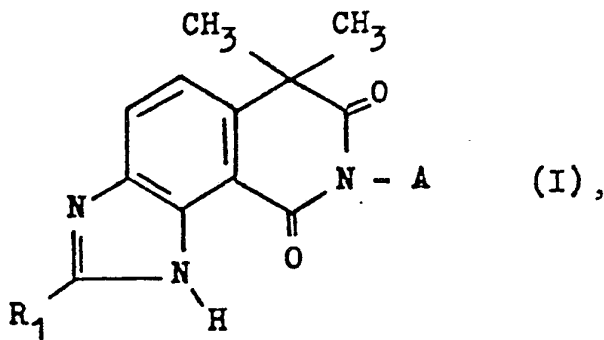


worin R₁ und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf und besitzen neben anxiolytischen insbesondere cardiosculäre Wirkungen.

Die Verbindungen der Formel I können nach für analoge Verbindungen bekannten Methoden hergestellt werden.

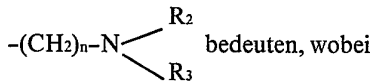
PATENTANSPRÜCHE

1. Imidazo-isochinolin-dione der Formel I



in der

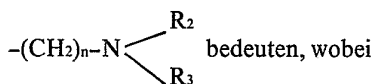
R₁ eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte niedrigere Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch Halogenatome, Hydroxy-, Methoxy-, Methylmercapto-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl- und/oder Benzyloxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und A ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel



R₂ ein Wasserstoffatom oder eine niedrigere Alkylgruppe, R₃ eine gegebenenfalls durch eine Dimethoxyphenylgruppe substituierte niedrigere Alkylgruppe oder R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperidino-, Morpholino- oder Piperazino-Gruppe, wobei die Piperazino-Gruppe in 4-Stellung durch eine niedrigere Alkylgruppe substituiert ist, und n die Zahl 2 oder 3 darstellen, und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Säuren.

2. Imidazo-isochinolin-dione der Formel I gemäss Anspruch 1, in der

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- 50 Gruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe, die durch Fluor-, Chlor-, Bromatome, Methoxy- und/oder Methylmercapto-Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und A eine Gruppe der Formel



R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R₃ eine gegebenenfalls durch eine Dimethoxyphenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stick-

2

stoffatom eine Piperidino-, Morpholino- oder Piperazino-Gruppe, wobei die Piperazino-Gruppe in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und

n die Zahl 2 oder 3 darstellen, und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Säuren.

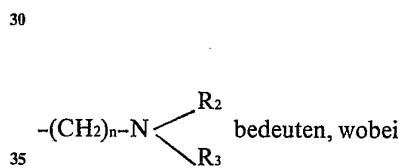
3. Imidazo-isochinolin-dione der Formel I gemäss Anspruch 1, in der

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch Halogenatome, Hydroxy-, Methoxy-, Methylmercapto-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl- und/oder 15 Benzyloxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

A ein Wasserstoffatom bedeuten, und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen und 20 organischen Säuren.

4. Imidazo-isochinolin-dione der Formel I gemäss Anspruch 1, in der

R₁ die Methyl-, Äthyl-, Benzyl-, 1-Phenyläthyl-, 2-Phenyläthyl-, Cyclohexyl-, 4-Chlorphenyl- oder 2-Methoxy-5- 25 methylsulfonyl-phenylgruppe oder eine Phenylgruppe, die in 2- und/oder 4-Stellung durch Methoxy-, Hydroxy-, Methylmercapto-, Methylsulfinyl- und/oder Methylsulfonylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, und A ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel



R₂ ein Wasserstoffatom, die Methyl-, Äthyl- oder Propylgruppe,

R₃ die Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylgruppe oder R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom die Piperidino-, Morpholino- oder N-Methyl-piperazino-Gruppe und n die Zahl 2 oder 3 darstellen, und deren physiologisch ver- 45 trägliche Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Säuren.

5. 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(2-diäthylamino-äthyl)-5H,7H-imidazo-[4,5-h]isochinolin-4,6-dion und dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze als Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1.

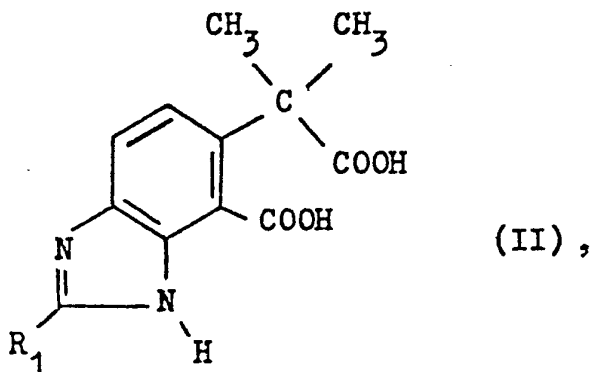
6. 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-diäthylamino-propyl)-5H,7H-imidazo-[4,5-h]isochinolin-4,6-dion und dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze als Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1.

7. 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-piperidino-propyl)-5H,7H-imidazo-[4,5-h]isochinolin-4,6-dion und dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze als Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1.

8. 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(2-dimethylamino-äthyl)-5H,7H-imidazo-[4,5-h]isochinolin-4,6-dion und dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze als Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1.

9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 neben einem oder mehreren inerten 65 Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln.

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



worin

R₁ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, oder deren reaktionsfähige Derivate mit einem Amin der Formel III

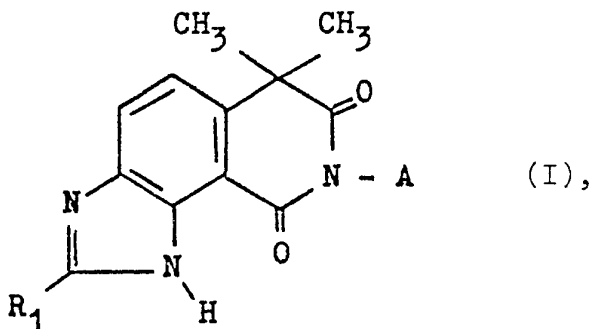
A-NH₂

(III),

worin

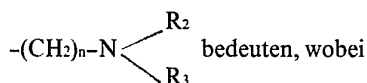
A die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umsetzt und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure überführt.

Gegenstand der Erfindung sind Imidazo-isochinolin-dione der Formel I



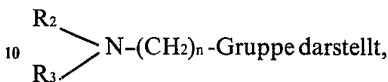
in der

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte niedere Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch Halogenatome, Hydroxy-, Methoxy-, Methylmercapto-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl- und/oder Benzylgruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und A ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel



R₂ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe, R₃ eine gegebenenfalls durch eine Dimethoxyphenylgruppe substituierte niedere Alkylgruppe oder R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperidino-, Morpholino- oder Piperazinogruppe, wobei die Piperazinogruppe in 4-Stellung durch eine niedere Alkylgruppe substituiert ist, und n die Zahl 2 oder 3 darstellen, deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Säuren, die sie enthaltende Arzneimittel und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Verbindungen der obigen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben anxiolytischen insbesondere cardiovasculäre Wirkungen. So weisen die Verbindungen der Formel I, in der A ein Wasserstoffatom darstellt, insbesondere cardiotonische, blutdrucksenkende und plättchenaggregationshemmende Wirkungen, und die Verbindungen der Formel I, in der A die

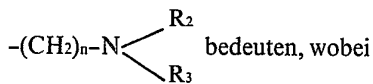


insbesondere antiarrhythmische Wirkungen auf. Ausserdem stellen die Verbindungen der Formel I, in der A ein Wasserstoffatom darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von in 5-Stellung durch einen Aminoalkylrest substituierte Imidazo-isochinolin-dionen dar.

