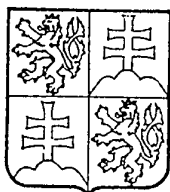


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU 274 495 K PATENTU

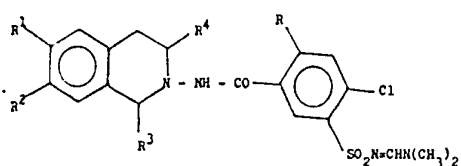
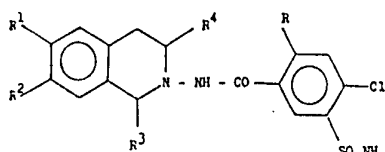
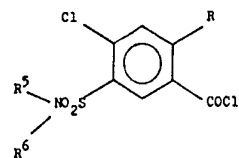
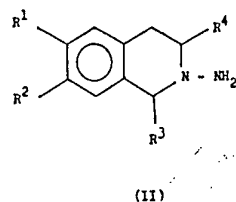
(21) PV 9025 - 88 . Z
(22) Přihlášeno 29 12 88
(30) Právod přednosti od 30 12 87 HU
(6132/87)
(40) Zveřejněno 12 09 90
(45) Vydáno 30 09 92

(11)
(13) B2
(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 217/08

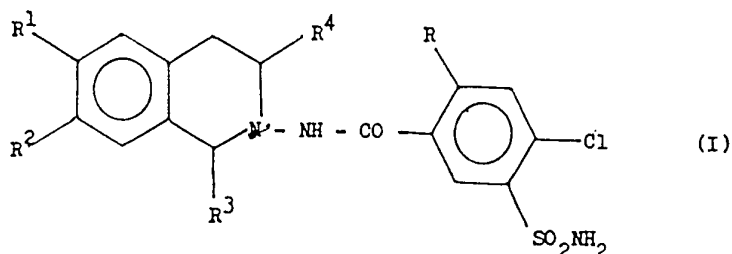
(72) Autor vynálezu PÁLOSI ENDRE inr., KORBONITS DEZSŐ Dr. BUDAPEŠT, MOLNÁR ERZSÉBET inr., SZÖDLIGET, SZVOBODA IDA inr., DUNAKESZI, HÁRSING LÁSZLO Dr., SIMON GYÖRGY Dr., GERGELY VERA Dr., KÖRMÖCZI PÉTER Dr., VIRÁG SÁNDOR Dr., BUDAPEŠT, MÁRMAROSI KATALIN inr., BIATORBÁGY, (HU)
(73) Majitel patentu CHINOIN GYÓGYSZER - ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT. BUDAPEŠT (HU)

(54) Způsob výroby 2-aminotetrahydroisochinolinových derivátů

(57) Řešení se týká způsobu výroby 2-amino-tetrahydroisochinolinových derivátů obecného vzorce I, kde R znamená atom vodíku nebo chlo-ru, R^1 a R^2 znamenají atom vodíku nebo met-hoxyskupinu a R^3 a R^4 znamenají atom vodíku nebo methyl tak, že se uvede do reakce 2-ami-notetrahydroisochinolinový derivát obecného vzorce II, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají svrchu uvedený význam, s derivátem karboxylové ky-seliny obecného vzorce III, kde R^5 a R^6 zna-menají atomy vodíku nebo společně tvoří sku-pinu $=CHN(CH_3)_2$ v případě sloučeniny obecné-ho vzorce Ia, kde R, R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají svrchu uvedený význam, potom se ochranná sku-pina odštěpí v alkalickém prostředí.



Vynález se týká způsobu výroby nových 2-aminotetrahydroisochinolinových derivátů obecného vzorce I



kde

R znamená atom vodíku nebo atom chloru,

R¹ a R² znamenají atom vodíku nebo methoxyskupinu,

R³ a R⁴ znamenají atom vodíku nebo methyl,

tyto sloučeniny je možno zpracovat na farmaceutické prostředky s diuretickým, antihypertenzivním a saluretickým účinkem.

