



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 060 992** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 217/18, A 61 K 31/47**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 5010401/04, 12.12.1991
(30) Приоритет: 13.12.1990 GB 9027055.4
(46) Дата публикации: 27.05.1996
(56) Ссылки: Европейский патент N 247971, кл. A 61K 31/47, 1987.

(71) Заявитель:
Сандос АГ (CH)
(72) Изобретатель: Рето Изф[CH]
(73) Патентообладатель:
Сандос АГ (CH)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(57) Реферат:
Использование: в качестве соединений, обладающих фармакологическими свойствами. Сущность: производные дигидроизохинолина 1 с определенными значениями радикалов или их кислые соли.

Способ получения 1 удалением защитной группы в соединении 1, где 3-гидроксильная группа защищена. Структура соединения ф-лы 1 приведена в описании изобретения. 3 с. и 3 з. п. ф-лы.

RU 2 060 992 C1

RU 2 060 992 C1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 060 992** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 217/18, A 61 K 31/47**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5010401/04, 12.12.1991

(30) Priority: 13.12.1990 GB 9027055.4

(46) Date of publication: 27.05.1996

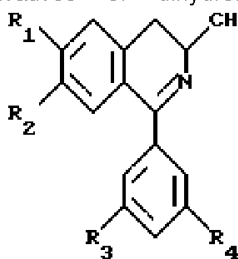
(71) Applicant:
Sandoz AG (CH)

(72) Inventor: Reto Lehmann [CH]

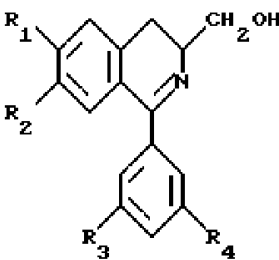
(73) Proprietor:
Sandoz AG (CH)

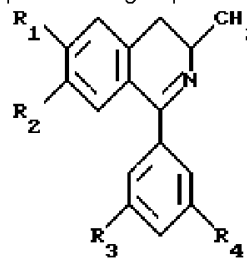
(54) DIHYDROISOQUINOLINE DERIVATIVES AND A METHOD OF THEIR SYNTHESIS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:
product: derivatives of dihydroisoquinoline
of the formula R_1  given

in invention description with definite
radical values, or their acid salts. Method
of synthesis of compounds of the formula

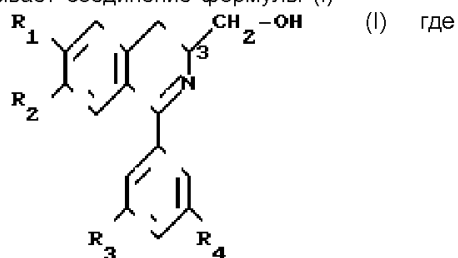
 involves the

removal of protective group in compound of
the formula R_1  where

3-hydroxyl group is protected. Synthesized
compounds show pharmacological properties.
EFFECT: improved method of synthesis. 6 cl

Изобретение относится к новым, обладающим фармакологическими свойствами производным дигидроизохинолина, способам их получения, лекарственным композициям, содержащим эти производные, и их применению в качестве лекарств.

В частности, данное изобретение описывает соединение формулы (I)



R₁-R₄ является каждый в отдельности C₁₋₄-алкоксильной группой или физиологически гидролизуемым и физиологически переносимым сложным эфиром, или присоединенной кислотой солью такого соединения или сложного эфира.

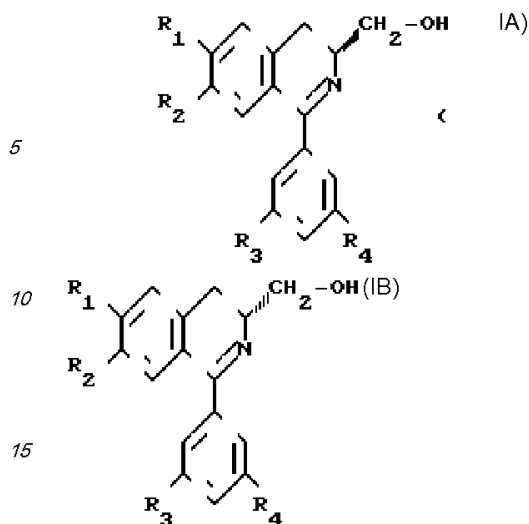
В соединениях формулы (I) алкоксильные группы и составляющие могут иметь разветвленное строение или представлять собой прямолинейную цепь. Предпочтительнее, когда они представляют собой прямолинейную цепь. Наиболее предпочтительно, когда R₁-R₄ являются каждый метоксильными группами.

Используемый в данном случае термин "физиологически гидролизуемый и физиологически переносимый сложный эфир" означает сложный эфир, в котором гидроксильная группа на третьей позиции этерифицирована, и гидролизуется в физиологических условиях с целью получения кислоты, которая сама по себе физиологически приемлема в качестве вводимого пациентам лекарства.

Таким образом, этот термин подразумевает лекарственные формы. Примеры таких лекарственных форм включают как 3-ацетаты, так и бензоаты соединений формулы (I).

Соединения формулы (I) и их эфиры, как показано выше, существуют как в свободной форме, так и в форме присоединенной кислоты соли. Пригодными формами фармацевтически переносимых присоединенных кислот солей применительно к данному изобретению являются, например, соли типа хлоргидратов, оксалатов и fumarатов.