Unter dem bei der Definition der Reste R₁, R₂ und R₃ verwendeten Ausdruck «niedere Alkylgruppe» ist insbesondere eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und unter dem Ausdruck «Halogenatom» bei der Definition des Restes R₁ insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom zu verstehen. Unter der bei der Definition der Reste R₁, R₂ und R₃ oben erwähnten Bedeutungen kommt somit für R₁ insbesondere die Bedeutung der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Benzyl-, 1-Phenyläthyl-, 1-Phenylpropyl-, 2-Phenyläthyl-, 2-Phenylpropyl-, 3-Phenylpropyl-, 3-Phenyl-2-propyl-, Phenyl-, Methoxyphenyl-, Dimethoxyphenyl-, Chlorphenyl-, Dichlorphenyl-, Fluorphenyl-, Difluorphenyl-, Hydroxyphenyl-, Dihydroxyphenyl-, Bromphenyl-, Dibromphenyl-, Chlor-bromphenyl-, Methylmercaptophenyl-, Bismethylmercaptophenyl-, Methylsulfinylphenyl-, Bismethylsulfinylphenyl-, Methylsulfonylphenyl-, Bismethylsulfonylphenyl-, Benzyloxyphenyl-, Dibenzyloxyphenyl-, Hydroxymethoxyphenyl-, Hydroxy-methylmercaptophenyl-, Hydroxy-methylsulfinylphenyl-, Hydroxy-methylsulfonylphenyl-, Hydroxy-benzyloxyphenyl-, Hydroxy-chlorphenyl-, Hydroxy-bromphenyl-, Methoxy-methylmercaptophenyl-, Methoxy-methylsulfinylphenyl-, Methoxy-methylsulfonylphenyl-, Methoxy-benzyloxyphenyl-, Methoxy-chlorphenyl-, Methoxy-fluorphenyl-, Methoxy-bromphenyl-, Methylmercapto-methylsulfinylphenyl-, Methylmercapto-methylsulfonylphenyl-, Methylmercapto-benzyloxyphenyl-, Methylmercapto-chlorphenyl-, Methylmercapto-bromphenyl-, Methylsulfinyl-methylsulfonylphenyl-, Methylsulfinyl-chlorphenyl-, Methylsulfinyl-bromphenyl-, Methylsulfinyl-benzyloxyphenyl-, Methylsulfonyl-chlorphenyl-, Methylsulfonyl-bromphenyl- oder Methylsulfonyl-bromphenylgruppe, für R₂ die des Wasserstoffatoms, die der Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe und für R₃ die der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Dimethoxybenzyl-, 1-(Dimethoxyphenyl)-äthyl-, 2-(Dimethoxyphenyl)-äthyl-, 3-(Dimethoxyphenyl)-propyl- oder 3-(Dimethoxyphenyl)-2-propylgruppe und für R₂ und R₃ zusammen mit dem Stickstoffatom die Piperidino-, Morpholino-, N-Methyl-piperazino-, N-Äthyl-piperazino-, N-Propyl-piperazino- oder N-Isopropyl-piperazino-gruppe in Betracht.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind jedoch diejenigen, in der R₁ die Methyl-, Äthyl-, Benzyl-, 1-Phenyläthyl-, 2-Phenyläthyl-, Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, 4-Chlorphenyl-, 2-Methoxy-5-methyl-sulfinyl-phenyl- oder 2-Methoxy-5-methylsulfonyl-phenylgruppe oder die Phenylgruppe, die in 2- und/oder 4-Stellung durch Methoxy-, Hydroxy-, Methylmercapto-, Methylsulfinyl- und/oder Methylsulfonylgruppen

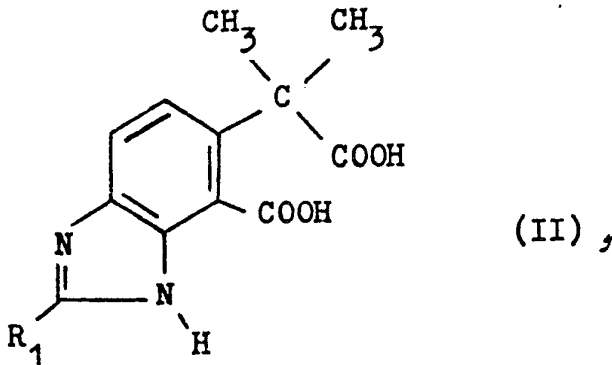
mono- oder disubstituiert sein kann, und
A ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel



R₂ ein Wasserstoffatom, die Methyl-, Äthyl- oder Propylgruppe,
R₃ die Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylgruppe oder
R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom die Piperidino-, Morpholino- oder N-Methylpiperazinogruppe und
n die Zahl 2 oder 3 darstellen.

Erfindungsgemäss werden die Verbindungen der Formel I nach folgendem Verfahren hergestellt:

a) Umsetzung einer Dicarbonsäure der Formel II



in der
R₁ wie eingangs definiert ist, oder deren reaktionsfähige Derivate, wie z.B. deren Anhydride, Ester, Amide, Imide oder Halogenide,
mit einem Amin der Formel III

A-NH₂

in der
A wie eingangs definiert ist.

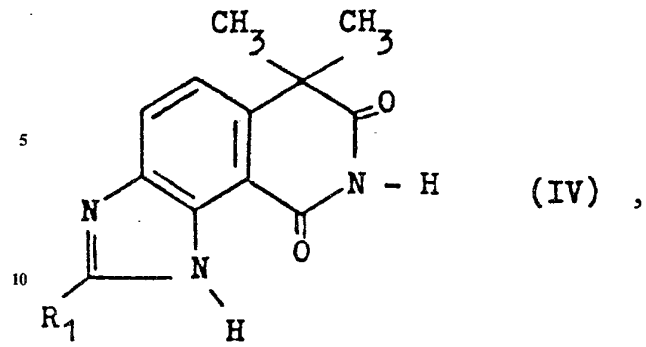
Die Umsetzung wird je nach dem eingesetzten Derivat der Dicarbonsäure der Formel II im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 50 und 250°C, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, wie z.B. Tetralin oder Äthylenglykol, vorzugsweise jedoch in der Schmelze, durchgeführt. Wird eine Carbonsäure der Formel II eingesetzt, so wird die Umsetzung vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Äthylenglykols durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch mit dem entsprechenden Ammoniumsalz einer Carbonsäure der Formel II oder mit dem entsprechenden Amid bei erhöhten Temperaturen, gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Phosphoroxchlorid, durchgeführt werden.

Weiter können die erfindungsgemässen Verbindungen z.B. nach folgenden Verfahren hergestellt werden:

b) Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der A kein Wasserstoffatom darstellt:

Umsetzung eines Isochinolin-dions der Formel IV

4



in der
R₁ wie eingangs definiert ist, oder dessen Alkalisalz mit einem Amin der Formel V

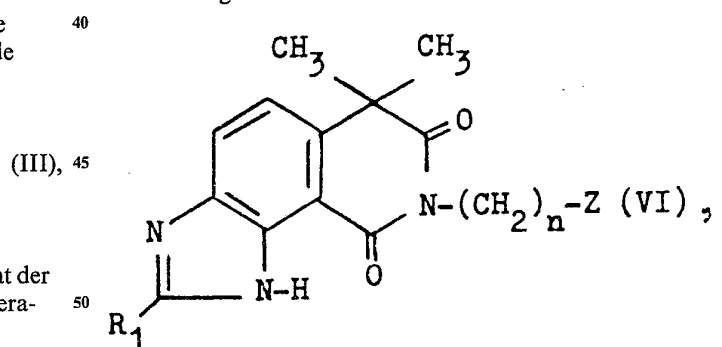


in der
R₂, R₃ und n wie eingangs definiert sind und
Z eine Austrittsgruppe, wie z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat, oder eine Sulfonyloxygruppe, wie z.B. die p-Toluolsulfonyloxygruppe, darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmässigerweise in einem Lösungsmittel, z.B. in Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, im allgemeinen in Gegenwart einer Alkalibase, wie z.B. Natriumhydrid, Natriumamid, Kaliumcarbonat oder Kalium-tert.butylat, und in der Regel bei Temperaturen zwischen 0 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 160°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der A kein Wasserstoffatom darstellt:

Umsetzung eines Isochinolin-dions der Formel VI



in der
R₁ und n wie eingangs definiert sind und
Z eine Austrittsgruppe, wie z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat, oder eine Sulfonyloxygruppe, wie z.B. die p-Toluolsulfonyloxygruppe, darstellt, mit einem Amin der Formel VII



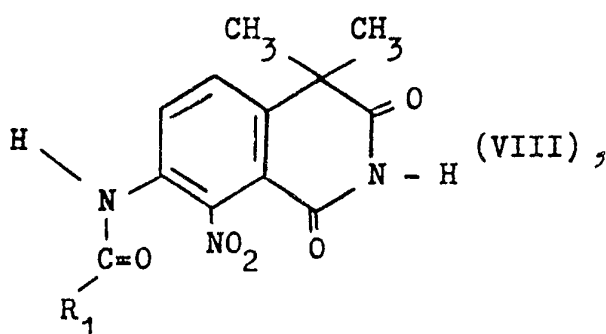
in der
R₂ und R₃ wie eingangs definiert sind.