Jsou známa diuretika, která obsahují nahrazenovám kruhu volnou karboxylovou skupinu, například furosemid, popsáný v NSR pat. spisu č. 1 122 541 a v publikacích K. Sturm, W. Siedel, R. Weyer a H. Ruschig, Chem. Ber. 99, 328 (1966), karboxamidovou skupinu jako diapamid, popsáný v NSR pat. spisu č. 1 158 927 a v publikaci L. J. Blouin, D. H. Kaump, R. L. Fransway, D. Williams, J. New Drugs 3, 302 (1963) nebo zbytek hydrazidu karboxylové kyseliny jako clopamid, popsáný v maďarských pat. spisech č. 150 352 a 152 300 a v publikaci A. Lindenmann, E. Schenker, E. Fluckinger, M. Taeschler, Arzneim.-Forsch. 13, 269 (1963),

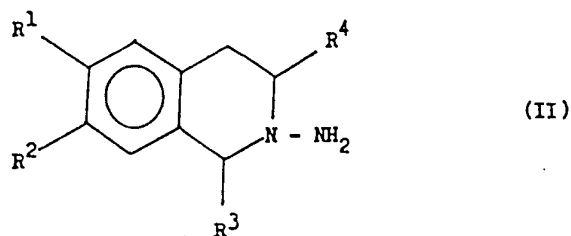
Chemická struktura sloučenin, která je možno získat způsobem podle vynálezu se podstatně liší od struktury shora uvedených látek. Sloučeniny s isochinolinovým kruhem a diuretickým účinkem ještě nebyly popsány a je proto překvapující, že sloučeniny obecného vzorce I mají velmi dobrý diuretický a saluretický účinek. Při pokusech na krysách byly tyto látky při perorální dávce 5 mg/kg srovnávány s dihydrochlorothiazidem a furosemidem. Sloučeniny, získané podle příkladů 1 a 2 byly zvláště výhodné, zejména pokud jde o množství vyloučené moči a iontů alkalických kovů, přičemž poměr vyloučeného sodíku k draslíku je také příznivý.

Zvláště výhodná je skutečnost, že pokud jde o účinnost, jsou sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu výhodnější v tom smyslu, že na rozdíl od jiných látek s podobným účinkem není jejich účinek tak rychlý. Po podání trvá účinek těchto látek 24 hodin.

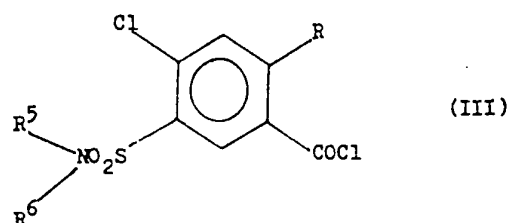
Akutní toxicita sloučenin, získaných způsobem podle vynálezu je daleko nižší, než toxicita sloučenin užitých pro srovnání a v důsledku toho je příznivější také terapeutický index.

Obvykle je možno použít tablety, povlékané tablety nebo kapsle, které obsahují 1 až 300 mg účinné složky a mimoto obvyklá pojiva a plniva i nosiče, které se obvykle užívají pro perorální podání v lidském lékařství.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R, R¹, R², R³ a R⁴ mají svrchu uvedený význam, je způsobem podle vynálezu možno připravit tak, že se uvede do reakce 2-aminotetrahydroisochinolinový derivát obecného vzorce II



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají svrchu uvedený význam, s derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce III



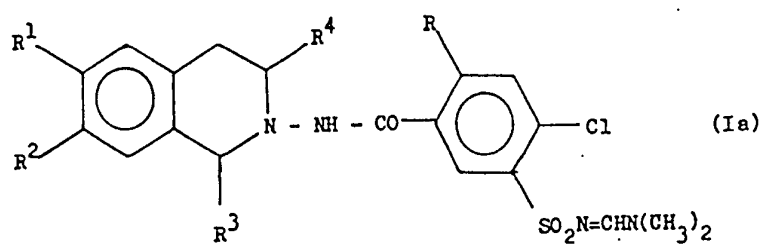
kde

R má svrchu uvedený význam a

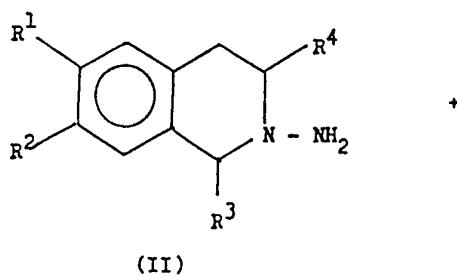
R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku nebo spolu tvoří skupinu $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$,