Die Umsetzung wird zweckmässigerweise in einem Lösungsmittel, wie z.B. Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Tetralin gegebenenfalls in Gegenwart einer

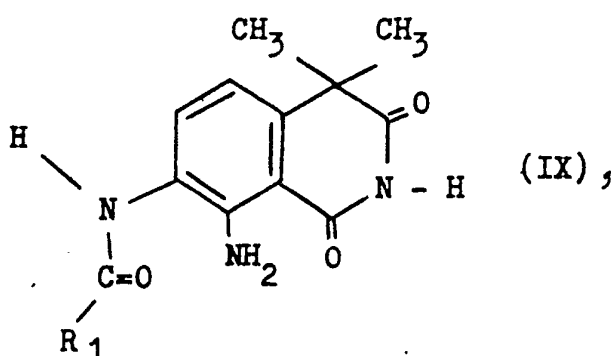
einer anorganischen Base, wie z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, einer tertiären organischen Base, wie z.B. Triäthylamin, Pyridin oder Collidin, oder eines Überschusses des verwendetenamins der Formel VII, in der Regel bei Temperaturen zwischen 50 und 200°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, z.B. bei 100–160°C, durchgeführt. Eine tertiäre organische Base und/oder ein Überschuss des verwendetenamins der Formel VII können hierbei gleichzeitig als Lösungsmittel dienen. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der A ein Wasserstoffatom darstellt:

Reduktion eines 8-Nitro-isochinolin-dions der Formel VIII



und anschließende Cyclisierung des in situ gebildeten 8-Amino-isochinolin-dions der Formel IX



in denen

R₁ wie eingangs definiert ist, in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels.

Die Reduktion einer Verbindung der Formel VIII wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, Äthanol, Essigester, Wasser, Wasser/Isopropanol, Dimethylformamid oder Eisessig mit naszierendem oder katalytisch angeregtem Wasserstoff, oder mit Zinn-II-chlorid-Salzsäure, Hydrazin/Raney-Nickel, Eisen-II-sulfat oder Zink/Eisessig, im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt. Die anschließende Cyclisierung der in situ gebildeten Verbindung der Formel IX, welche zweckmäßigerweise nicht isoliert wird, erfolgt im allgemeinen bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Phosphoroxchlorid.

Die Reduktion mit naszierendem Wasserstoff wird vorzugsweise mit Zink/Eisessig oder Eisen/Salzsäure bei Tem-

peraturen zwischen 20 und 80°C und die katalytische Reduktion mit Wasserstoff vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators, wie z.B. Palladium/Kohle, vorzugsweise bei einem Wasserstoffdruck von 3 bis 7 at und bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Erhält man eine Verbindung der Formel I, in der R₁ eine Phenylgruppe darstellt, die durch eine Methylmercapto-Gruppe substituiert ist, so kann diese mittels eines oder zweier Äquivalenten eines Oxidationsmittels in eine entsprechende Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylverbindung der Formel I übergeführt werden, und/oder eine Verbindung der Formel I, in der R₁ eine Phenylgruppe darstellt, die durch eine Methylsulfinylgruppe substituiert ist, so kann diese mittels eines Oxidationsmittels in eine entsprechende Methylsulfonylverbindung der Formel I übergeführt werden, und/oder eine Verbindung der Formel I, in der R₁ eine Phenylgruppe darstellt, die durch eine Benzoyloxygruppe substituiert ist, so kann diese mittels Entbenzylierung in eine entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt werden.

Die anschließende Oxidation einer entsprechenden Verbindung der Formel I wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, wie z.B. Eisessig oder Wasser/Eisessig, mit einem Oxidationsmittel, wie z.B. Wasserstoffperoxid, gegebenenfalls in Gegenwart eines Alkaliacetats, wie z.B.

Natriumacetat, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die anschließende Entbenzylierung einer entsprechenden Verbindung der Formel I wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, wie z.B. Methanol oder Essigester, mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle bei einem Wasserstoffdruck von 3–6 Atmosphären und bei einer Temperatur von 40–60°C, durchgeführt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I können ferner in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen und organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren haben sich hierfür beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Fumarsäure oder Maleinsäure als geeignet erwiesen.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formeln II bis IX kann man nach an sich bekannten Verfahren erhalten. Beispielsweise kann man eine Verbindung der Formel II oder IX durch Kondensation einer entsprechenden Acylamino-amino-Verbindung oder eine Verbindung der Formel VI durch Umsetzung eines entsprechenden Isochinolindions mit einer entsprechenden Halogenverbindung erhalten.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben anxiolytischen insbesondere cardiovaskuläre Wirkungen. So weisen die Verbindungen der Formel I, in der A ein Wasserstoffatom darstellt, insbesondere cardiotonische, blutdrucksenkende und plättchenaggregationshemmende Wirkungen, und Verbindungen der Formel I, in der A die

R₂ > N-(CH₂)_n-Gruppe darstellt,
R₃ >

insbesondere antiarrhythmische Wirkungen auf. Ausserdem stellen die Verbindungen der Formel I, in der A ein Wasserstoffatom darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von in 5-Stellung durch einen Aminoalkylrest substituierte Imidazo-isochinolin-dione dar.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 7,7-Dimethyl-2-(2,4-dimethoxy-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid,
 B = 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion,
 C = 7,7-Dimethyl-2-phenyläthyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion,
 D = 7,7-Dimethyl-2-benzyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion,
 E = 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid,
 F = 7,7-Dimethyl-2-cyclohexyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion,
 G = 7,7-Dimethyl-2-(4-chlor-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid,
 H = 7,7-Dimethyl-2-(4-methylmercapto-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion,
 I = 7,7-Dimethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid,
 J = 7,7-Dimethyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid,
 K = 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-5-methylsulfonyl-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion,
 L = 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-5-methylsulfinyl-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid und
 M = 7,7-Dimethyl-2-cyclopropyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid
 auf ihre cardiatonische und Blutdruckwirkung sowie die Verbindungen

N = 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(2-diäthylamino-äthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid,
 O = 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-diäthylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid,
 P = 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-piperidino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid und
 Q = 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(2-dimethylamino-äthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

auf ihre antiarrhythmische Wirkung wie folgt untersucht:

1. Cardiotonische und Blutdruckwirkung:

Katzen beider Geschlechter mit einem Körpergewicht zwischen 2 und 4 kg wurden durch intraperitoneale Injektion von 30 mg/kg Pentobarbital-Natrium narkotisiert. Über einen PVC-Katheter in der Aorta abdominalis, der von der rechten Arteria femoralis eingeführt worden war, wurde der arterielle Blutdruck mit einem Statham-Druckwandler (P23 Dc) gemessen. Mit einem Kathetertip-Manometer (Typ MILLAR PC-350), das über die rechte Arteria carotis in die linke Herzkammer eingeführt worden war, wurde der Ventrikeldruck erfasst und mit einem Differenzier-Verstärker der Kontraktilitätsparameter dp/dt_{max} erhalten. Arterieller Blutdruck und dp/dt_{max} wurden mit Direktschreibern fortlaufend aufgezeichnet. Die Substanzen wurden intravenös mit 2 mg/kg injiziert. Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

| Substanz | Blutdruckänderung mmHg | Zunahme von dp/dt % | Wirkungsdauer min |
|----------|------------------------|-----------------------|-------------------|
| A | -49/-48 | + 83 | > 24 |
| B | -52/-80 | + 76 | > 56 |
| C | -40/-50 | + 87 | 20 |

| Substanz | Blutdruckänderung mmHg | Zunahme von dp/dt % | Wirkungsdauer min |
|----------|------------------------|-----------------------|-------------------|
| D | -67/-63 | + 110 | > 57 |
| E | -46/-63 | + 77 | 12 |
| F | -23/-40 | + 86 | > 42 |
| G | -40/-30 | + 45 | 9 |
| H | -45/-45 | + 46 | > 12 |
| I | -33/-46 | + 32 | > 19 |
| J | -47/-58 | + 62 | > 29 |
| K | -70/-67 | + 157 | > 107 |
| L | -42/-53 | + 90 | > 70 |
| M | -41/-49 | + 108 | > 55 |

15

2. Wirkung auf die effektive Refraktärperiode des isolierten, elektrisch gereizten linken Meerschweinchenvorhofes:

20 Methode:

Meerschweinchen beiderlei Geschlechts wurden mit Nackenschlag betäubt. Nach Eröffnung des Thorax wurde das Herz rasch entfernt und in Tyrodelösung (37°C) gelegt und dort weiterverarbeitet. Entlang des Annulus fibrosus werden die Vorhöfe von den Ventrikeln getrennt und dann nur der linke Vorhof verwendet. Gereizt wurde mit einem Grass-Stimulator, S4G, 12 Volt, 1 millisecc. Dauer, Rechteckimpulse. Die Vorhöfe befanden sich in 37°C warmer Tyrodelösung (pro Liter 136,8 mVal NaCl, 2,68 mVal KCl, 0,2625 mVal MgCl₂, 0,417 mVal NaH₂PO₄, 11,9 mVal NaHCO₃, 1,8 mVal CaCl₂, 3 g Glucose), die während des ganzen Versuches mit O₂/CO₂ (98%/2%) durchperlt wurde. Die Registrierung des Mechanogrammes geschah isometrisch über einen Dehnungsmessstreifen durch einen Grass-Polygraphen P5. Die Zahl der Kontraktionen wurde ausgezählt und mit der am Reizgerät angegebenen Frequenz verglichen.

Zunächst wurden von 1 Hz bis zur «maximalen Folgefrequenz» alle Frequenzen (Steigerung jeweils nach 10 Sekunden um 1 Hz) durchgetestet. Aus drei «Vorproben» wurde der Kontrollwert für die «maximale Folgefrequenz» durch Ermittlung des Mittelwertes bestimmt. Zwischen den einzelnen Reizungsdurchgängen wurde je eine «Ruhepause» von 5 min. eingeschaltet, während der mit 0,5 Hz gereizt wurde.

Nach Ermittlung des Kontrollwertes wurde die Testsubstanz der Tyrodelösung zugesetzt und die Reizung mit 0,5 Hz beibehalten. Während der ersten 5 Minuten wurde die inotrope Wirkung der Substanz beobachtet. 5 und 10 Minuten nach Substanzgabe wurde je ein Reizdurchgang durchgeführt. Der Mittelwert aus den 2 Ergebnissen (5-min und 10-min-Wert) wurde als max. Folgefrequenz nach Substanzgabe bezeichnet. Zunächst wurden jeweils die kleinen Dosen verabreicht, nach Bestimmung der maximalen Folgefrequenz wurde dann kumulativ auf die nächsthöchste Dosis ergänzt und die maximale Folgefrequenz für diese Dosis bestimmt.

Prinzip:

Die sogenannte «maximale Folgefrequenz» wird durch Stimulation des Herzens mit steigender Reizfrequenz bestimmt. Wenn das Intervall zwischen zwei nachfolgenden Stimuli kürzer wird, so wird bei einer bestimmten Reizfrequenz jeder zweite Reiz in die Refraktärperiode der vorangegangenen Herzaktion fallen und deshalb nicht mit einer Kontraktion beantwortet werden. Somit ist die «maximale Folgefrequenz» ein Mass für die effektive Refraktärperiode. Substanzen, die die «maximale Folgefrequenz» herabsetzen, verlängern somit die effektive Refraktärperiode:

Es wurde die Konzentration, die die maximale Folgefrequenz auf 50% der Kontrollwerte herabsetzt, graphisch bestimmt:

| Substanz | EC ₅₀ in µg/ml |
|----------|---------------------------|
| N | 1,8 |
| O | 5,0 |
| P | 6,7 |
| Q | 4,8 |

3. Antiarrhythmische Wirkung gegen Chloroform-induziertes Kammerflimmern bei Mäusen:

Durchführung:

Gibt man eine Maus in ein Chloroform-gesättigtes Glasgefäß, so ist sie nach ca. 40 sec. narkotisiert, die Atmung sistiert, nach weiteren 20 sec. setzt Schnappatmung ein.

Sofort nach Aufhören der Schnappatmung wird das Tier dem Gefäß entnommen, das Herz rasch freigelegt und die Herzaktionen beobachtet. In einem Beobachtungszeitraum von 1 Minute tritt bei fast allen Tieren spontan Kammerflimmern auf bzw. kann durch Berühren des Herzens mit einer Pinzette induziert werden.

Durch Vorbehandlung mit Antiarrhythmica konnte die Flimmerrate dosisabhängig gesenkt werden. Aus Dosis-Wirkungskurven wurden ED₅₀ und Standardabweichungen berechnet [MILLER, L.C. und TAINTER, M.L., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 261 (1944)].

Verwendet wurden Mäuse männlichen Geschlechts, Gewicht 20–25 g. Pro Dosis wurden Gruppen von 10 Tieren verwendet.

Es wurde die Dosis bestimmt, bei welcher nach i.v. und p.o. Applikation eine Minute vor Versuchsbeginn bei 50% der Tiere das Kammerflimmern verhindert wird:

| Substanz | ED ₅₀ mg/kg | | oraler Wirkungsgrad ED ₅₀ i.v. × 100/ED ₅₀ p.o. |
|----------|------------------------|------|--|
| | i.v. | p.o. | |
| N | 2,4 | 21,2 | 11,1% |
| O | 6,4 | 29 | 22,1% |
| P | 10,5 | 130 | 8,1% |
| Q | 6,1 | 23,5 | 26,0% |

4. Akute Toxizität:

Die akute Toxizität wurde an Gruppen von Mäusen nach Gabe verschiedener Dosen bestimmt. Es wurde die Dosis ermittelt, bei welcher 50% der Tiere verstarben:

| Substanz | Toxizität |
|----------|---|
| D | >300 mg/kg p.o. |
| F | >300 mg/kg p.o. |
| K | >300 mg/kg p.o. |
| O | LD ₅₀ : 92 mg/kg p.o. 61 mg/kg i.p. |

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit

anorganischen oder organischen Säuren lassen sich zur pharmazeutischen Anwendung, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, in die üblichen galenischen Zubereitungen, wie z.B. Tabletten, Dragées, Ampullen, Lösungen, Suspensionen oder Suppositorien, einarbeiten. Hierbei eignen sich die Verbindungen der Formel I, in der A ein Wasserstoffatom darstellt, bei Gabe einer Einzeldosis von zweckmässigerweise 50–300 mg zur Behandlung der Herzinsuffizienz und des Hochdrucks sowie die Verbindungen der Formel I, in der A kein Wasserstoffatom darstellt, bei Gabe einer Einzeldosis von zweckmässigerweise von 20–50 mg zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, insbesondere im Zusammenhang mit Myocardinfarkt und Angina pectoris.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen

Beispiel 1

7,7-Dimethyl-2-phenyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid

a) 4,4-Dimethyl-7-acetamino-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion

Zu 800 ml rauchender Salpetersäure wurden bei –20°C portionsweise 220 g 4,4-Dimethyl-7-acetamino-2H,4H-isochinolin-1,3-dion unter Rühren zugesetzt und eine Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen, an der Luft getrocknet und mit Isopropanol ausgekocht. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute: 222 g (85% der Theorie), Schmelzpunkt: 249°C (Zers.).

b) 4,4-Dimethyl-7-benzoylamino-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion

43,8 g 4,4-Dimethyl-7-acetamino-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion wurden mit 200 g Xylol und 104 g Benzoylchlorid gemischt und unter Rühren 10 Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und mit Toluol und Petroläther nachgewaschen. Ausbeute: 36 g (68% der Theorie), Schmelzpunkt: über 270°C.

c) 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid

17,6 g 4,4-Dimethyl-7-benzoylamino-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion wurden in 1200 ml Methanol in Gegenwart von 1,5 g 10%iger Pd/C bei 50°C unter 5 at Wasserstoff 8 Stunden hydriert. Die hierbei entstandene Lösung von 4,4-Dimethyl-7-benzoylamino-8-amino-2H,4H-isochinolin-1,3-dion wurde mit 300 ml gesättigter methanolischer Salzsäure versetzt und 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat auf 100 ml eingengt und mit 100 ml Äther versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute: 14,8 g (86,5% der Theorie), Schmelzpunkt: über 260°C.