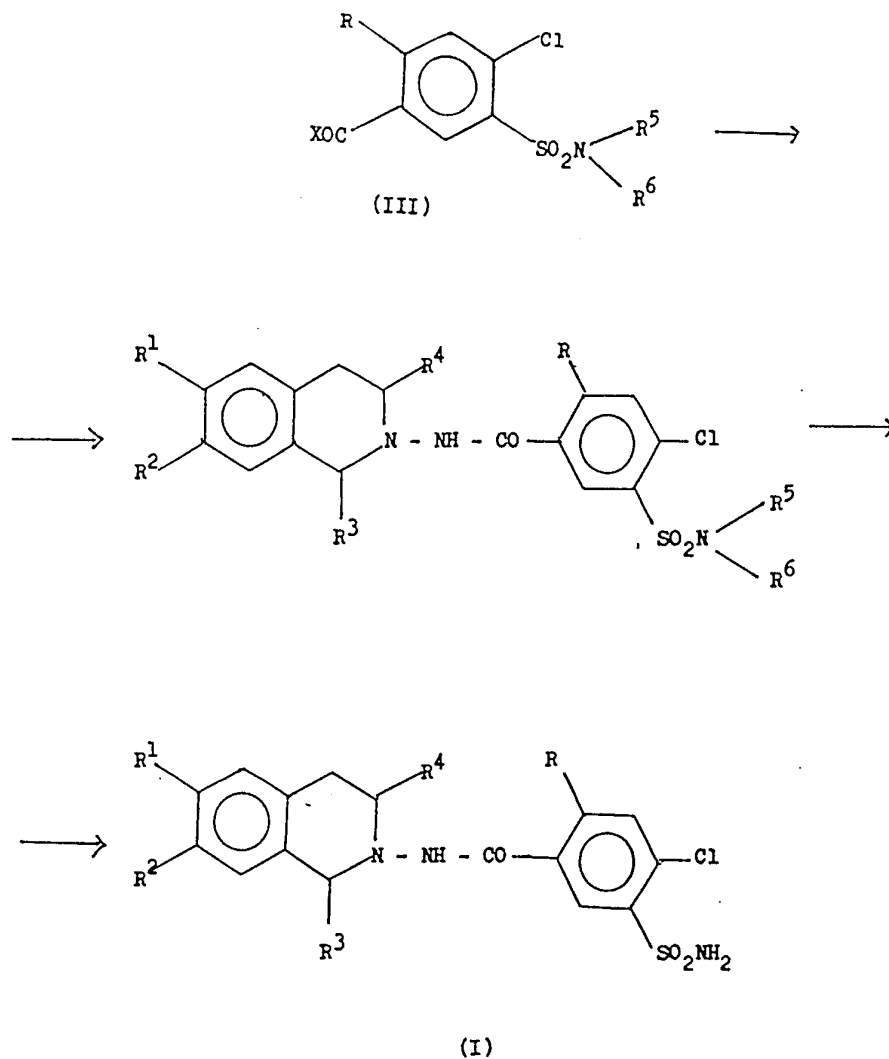
a v případě, že R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku, získá se přímo produkt obecného vzorce I

a v případě, že R^5 a R^6 společně tvoří skupinu $=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, získá se produkt obecného vzorce Ia



kde R , R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají svrchu uvedený význam, potom se ochranná skupina odštěpí v alkalickém prostředí. Ochrannou skupinu je možno odštěpit v alkalickém prostředí způsobem podle reakčního schématu "A"

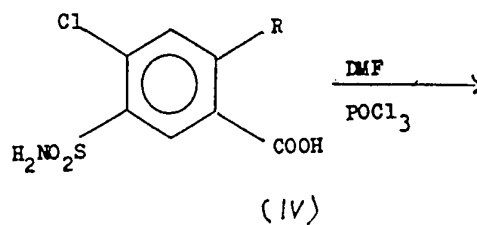


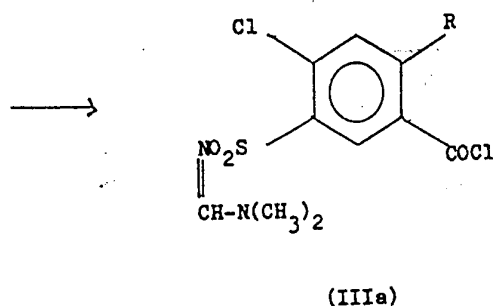
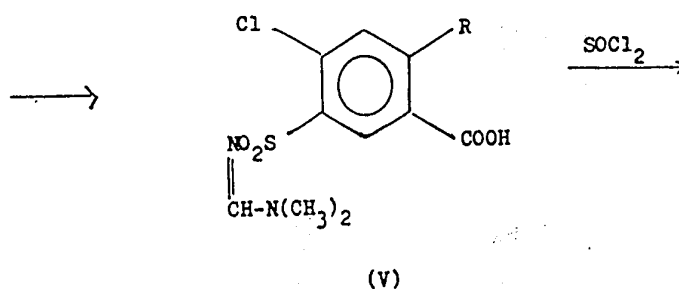


Při této reakci se k acylaci užije volná karboxylová kyselina nebo její reaktivní derivát, například halogenid kyseliny, její nižší alkylester nebo aktivní ester nebo směsný anhydrid. Z alkylesterů jsou výhodné methylester nebo ethylester, z aktivních esterů je možno použít kyanomethylester. Reakční složky se užívají v ekvimolárním množství a k reakční směsi se přidá triethylamin nebo amid sodíku.

V některých případech může být výhodné substituovat sulfonamidovou skupinu. Za tímto účelem je možno použít kondenzaci s formamidocetatepy za vzniku aminomethylidensulfonamidů podle reakčního schéma B

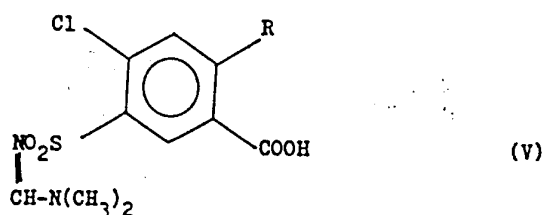
Reakční schéma "B"



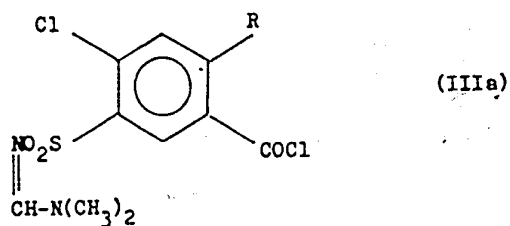


Tato reakce je zvláště důležitá v případě, že se při acylaci podle reakčního schéma "A" užívá chloridu kyseliny. Tyto "chráněné" chloridy kyselin jsou daleko stálější než odpovídající sloučeniny, které obsahují volný sulfonamid. Reakci je možno provádět v dimethylformamidu při teplotě v rozmezí 40 až 80 °C při použití směsi dimethylformamidu a dimethylacetalu.

Sloučeniny obecného vzorce V



je možno získat s výhodou tak, že se nejprve připraví směs dimethylformamidu a dimethylacetalu in situ v reakční směsi a potom se tato látka uvede v reakci přímo s "chráněnou" kyselinou vzorce V a vzniklá sloučenina se uvede do reakce s thionylchloridem, čímž se v dobrém výtěžku získá chlorid kyseliny obecného vzorce IIIa



Acetylace působením chloridu kyseliny nebo směsného anhydridu se provádí v polárních rozpouštědlech, například tetrahydrofuranu, dioxanu, pyridinu, dimethylformamidu, dimethylacetamidu nebo dimethylmočoviny. V průběhu reakce se může teplota pohybovat v rozmezí -20°C až teplota varu použitého rozpouštědla. V případě, že se použije nebázické rozpouštědlo, například pyridin, je možno použít jako činidlo, které váže kyselinu, organickou bazi, například triethylamin nebo dimethylanilin.

Chloridy kyselin obecného vzorce III, ve kterém X znamená atom chloru, je možno užít k acylaci, přičemž tuto acylaci je možno provádět ve směsi vody a organického rozpouštědla, mísitelného s vodou za přítomnosti uhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo hydrogenuhličitanu jako činidla, které váže kyseliny.

Jako organické rozpouštědlo, mísitelné s vodou může být použito protické nebo aprotické rozpouštědlo. Jako aprotické rozpouštědlo je možno užít ethery, například dioxan nebo tetrahydrofuran nebo ketony, například aceton nebo amidy kyselin, například dimethylformamid nebo dimethylacetamid. Z protických rozpouštědel je možno užít nižší alifatické alkoholy, například methylelalkohol, ethylelalkohol nebo propylelalkohol.