Beispiel 2

7,7-Dimethyl-2-(2,4-dimethoxy-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid

a) 4,4-Dimethyl-7-(2,4-dimethoxybenzoylamino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion

2,7 g 4,4-Dimethyl-7-amino-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion wurden mit 50 ml Chloroform und 2,5 ml Triäthyl-

amin versetzt. Anschliessend wurden 2,2 g 2,4-Dimethoxybenzoylchlorid zugegeben und 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung eingengt, der Niederschlag abfiltriert und unter Erwärmen mit Wasser behandelt.

Ausbeute: 3,2 g (71,1% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 250°C.

b) 7,7-Dimethyl-2-(2,4-dimethoxy-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 3,1 g 4,4-Dimethyl-7-(2,4-dimethoxybenzoylamino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion.

Ausbeute: 2,1 g (74,7% der Theorie),
Schmelzpunkt: 248–249°C.

Beispiel 3

7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid

a) 4,4-Dimethyl-7-(2-methoxy-4-methylmercapto-benzoylamino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion

Hergestellt analog Beispiel 2a aus 5 g 4,4-Dimethyl-7-amino-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion und 2-Methoxy-4-methylmercapto-benzoylchlorid.

Ausbeute: 7,1 g (82,6% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 270°C.

b) 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 7,1 g 4,4-Dimethyl-7-(2-methoxy-4-methylmercapto-benzoylamino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion. Das Hydrochlorid wurde zunächst in die freie Base übergeführt und diese über eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Chloroform/Aceton 19:1) gereinigt und dann aus Aceton mit ätherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 5,6 g (80% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 250°C.

Beispiel 4

7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

5,1 g 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion wurden in 100 ml 70%iger Essigsäure mit 1,7 g 30%igem Wasserstoffperoxyd versetzt und insgesamt 50 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen (die ersten drei Stunden unter Rühren), nach 18 und 26 Stunden wurden nochmals je 1,3 g 30%iges Wasserstoffperoxyd zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, ammoniakalisch gestellt, der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat zweimal mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphasen wurden eingedampft, mit dem Niederschlag vereinigt und über eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Chloroform/Aceton 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 3,5 g (66% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 260°C.

Beispiel 5

7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

2,3 g 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion wurden in 70 ml 70%iger Essigsäure auf 40°C erwärmt und im Laufe von 10 Stunden mit insgesamt 10 ml 30%igem Wasserstoffperoxyd versetzt. Nach Stehen über Nacht wurde mit Wasser verdünnt, ammoniakalisch gestellt, mit Kochsalz gesättigt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-

phasen wurden eingengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Chloroform/Aceton 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,7 g (28% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 250°C.

Beispiel 6

2,7,7-Trimethyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid

10 Hergestellt aus 16 g 4,4-Dimethyl-7-acetamino-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion analog Beispiel 1c.

Ausbeute: 14,3 g (93% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 260°C.

Beispiel 7

15 2-Äthyl-7,7-dimethyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid

a) 4,4-Dimethyl-7-propionylamino-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion

20 29,1 g 4,4-Dimethyl-7-acetamino-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion wurden mit 50 ml Propionsäureanhydrid 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es wurde auf Eiswasser gegossen, mit Natriumbicarbonat abgestumpft und der ausgefallene Niederschlag über eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Chloroform/Aceton 19:1) gereinigt.

25 Ausbeute: 21,8 g (71,5% der Theorie),
Schmelzpunkt: 238–239°C.

30 b) 2-Äthyl-7,7-dimethyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 6,1 g 4,4-Dimethyl-7-propionylamino-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion.

35 Ausbeute: 4,9 g (83,5% der Theorie),
Schmelzpunkt: 206–207°C.

Beispiel 8

7,7-Dimethyl-2-(4-methylmercapto-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

40 a) 4,4-Dimethyl-7-(4-methylmercapto-benzoylamino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 14,6 g 4,4-Dimethyl-7-acetamino-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion und 17 g 4-Methylmercapto-benzoylchlorid (Reaktionszeit: 23 Stunden).

45 Ausbeute: 17 g (85,1% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 265°C.

50 b) 7,7-Dimethyl-2-(4-methylmercapto-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

17 g 4,4-Dimethyl-7-(4-methylmercapto-benzoylamino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion wurden zunächst analog Beispiel 1c behandelt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde zur Trockne eingedampft, das zurückbleibende Hydrochlorid mit methanolischem Ammoniak in die freie Base übergeführt und diese über eine Kieselgelsäule gereinigt (Elutionsmittel: Chloroform/Aceton 19:1).

55 Ausbeute: 5,8 g (39% der Theorie),
60 Schmelzpunkt: 251–253°C.

Beispiel 9

7,7-Dimethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid

65 Hergestellt aus 80,5 g 4,4-Dimethyl-7-(4-methoxy-benzoylamino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion analog Beispiel 1c, wobei unter Rückfluss Salzsäuregas eingeleitet wurde.

Ausbeute: 73,3 g (93,6% der Theorie),
Schmelzpunkt: 282°C.

Beispiel 10

7,7-Dimethyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-5H,7H-imidazo
[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

a) 7,7-Dimethyl-2-(4-benzyloxy-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid
8,3 g 4,4-Dimethyl-7-(4-benzyloxy-benzoyl-amino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion wurden in einer Lösung von 3 ml Hydrazinhydrat in 100 ml Äthanol suspendiert und unter Rühren bei Raumtemperatur innerhalb von einer Stunde portionsweise 1,5 g Raney-Nickel zugegeben. Nach einer weiteren Stunde wurden 100 ml methanolische Salzsäure zugefügt und dann langsam bis zum Sieden erhitzt. Nach zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch filtriert, der Rückstand mehrmals mit Äthylenglykolmonomethyläther ausgekocht, die flüssigen Phasen mit dem Filtrat vereinigt und auf 100 ml in Vakuum eingeeengt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und aus Wasser/Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4 g (44,7% der Theorie),
Schmelzpunkt: 244–246°C.

b) 7,7-Dimethyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-5H,7H-imidazo
[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

Eine Mischung aus 2,3 g 7,7-Dimethyl-2-(4-benzyloxy-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion, 200 ml Methanol und 0,5 g 10%iger Palladium-Kohle wurde bei 50°C 4 Stunden bei 5 Atmosphären hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat auf 50 ml eingeeengt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt.

Ausbeute: 1,5 g (77,8% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 250°C.

Beispiel 11

7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-5-methylsulfonyl-phenyl)-
5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

a) 4,4-Dimethyl-7-(2-methoxy-5-methylmercapto-benzoyl-amino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion

Hergestellt analog Beispiel 1b (Erhitzungsdauer: 18 Stunden, Produkt durch Auskochen mit n-Propanol gereinigt) aus 29,1 g 4,4-Dimethyl-7-acetamino-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion und 30 g 2-Methoxy-5-methylmercapto-benzoylchlorid.

Ausbeute: 26,6 g (61,9% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 255°C.

b) 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-5-methylmercapto-phenyl)-
5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 25,7 g 4,4-Dimethyl-7-(2-methoxy-5-methylmercapto-benzoyl-amino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion.

Ausbeute: 16,2 g (64,6% der Theorie),
Schmelzpunkt: sintert ab 210°C.

c) 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-5-methylsulfonyl-phenyl)-
5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

8,4 g 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-5-methylmercapto-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion wurden mit 200 ml Eisessig, 50 ml Wasser, 2 g Natriumacetat und 10 ml 30%igem Wasserstoffperoxid versetzt und unter Rühren insgesamt 10 Tage auf 50°C erhitzt. Alle 2 Tage wurden weitere 5 ml 30%iges Wasserstoffperoxid zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, mit Pottasche

neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt und aus Äthylenglycomonomethyläther umkristallisiert.

Ausbeute: 2,7 g (32,6% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 255°C.

Beispiel 12

7,7-Dimethyl-2-(4-chlor-phenyl)-5H,7H-imidazo
[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 38,8 g 4,4-Dimethyl-7-(4-chlorbenzoylamino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion.
Ausbeute: 22,5 g (59,8% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 250°C (aus n-Propanol).

Beispiel 13

7,7-Dimethyl-2-benzyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-
4,6-dion

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 29 g 4,4-Dimethyl-7-phenylacetylamino-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion. Aus dem Hydrochlorid wurde die Base mit Ammoniak freigesetzt und diese über eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Chloroform/Aceton 19:1) gereinigt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 10 g (39,7% der Theorie),
Schmelzpunkt: 224–225°C.

Beispiel 14

7,7-Dimethyl-2-phenyläthyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochi-
nolin-4,6-dion

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 29,1 g 4,4-Dimethyl-7-(3-phenyl-propionylamino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion.

Ausbeute: 6,3 g (18,3% der Theorie),
Schmelzpunkt: 241–243°C.

Beispiel 15

7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-phenyl)-5H,7H-imidazo
[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 37,3 g 4,4-Dimethyl-7-(2-methoxy-benzoylamino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion.

Ausbeute: 12,2 g (33,8% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 250°C (aus Methanol).

Beispiel 16

7,7-Dimethyl-2-cyclohexyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochi-
nolin-4,6-dion

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 9,5 g 4,4-Dimethyl-7-(cyclohexyl-carbonylamino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion. Das Hydrochlorid wurde mit Ammoniak in die freie Base übergeführt und diese aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 6,5 g (79,3% der Theorie),
Schmelzpunkt: 284°C (Zersetzung).

Beispiel 17

7,7-Dimethyl-2-benzyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-
4,6-dion

9 g 2-Benzyl-4-carboxy-5-(2-carboxy-2-propyl)-benzimidazol wurden in 80 ml konzentriertem Ammoniak gelöst. Die Lösung wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand 1 Stunde auf 180° erhitzt und das Produkt aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,75 g (56% der Theorie),
Schmelzpunkt: 224–225°C.

Beispiel 18

7,7-Dimethyl-2-cyclopropyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dionhydrochlorid

a) 4,4-Dimethyl-7-(cyclopropyl-carbonyl-amino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 5,8 g 4,4-Dimethyl-7-acetamino-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion und 6,3 g Cyclopropancarbonsäurechlorid (Erhitzungsdauer 30 Stunden).

Ausbeute: 6 g (94% der Theorie),
(Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.)

b) 7,7-Dimethyl-2-cyclopropyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 6 g 4,4-Dimethyl-7-(cyclopropyl-carbonyl-amino)-8-nitro-2H,4H-isochinolin-1,3-dion.

Ausbeute: 4,8 g (83% der Theorie),
Schmelzpunkt: sintert ab 208°C, Zersetzung bei 240°C.

Beispiel 19

7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-5-methylsulfinyl-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

3,0 g 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-5-methylmercapto-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion wurden in 60 ml Eisessig gelöst und dann bei Raumtemperatur langsam 0,88 ml 30%iges Wasserstoffperoxid zugetropft. Es wurde 30 Minuten nachgerührt, mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung neutralisiert, mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Das nach dem Eindampfen des Chloroforms zurückbleibende Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt (Elutionsmittel: Chloroform mit steigenden Anteilen von Aceton).

Ausbeute: 2,2 g (74% der Theorie),
Schmelzpunkt: sintert ab 250°C.

Beispiel 20

2,7,7-Trimethyl-5-(3-diäthylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

4,2 g 2,7,7-Trimethyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion wurden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst, portionsweise mit 2,6 g einer 55%igen Suspension von Natriumhydrid in Öl versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 4,8 g 3-Diäthylaminopropylbromid-hydrobromid zugefügt, eine Stunde bei Raumtemperatur und 4 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphasen wurden mit Wasser gewaschen, eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Chloroform/Aceton = 19:1) gereinigt. Das Dihydrochlorid wurde aus Aceton/Äthanol mit ätherischer Salzsäure gefällt. Ausbeute: 1,9 g (29,5% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 250°C.

Beispiel 21

2,7,7-Trimethyl-5-(2-diäthylamino-äthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

4,2 g 2,7,7-Trimethyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion wurden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und mit 3,4 g Diäthylamino-äthylchlorid-hydrochlorid sowie 4,1 g Kaliumcarbonat versetzt. Das Gemisch wurde 8 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Elu-

tionsmittel: Chloroform/Aceton = 19:1) gereinigt. Das Dihydrochlorid wurde aus Aceton/Methanol mit ätherischer Salzsäure gefällt und aus Aceton/Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 1,2 g (19,3% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 250°C.

Beispiel 22

7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-diäthylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

4,9 g 2-Phenyl-4-carboxy-5-(2-carboxy-2-propyl)-benzimidazol wurden mit 2,6 g Diäthylamino-propylamin und 20 ml Äthylenglycol eine Stunde auf 180°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt, zweimal mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphasen eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Chloroform/Aceton = 19:1) gereinigt. Das Dihydrochlorid wurde aus Aceton mit ätherischer Salzsäure gefällt.

Ausbeute: 5,6 g (76% der Theorie),
Schmelzpunkt: 205–208°C

Beispiel 23

7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-diäthylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

5,1 g 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid wurden mit 50 ml Dimethylsulfoxid versetzt und portionsweise 2,6 g einer 55%igen Suspension von Natriumhydrid in Öl zugegeben. Nachdem eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurden 4,8 g 3-Diäthylaminopropylbromid-hydrobromid zugesetzt und 3 Stunden auf 50°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphasen wurden eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt. Das Dihydrochlorid wurde aus Aceton mit ätherischer Salzsäure gefällt und aus Methanol/Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 3,7 g (50,5% der Theorie),
Schmelzpunkt: 207–209°C.

Beispiel 24

7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(2-diäthylamino-äthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 23 aus 5,1 g 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid und 3,4 g 2-Diäthylamino-äthylchlorid-hydrochlorid. Ausbeute: 3,8 g (53,1% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 250°C.

Beispiel 25

7,7-Dimethyl-2-benzyl-5-(2-morpholino-äthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 23 aus 1,6 g 7,7-Dimethyl-2-benzyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion und 1,2 g 2-Morpholino-äthylchlorid-hydrochlorid. Ausbeute: 0,5 g (19,7% der Theorie),
Schmelzpunkt: 243–246°C.

Beispiel 26

7,7-Dimethyl-2-phenäthyl-5-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl-amino]-äthyl]-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

a) 7,7-Dimethyl-2-phenäthyl-5-(2-chlor-äthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion
Hergestellt analog Beispiel 23 bei Raumtemperatur aus 4,3 g 7,7-Dimethyl-2-phenäthyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochi-

nolin-4,6-dion und 2,2 g 2-Brom-1-chloräthan. Das viskose ölige Rohprodukt wurde direkt weiterverwendet.
Ausbeute: 5,3 g (100% der Theorie).

b) 7,7-Dimethyl-2-phenäthyl-5-[2-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-äthylamino)-äthyl]-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

2,8 g 7,7-Dimethyl-2-phenäthyl-5-(2-chloräthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion wurden mit 5 ml 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthylamin 40 Minuten auf 150°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde in Äther aufgenommen und mehrmals mit schwach essigsäurem Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde eingedampft, der Rückstand in Aceton aufgenommen und mit ätherischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0,8 g (18,4% der Theorie),
Schmelzpunkt: 207–210°C (Zers.).