Jako uhličitán alkalického kovu je možno užít uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, z uhličitánů kovů alkalických zemin je možno užít uhličitán hořečnatý nebo vápenatý a z hydrogenuhličitánů alkalických kovů je možno užít hydrogenuhličitán sodný nebo draselný. Reakce se s výhodou provádí při teplotě v rozmezí 0 až 100°C a zvláště 10 až 30°C .

Při přípravě směsného anhydridu je možno uvést do reakce kyselinu obecného vzorce V s alkylesterem kyseliny chloruhličité. S výhodou se užije methylester nebo ethylester uvedené kyseliny. Směsné anhydridy je možno izolovat nebo s výhodou připravit přímo v reakční směsi a potom bez izolace uvést do reakce s aminosloučeninou obecného vzorce II.

Ochranné skupiny je možno odstranit hydrolýzou v alkalickém prostředí. Tuto reakci je možno provádět ve vodném prostředí při použití silné anorganické zásady, s výhodou hydroxidu sodného nebo draselného. Reakce se provádí v teplotním rozmezí 20 až 80°C , s výhodou 50 až 60°C . Na 1 mol hydrolyzované sloučeniny se užije 2 až 6 molů, s výhodou 3 až 4 moly anorganické zásady.

V případě, že se užije jako karboxylová kyselina sloučenina obecného vzorce III, ve kterém X znamená hydroxylovou skupinu a R , R^5 a R^6 mají svrchu uvedený význam, potom je možno reakci provádět za přítomnosti kondenzačního činidla. K tomuto účelu je vhodný například dicyklohexylkarbodiimid nebo tetrachlorsilan. Reakce se s výhodou provádí v pyridinu.

Při pokusech na kryších je možno prokázat velmi dobrou saluretickou účinnost sloučenin, získaných způsobem podle vynálezu, požadovaný účinek je možno pozorovat 1 až 2 hodiny po podání. Maximálního účinku se dosahuje po 3 až 5 hodinách a tento účinek trvá 24 hodin, po tuto dobu je možno pozorovat zvýšené vylučování moči. Zvláště výhodou nových sloučenin je příznivý poměr mezi množstvím vylučovaného sodíku a kraslíku a nízká toxicita. Hodnota LD_{50} pro myši je při perorálním podání uvedených látek vyšší než $3\,000$ mg/kg.

Pro perorální podání u lidí se užívá 1 až 300 mg účinné látky ve formě tablet, povlékaných tablet a kapslí, které dále obsahují obvyklá plniva a nosiče.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

Příklad 1

43,2 g, 2-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochloridu, připraveného podle publikace J. Het. Cem. 20, 121 (1983) a 24,5 g uhličitanu vápenatého se míchá 30 minut ve 400 ml směsi dioxanu a vody v poměru 2 : 1. Po malých podílech a za míchání se ke vzniklé suspenzi při teplotě místnosti přidá 59,5 g, 4-chlor-3-sulfamoylbenzoylchloridu, jehož příprava je popsána v publikaci J. Med. Chem. 11, 970 (1968). Reakční směs se míchá ještě 2 hodiny a potom se zředí 300 ml vody. Krystalky se oddělí filtrací za odsávání a potom se promyjí vodou s 0,5 N kyseliny chlorovodíkové a potom ještě vodou. Tímto způsobem se ve výtěžku 84 % získá 71,9 g 2-[2-(3'-sulfamoyl-4'-chlor)benzoyl]-7-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu ve formě bílých krystalků. Po překrystalování z roztoku louhu má produkt teplotu tání 225 až 228 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$

vypočteno C 52,53, H 4,41, N 11,49, Cl 9,69, S 8,77 %

nalezeno C 52,26, H 4,41, N 11,32, Cl 9,86, S 8,90 %.

Příklad 2

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak vychází se z 28,2 g 1-methyl-2-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, 17,5 g uhličitanu vápenatého, 43,2 g 4-chlor-3-sulfamoylbenzoylchloridu a 350 ml směsi dioxanu a vody v poměru 2 : 1. Tímto způsobem se ve výtěžku 74,8 % získá 48,3 g 1-methyl-2-[2-(3'-sulfamoyl-4'-chlor)-benzoyl]-7-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu. Po vysrážení zásadou taje výsledný produkt při teplotě 227 až 229 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{18}ClN_3O_3S$

vypočteno C 53,75, H 4,78, N 11,06, Cl 9,33, S 8,44 %

nalezeno C 53,86, H 4,66, N 11,17, Cl 9,41, S 8,48 %

Příprava východových látek

A) 21,5 g 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochloridu, jehož příprava je popsána v Monatshefte, sv. 53 až 54, str. 959 (1929) se rozpustí v 50 ml vody a k roztoku se přidá 8,22 g dusitanu sodného a 25 ml vody po kapkách v průběhu 1 hodiny při teplotě 75 °C. Reakční směs se po ukončení míchání zchladí na 75 °C a míchá se ještě 2 hodiny, potom se extrahuje 6 x 30 ml chloroformu. Chloroformové roztoky se slijí, promyjí se 50 ml vody, vysuší a odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se ve výtěžku 93 % získá 19,2 g 1-methyl-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, který má formu hnědého oleje a užije se bez dalšího čištění v následujícím stupni.

B) Nitrososloučenina, získaná v předchozím stupni se rozpustí ve 32 ml ledové kyseliny octové a vzniklý roztok se přidá po kapkách za chlazení směsí vody a ledu a za míchání v suspenzi 31,9 g práškového zinku ve 30 ml vody. Reakční směs se potom 1 hodinu chladí směsí vody a ledu a potom se bez chlazení míchá ještě 2 hodiny. Potom se směs zahřeje na teplotu 85 °C, zfiltruje se a zbývající zinek se promyje 3 x 20 ml horkého 5% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Filtrát se alkalizuje přidáním 40% roztoku hydroxidu sodného a potom se extrahuje 4 x 100 ml chloroformu. Chloroformový roztok se promyje vodou, vysuší a odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se ve výtěžku 100 % získá 18 g 1-methyl-2-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu ve formě hnědého oleje, který je možno užít k následující reakci bez dalšího čištění.

Příklad 3

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 2, avšak jako výchozích látek se užije 28,1 g 1-methyl-2-amino 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetraisochoinolinu, jehož příprava je popsána v J. Pract. Chem. 327, 445 (1985), 7 g uhličitanu vápenatého, 32,1 g 4-chlor-3-sulfamoyl-benzoylchloridu a 20 ml směsi dioxanu a vody v poměru 2 : 1. Tímto způsobem se ve výtěžku 90 % získá 50 g 1-methyl-2- -- (3'-sulfamoyl-4'-chlorbenzyl)amino-7-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochoinolinmonohydrátu s teplotou tání 230 až 233 °C.

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}\cdot\text{xH}_2\text{O}$

vypočteno C 49,83, H 5,28, N 9,18, Cl 7,74, S 7,00 %

nalezeno C 49,58, H 5,00, N 8,84, Cl 7,50, S 6,81 %.

Příklad 4

Opakuje se způsob podle příkladu 1, avšak reakce se provádí ve 400 ml směsi isopropyl-alkoholu a vody v poměru 2 : 1. Tímto způsobem se ve výtěžku 82 % získá 70,1 g 2- -- (3'-sulfamoyl-4'-chlorbenzyl)amino-7-1,2,3,4-tetrahydroisochoinolinu. Po překrystalování z roztoku louhu má výsledný produkt teplotu tání 226 až 228 °C.

Příklad 5

22,6 g 2-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochoinolinu se rozpustí ve 400 ml dioxanu a ke vzniklému roztoku se přidá roztok 12,7 g bezvodého uhličitanu sodného ve 200 ml vody. Směs se chladí studenou vodou a míchá se, současně se po kapkách přidává roztok 68 g 4-chlor-3- -- (N-dimethylaminomethyliden)sulfamoylbenzoyl-7chloridu ve 400 ml dioxanu, přičemž teplota se udržuje v rozmezí 15 až 20 °C. Po skončeném přidávání se reakční směs míchá 2 hodiny při teplotě 20 °C a potom se zfiltruje k vyčištění roztoku. Filtrát se zředí 2 litry vody, vzniklé krystalky se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se vodou a usuší při teplotě 80 °C. 63 g takto získaného surového produktu se míchá 8 hodin při teplotě 50 °C se 430 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Roztok se aktivuje aktivním uhlím, zfiltruje a pH filtrátu se upraví na 6 přidáním 2N kyseliny chlorovodíkové za chlazení a míchání. Vy-srážený produkt se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a usuší při teplotě 80 °C. Tímto způsobem se ve výtěžku 60 % získá 43,9 g 2- -- (3'-sulfamoyl-4'-chlor)benzoyl-7amino-1,2,3,4-tetrahydroisochoinolinu s teplotou tání 225 až 227 °C.