Beispiel 27

7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-piperidino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 23 aus 3,4 g 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid und 3,4 g 3-Piperidino-propylchlorid.

Ausbeute: 3,2 g (63,6% der Theorie),
Schmelzpunkt: 234–238°C (sintert ab 227°C).

Beispiel 28

7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-phenyl)-5-[3-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthylamino)-propyl]-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

a) 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-phenyl)-5-(3-chlor-1-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

Hergestellt analog Beispiel 23 aus 3,7 g 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid und 1,9 g 1-Brom-3-chlorpropan. Das Produkt fiel beim Versetzen der Reaktionslösung mit Wasser aus. Es wurde in Methylenchlorid aufgenommen, getrocknet und nach dem Eindampfen aus Isopropanol umkristallisiert.
Ausbeute: 3,5 g (85% der Theorie),
Schmelzpunkt: 154–156°C.

b) 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-phenyl)-5-[3-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthylamino)-propyl]-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

3,4 g 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-phenyl)-5-(3-chlor-1-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion wurden mit 4,2 g 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthylamin 30 Minuten auf 140°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Elutionsmittel: Chloroform/Aceton = 19:1) getrennt. Das Produkt wurde in Aceton aufgenommen, mit ätherischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,7 g (71,7% der Theorie),
Schmelzpunkt: 192–194°C (Zers.).

Beispiel 29

7,7-Dimethyl-2-cyclohexyl-5-(3-di-n-propylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

a) 7,7-Dimethyl-2-cyclohexyl-5-(3-chlorpropyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

Hergestellt analog Beispiel 26a aus 3,1 g 7,7-Dimethyl-2-cyclohexyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion und 1,9 g 1-Brom-3-chlorpropan. Das Rohprodukt wurde direkt weiterverarbeitet.

b) 7,7-Dimethyl-2-cyclohexyl-5-(3-di-n-propylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

Das unter a) erhaltene Rohprodukt wurde mit 15 ml Di-n-propylamin 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Amin wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden eingedampft, der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt (Elutionsmittel: Chloroform/Aceton = 19:1). Das Dihydrochlorid wurde aus Aceton mit ätherischer Salzsäure gefällt (sehr langsame Kristallisation), abgesaugt und mit Aceton/Äther gewaschen.
Ausbeute: 1,1 g (21% der Theorie, bezogen auf 7,7-Dimethyl-2-cyclohexyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion),
Schmelzpunkt: 156–158°C.

Beispiel 30

7,7-Dimethyl-2-benzyl-5-(3-diäthylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 23 aus 3,2 g 7,7-Dimethyl-2-benzyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion und 3,4 g Diäthylaminopropylbromid-hydrobromid.

25 Ausbeute: 1,3 g (25,8% der Theorie),
Schmelzpunkt: 150 bis 153°C (sintert ab 130°C);
(aus Aceton).

Beispiel 31

7,7-Dimethyl-2-(4-chlorphenyl)-5-[2-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-äthyl)-amino)-äthyl]-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

35 a) 7,7-Dimethyl-2-(4-chlorphenyl)-5-(2-chloräthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

Hergestellt analog Beispiel 23 aus 7,5 g 7,7-Dimethyl-2-(4-chlorphenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion und 6,9 g 1-Brom-2-chloräthan.

40 Ausbeute: 4,2 g (50,7% der Theorie),
Schmelzpunkt: 176 bis 177°C.

b) 7,7-Dimethyl-2-(4-chlorphenyl)-5-[2-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl)-amino)-äthyl]-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

1,5 g 7,7-Dimethyl-2-(4-chlorphenyl)-5-(2-chloräthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion wurden mit 1,7 g N-Methyl-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-amin 3 Stunden auf 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, die Chloroformphase eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule chromatographiert (Elutionsmittel: Chloroform/Aceton = 19:1). Das Dihydrochlorid wurde aus Aceton mit ätherischer Salzsäure gefällt und aus Methylenchlorid/Aceton umkristallisiert.

55 Ausbeute: 0,8 g (35% der Theorie),
Schmelzpunkt: 230–231°C (Zers.).

Beispiel 32

60 7,7-Dimethyl-2-(4-chlorphenyl)-5-(3-diäthylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 23 aus 3,8 g 7,7-Dimethyl-2-(4-chlorphenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion und 3,1 g 3-Diäthylamino-propylbromid-hydrobromid.
Ausbeute: 1,5 g (28,5% der Theorie),
Schmelzpunkt: 206–208°C.

Beispiel 33

7,7-Dimethyl-2-(4-chlorphenyl)-5-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-äthyl]-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-trihydrochlorid

2,1 g 7,7-Dimethyl-2-(4-chlorphenyl)-5-(2-chloräthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion wurden mit 10 ml N-Methyl-piperazin 2 Stunden auf 130°C erhitzt. Überschüssiges N-Methyl-piperazin wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand über Kieselgel (Elutionsmittel: Chloroform/Aceton = 19:1) gereinigt. Das Trihydrochlorid wurde aus Aceton mit ätherischer Salzsäure gefällt und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1 g (34,7% der Theorie),
Schmelzpunkt: 263–266°C (Zers.).

Beispiel 34

7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-(2-diäthyl-amino-äthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 23 aus 2,9 g 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid und 2 g 2-Diäthyl-amino-äthylbromidhydrobromid.

Ausbeute: 1,3 g (33,5% der Theorie),
Schmelzpunkt: 235–238°C.

Beispiel 35

7,7-Dimethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-5-[2-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthylamino)-äthyl]-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 26b aus 1 g 7,7-Dimethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-5-(2-chloräthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion und 3 g 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylamin.

Ausbeute: 0,3 g (19,5% der Theorie),
Schmelzpunkt: 210–212°C (aus Isopropanol).

Beispiel 36

7,7-Dimethyl-2-phenäthyl-5-(2-methylamino-äthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid
3,0 g 2-Phenäthyl-4-carboxy-5-(2-carboxy-2-propyl)-benzimidazol, 2 ml Methylamino-äthylamin und 15 ml Äthylenglykol wurden 2 Stunden auf 180°C erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Äthylenglykols im Vakuum wurde in Chloroform aufgenommen, mit Kochsalzlösung gewaschen, das Chloroform abdestilliert, der Rückstand in Aceton aufgenommen und mit methanolischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 3,2 g (81,2% der Theorie),
Schmelzpunkt: 181–184°C.

Beispiel 37

7,7-Dimethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-5-(2-methylamino-äthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 36 aus 3 g 2-(4-Methoxyphenyl)-4-carboxy-5-(2-carboxy-2-propyl)-benzimidazol und 2 ml Methylaminoäthylamin. Vor dem Fällen des Dihydrochlorids wurde über eine Kieselgelsäule chromatographiert (Elutionsmittel: Chloroform/Aceton = 19:1).

Ausbeute: 1,1 g (23,6% der Theorie),
Schmelzpunkt: über 260°C.

Beispiel 38

7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)-propyl]-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-trihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 36 aus 1,6 g 2-Phenyl-4-car-

boxy-5-(2-carboxy-2-propyl)-benzimidazol und 0,94 g 3-(4-Methyl-1-piperazinyl)-propylamin.
Ausbeute: 2,5 g (90% der Theorie),
Schmelzpunkt: 235°C (Zers.).

5

Beispiel 39

7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(2-dimethylamino-äthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid
Hergestellt analog Beispiel 36 aus 1,6 g 2-Phenyl-4-carboxy-5-(2-carboxy-2-propyl)-benzimidazol und 0,53 g 2-Dimethylamino-äthylamin.

Ausbeute: 1,5 g (66,8% der Theorie),
Schmelzpunkt: 234–237°C.

15

Beispiel 40

7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(2-morpholino-äthyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 36 aus 1,6 g 2-Phenyl-4-carboxy-5-(2-carboxy-2-propyl)-benzimidazol und 0,78 g 2-Morpholino-äthylamin.

Ausbeute: 2 g (81,4% der Theorie),
Schmelzpunkt: 261–263°C.