Příprava výchozí látky

14,5 g 4-chlor-3- -- (N-dimethylaminomethyliden)sulfamoyl-7benzoové, připravené podle nizozemského patentového spisu č. 7 604 356 se uvede do suspenze v 50 ml thionylchloridu a k suspenzi se přidají dvě kapky dimethylformamidu a potom se reakční směs zahřívá za míchání 2 hodiny na teplotu varu. Potom se směs zfiltruje k získání čirého roztoku a filtrát se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se ve výtěžku 82 % získá 12,7 g 4-chlor-3- -- (N-dimethylaminomethyliden)sulfamoyl-7benzoylchloridu ve formě bílých krystalků s teplotou tání 140 °C. Po překrystalování z benzenu je teplota tání výsledného produktu 154 až 155 °C.

Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 38,84, H 3,26, N 9,06, Cl 22,93, S 10,37 %

nalezeno C 38,28, H 3,07, N 8,94, Cl 23,14, S 10,58 %.

Příklad 6

8,27 g 2-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu se uvede do suspenze ve 25 ml pyridinu a k získané suspenzi se přidá 17,25 g 4-chlor-3- $\text{-(N-dimethylaminomethyliden)sulfamoyl}$ -benzoylchloridu a potom se reakční směs zahřívá na teplotu 60 až 70 °C do získání žlutého roztoku. Tento hustý žlutý roztok se nechá stát přes noc a následujícího dne se přidá 200 ml vody. Vyloučí se žlutý pryžovitý produkt, který se několikaminutovým mícháním rozdrobí na běžový prášek. Tento produkt se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a usuší. 21 g takto získaného surového produktu se hydralizuje obdobným způsobem jako v příkladu 5 působením 143 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Tímto způsobem se ve výtěžku 75 % získá 15,4 g 2- $\text{-(3'-sulfamoyl-4'-chlorbenzoyl)-amino}$ -1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu s teplotou tání 225 až 227 °C.

Příklad 7

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 4 s tím rozdílem, že se reakce provádí ve 350 ml směsi ethanolu a vody v poměru 2 : 1.

Příklad 8

1,2 g 1-methyl-2-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochloridu se rozpustí v 15 ml směsi dioxanu a vody v poměru 2 : 1 a k roztoku se přidá 1,7 g hydrogenuhličitanu sodného. Potom se po malých podílech v průběhu 1/2 hodiny za stálého míchání přidá 1,75 g 2,4-dichlor-5-sulfamoylbenzoylchloridu, získaného podle publikace Ber. 92, 335, 1966. Po skončeném přidávání chloridu se směs ještě 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a potom odpaří ve vakuu. Odparek se rozetře, krystalky se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se vodou a usuší. Surový produkt se nechá krystalizovat ze 70% vodného ethanolu. Tímto způsobem se ve výtěžku 56 % získá 1,4 g 1-methyl-2- $\text{-(2',4'-dichlor-5-sulfamoyl)-benzoylamino}$ -1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu s teplotou tání 218 až 220 °C (za rozkladu).

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 49,30, H 4,14, N 10,14, Cl 17,17, S 7,74 %

nalezeno C 50,00 H 4,10, N 10,35, Cl 17,22, S 7,90 %.

Test na diuretický a saluretický účinek u krys

Pokusy byly prováděny na krysích samcích kmene LATI CFY s průměrnou hmotností 240 g. Zvířatům bylo podáváno standardní krmivo. 16 hodin před pokusem bylo krmivo odebráno, avšak příjem kapaliny nebyl omezen. Aby bylo možno prokázat diuretický účinek, bylo užito Lipschitznekova postupu, modifikovaného Kagawou a Kalmem v publikaci Arch. Int. Pharmacodyn. 137, 241 - 9, (1962). Zvířata byla uložena do metabolických klecí. Moč byla shromažďována v periodách 0 až 6 a 0 až 24 hodin. Kontrolním zvířatům byl žaludeční sondou podán fyziologický roztok v dávce 25 ml/kg. Zkoumaná látka byla zvířatům podávána žaludeční sondou v 5 mg/kg ve fyziologickém roztoku, jehož množství odpovídalo množství, podávanému kontrolními zvířaty. Po 6 hodinách byl zvířatům podán objem fyziologického roztoku, který se rovnal objemu moči, vyloučené v průběhu 0 až 6 hodin. Tento fyziologický roztok byl opět podán žaludeční sondou.

Množství vyloučené moči v průběhu 0 až 6 a 0 až 24 hodin bylo změřeno a sečteno, také byla stanovena koncentrace sodíku a draslíku a poměr množství vyloučeného sodíku a draslíku v moči v uvedeném období.

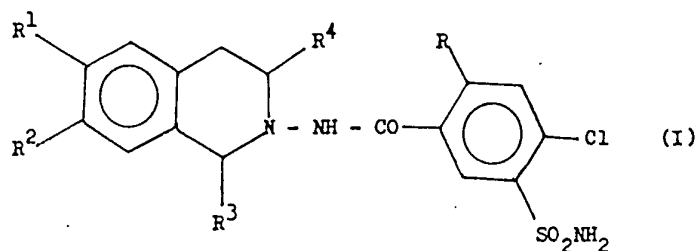
Současně s každými pokusnými skupinami byly užity také kontrolní skupiny, kterým byl podáván fyziologický roztok a hypothiazid.

Výsledky jediné perorální dávky 5 mg/kg uvedených látek na vylučování vody, sodíku a draslíku v období 0 až 6 a 0 až 24 hodin v procentech kontrolních hodnot a na Na/K jsou uvedeny v tabulce:

sloučenina z příkladu	voda		Na		K		Na/K	
	0 až 6h	0 až 24h	0 až 6h	0 až 24h	0 až 6h	0 až 24h	0 až 6h	0 až 24h
kontrola	100	100	100	100	100	100	1,81	2,45
1	216	148	260	152	145	82	9,09	5,94
2	233	154	279	151	170	100	7,56	5,38
3	147	112	186	121	104	84	4,74	3,99
hypothiazid	159	119	187	123	117	109	3,90	3,50

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 2-amino-tetrahydroisochinolinových derivátů obecného vzorce I



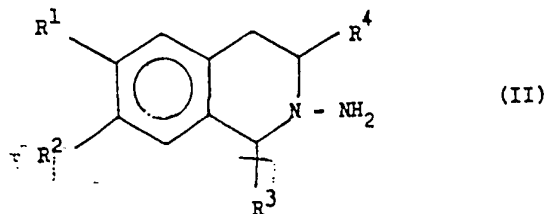
kde

R znamená atom vodíku nebo chloru,

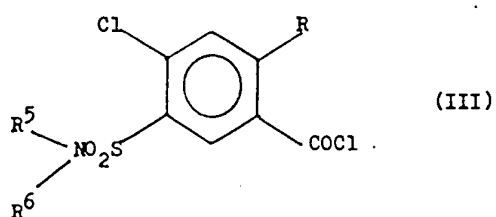
R¹ a R² znamenají atom vodíku nebo methoxyskupinu a

R³ a R⁴ znamenají atom vodíku nebo methyl,

vyznačující se tím, že se uvede do reakce 2-aminotetrahydroisochinolinový derivát obecného vzorce II

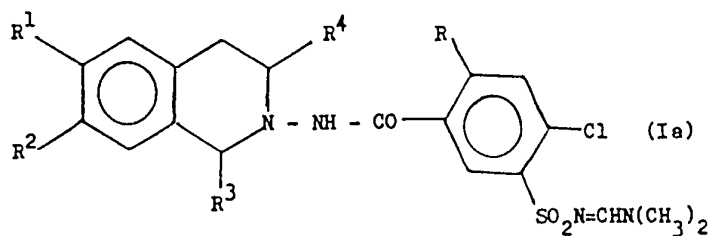


kde R¹, R², R³ a R⁴ mají svrchu uvedený význam, s derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce III



kde

R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku nebo společně tvoří skupinu $=CHN(CH_3)_2$,
 a v případě, že R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku, získá se přímo produkt obecného vzorce I
 a v případě, že R^5 a R^6 společně tvoří skupinu $=CHN(CH_3)_2$, získá se produkt obecného vzor-
 ce Ia



kde R, R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají svrchu uvedený význam, potom se ochranná skupina odštěpí v
 alkalickém prostředí.