Beispiel 41

25 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-dimethylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid
Hergestellt analog Beispiel 23 aus 3,4 g

7,7-Dimethyl-2-phenyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid und 1,7 g

30 3-Dimethylamino-propyl-chlorid-hydrochlorid (Temperatur 50–60°C, Reaktionszeit 18 Stunden).

Ausbeute: 1,5 g (32,4% der Theorie),
Schmelzpunkt: 234–235°C.

35

Beispiel 42

7,7-Dimethyl-2-cyclopropyl-5-(3-diäthylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

Hergestellt analog Beispiel 23 aus 2,45 g 7,7-Dimethyl-2-cyclopropyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-hydrochlorid und 2,3 g 3-Diäthylamino-propyl-bromidhydrobromid. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Chloroform mit steigenden Anteilen Aceton) gereinigt.

Ausbeute: 1,3 g (36% der Theorie),
45 Schmelzpunkt: 185–187°C (Zers.).

Beispiel 43

2,7,7-Trimethyl-5-[3-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthylamino)-propyl]-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-difumarat

Hergestellt analog Beispiel 22, jedoch ohne Lösungsmittel, aus 3,4 g 2-Methyl-4-carboxy-5-(2-carboxy-2-propyl)-benzimidazol und 3,4 g 3-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthylamino]propylamin. Das Difumarat wurde aus Aceton gefällt.

55 Ausbeute: 5,5 g (61% der Theorie),
Schmelzpunkt: 134–135°C (Zers.).

Beispiel 44

7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-diäthylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

60 Eine Mischung aus 1,06 g 5,7,7-Trimethyl-2-phenyl-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion und 3 ml 3-Diäthylamino-propylamin wurden 30 Stunden auf 170°C erhitzt. Überschüssiges Amin wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und dann wie in Beispiel 22 weiterbehandelt.

Ausbeute: 0,29 g (20% der Theorie),
Schmelzpunkt: 205–208°C.

Beispiel 45

7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-äthylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 22 aus 3,2 g 2-Phenyl-4-carboxy-5-(2-carboxy-2-propyl)-benzimidazol und 3 ml 3-Äthylamino-propylamin, jedoch ohne Lösungsmittel und bei 130°C. Das Dihydrochlorid wurde aus Aceton mit methanolischer Salzsäure gefällt.

Ausbeute: 3,6 g (77,7% der Theorie),
Schmelzpunkt: 226–230°C.

Arzneimittelbeispiele

Beispiel A

Tabletten zu 50 mg 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-diäthylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

| | |
|------------------------|-----------------|
| Wirksubstanz | 50,0 mg |
| Milchzucker | 100,0 mg |
| Kollidon 25 | 5,0 mg |
| Carboxymethylcellulose | 19,0 mg |
| Magnesiumstearat | 1,0 mg |
| | <u>175,0 mg</u> |

Feuchtsiebung: 1,5 mm

Trocknen: Umlufttrockenschrank 50°C

Trockensiebung: 1 mm

Dem Granulat die restlichen Hilfsstoffe zumischen und Endmischung zu Tabletten verpressen.

Tablettengewicht: 175 mg³⁵
Stempel: 8 mm Ø

Beispiel B

Dragées zu 25 mg 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-diäthylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

1 Dragéekern enthält:

| | |
|------------------------|------------------------------|
| Wirksubstanz | 25,0 mg |
| Maisstärke getrocknet | 45,0 mg |
| Lösliche Stärke | 2,0 mg |
| Carboxymethylcellulose | 7,0 mg |
| Magnesiumstearat | 1,0 mg |
| | <u>80,0 mg</u> ⁵⁰ |

Wirkstoff und Stärke mit wässriger Lösung der löslichen Stärke gleichmässig befeuchten.

Feuchtsiebung: 1,0 mm

Trockensiebung: 1,0 mm

Trocknung: 50°C im Umlufttrockenschrank

Granulat und restliche Hilfsstoffe mischen und zu Kernen verpressen.

Kerngewicht: 80 mg
Stempel: 6 m
Wölbungsradius: 5 mm

Die fertigen Kerne werden auf übliche Weise mit einem Zuckerüberzug im Dragierkessel versehen.
Dragéegewicht: 120 mg

Beispiel C

Suppositorien zu 50 mg

7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-diäthylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

1 Zäpfchen enthält:

| | |
|--|-------------------|
| Wirksubstanz | 50,0 mg |
| Zäpfchenmasse (z.B. Witepsol H 19 und Witepsol H 45) | 1 650,0 mg |
| | <u>1 700,0 mg</u> |

Herstellungsverfahren:

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

Zäpfchengewicht: 1,7 g

Beispiel D

Ampullen zu 50 mg 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-diäthylamino-propyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid

1 Ampulle enthält:

| | |
|--------------|-----------|
| Wirksubstanz | 50,0 mg |
| Sorbit | 250,0 mg |
| Dest. Wasser | ad 5,0 mg |

Herstellungsverfahren:

Die Wirksubstanz und Sorbit werden in dest. Wasser gelöst, dann wird auf das angegebene Volumen aufgefüllt und sterilfiltriert.

Abfüllung: in Ampullen zu 5 ml
Sterilisation: 20 Minuten bei 120°C

Beispiel E

Tropfen mit 25 mg 7,7-Dimethyl-2-phenyl-5-(3-diäthylaminopropyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion-dihydrochlorid pro 5 ml

| | |
|-----------------------------|-------------|
| Wirksubstanz | 5,0 g |
| p-Oxybenzoesäuremethylester | 0,035 g |
| p-Oxybenzoesäurepropylester | 0,015 g |
| Anisöl | 0,05 g |
| Menthol | 0,06 g |
| Saccharin-Natrium | 1,0 g |
| Glycerin | 10,0 g |
| Äthanol | 40,0 g |
| Dest. Wasser | ad 100,0 ml |

Herstellungsverfahren:

Die Benzoessäureester werden in Äthanol gelöst und anschliessend das Anisöl und das Menthol zugegeben. Dann wird die Wirksubstanz, Glycerin und Saccharin-Natrium in Wasser gelöst, zugegeben. Die Lösung wird anschliessend klar filtriert.

Beispiel F

Tabletten zu 100 mg 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-5-methylsulfonyl-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

Zusammensetzung:

| | |
|------------------------|-----------------|
| 1 Tablette enthält: | |
| Wirksubstanz | 100,0 mg |
| Milchzucker | 50,0 mg |
| Kolidon 25 | 5,0 mg |
| Carboxymethylcellulose | 19,0 mg |
| Magnesiumstearat | 1,0 mg |
| | <u>175,0 mg</u> |

Feuchtsiebung: 1,5 mm
 Trocknen: Umlufttrockenschrank 50°C
 Trockensieben: 1 mm

Dem Granulat die restlichen Hilfsstoffe zumischen und Endmischung zu Tabletten verpressen.

Tablettengewicht: 175 mg
 Stempel: 8 mm Ø

Beispiel G

Dragées zu 50 mg 7,7-Dimethyl-2-(2-methoxy-5-methylsulfonyl-phenyl)-5H,7H-imidazo[4,5-h]isochinolin-4,6-dion

1 Dragéekern enthält:
 Wirksubstanz
 Maisstärke getr.
 Lösliche Stärke
 Carboxymethylcellulose
 Magnesiumstearat

50,0 mg¹⁵
 20,0 mg
 2,0 mg
 7,0 mg
 1,0 mg
 80,0 mg²⁰

Wirkstoff und Stärke mit wässriger Lösung der löslichen Stärke gleichmässig befeuchten.

Feuchtsiebung: 1,0 mm
 5 Trockensiebung: 1,0 mm
 Trocknung: 50°C im Umlufttrockenschrank

Granulat und restliche Hilfsstoffe mischen und zu Kernen verpressen.

10
 Kerngewicht: 80 mg
 Stempel: 6 mm
 Wölbungsradius: 5 mm

Die fertigen Kerne werden auf übliche Weise mit einem Zuckerüberzug im Dragierkessel versehen.

Dragéegewicht: 120 mg