Атом углерода в третьей позиции соединений формулы (I) является асимметричным. Таким образом, соединения по данному изобретению существуют в энантиомерной форме, т. е. в форме зеркальных активных изомеров, имеющих [3S] или [3R]-конфигурацию. Применительно к форме I это можно представить следующим образом



Формула (IA) представляет [3S]-энантиомер, а формула (IB) [3R]-энантиомер. При отсутствии других оговорок, данное изобретение следует понимать как охватывающее и отдельные [3S]-энантиомеры, и отдельные [3R]-энантиомеры, а также как охватывающие смеси, например рацемические, соединений формулы (I), их сложных эфиров и присоединенных кислот солей, как указано выше.

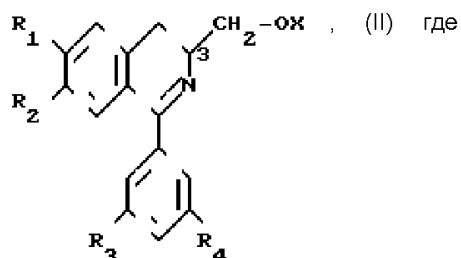
Для применения в качестве лекарств по данному изобретению будет предпочтителен [3S]-энантиомер соединений, соответствующих данному изобретению. Таким образом, предпочтительным соединением формулы (I) является [3S] 3,4-дигидро-6,7-диметокси-1-(3,5-диметоксифенил)-3-гидро-ксиметилизохинолин (в формуле IA все R₁-R₄ являются группами CH₃O-).

В предпочтительном примере осуществления данное изобретение описывает соединения формулы (I) в форме [3S]-энантиомера, например в форме чистого или по существу чистого [3S]-энантиомера (содержащего 80% или более, предпочтительно 90% или более, особенно 95-98% или более чистого или по существу чистого [3S]-энантиомера), или его физиологически гидролизуемый и физиологически переносимый сложный эфир, или присоединенную кислоту соль такого соединения или сложного эфира.

Отдельные энантиомеры соединены по данному изобретению могут быть получены обычным способом, т. е. путем применения в качестве исходных материалов зеркальных активных изомеров, или путем отделения полученных вначале рацематов, как описывается далее.

Также данное изобретение относится к способу получения соединений (I), который включает:

а) получение соединений формулы (I), описанной выше, удаляя защитную группу из соединений (I), в которой 3-гидроксильная группа защищена, т. е. из соединений общей формулы (II)



R₁-R₄ имеют те же значения, что и в формуле (I), а X гидроксилзащитная группа; или

b) получение физиологически гидролизуемого и физиологически приемлемого сложного эфира соединений формулы (I) этерификацией соединений формулы (I), и выделением полученных соединений формулы (I) или его сложного эфира в свободной форме присоединенной кислот соли.

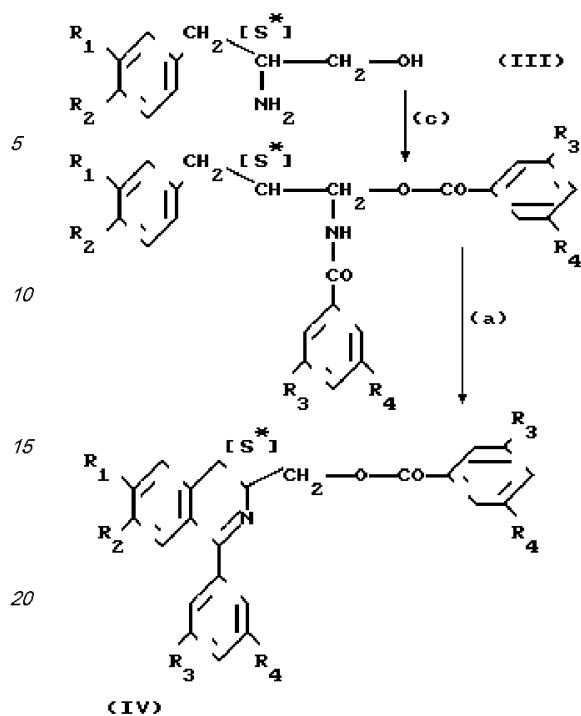
Стадия (a) способа может быть осуществлена известными в данной области и применяемыми на практике способами удаления гидроксильных защитных групп. Соответствующие защитные гидроксильные группы типа X включают любые из известных, обычно используемых в данной области, например бензоильные или замещенные бензоильные группы, в частности 3,5-диалкоксибензоильные группы, в которых алкоксильные составляющие соответствуют R₃ и R₄ формулы (I).

Такие группы можно удалять, например, путем гидролиза в присутствии водной гидроокиси лития и низшего спирта при температурах 0-250°C.

Этерификация в соответствии со стадией (b) этого способа также может быть проведена стандартными способами, например путем реакции соединения формулы (I) с подходящим галогенангидридом или ангидридом в присутствии основания, например амина или карбоната щелочного металла. Эту реакцию удобно проводить в инертном растворителе или разбавителе при температуре порядка 0-120°C в инертной атмосфере.

Если полученный продукт содержит смесь энантиомеров, например рацемическую смесь, отдельные энантиомеры можно при желании выделять обычными методами, например путем расщепления кристаллизацией с помощью оптических активных кислот или путем хроматографического разделения с помощью хиральной стационарной фазы, чтобы получить [3S] или [3R]-энантиомер в чистой или существенно чистой форме. Аналогично чистые энантиомеры можно приготавливать непосредственно из соответствующего оптически чистого исходного материала, например соединений формулы (II) в [3S]-энантиомерной форме, например, как в сопровождающем примере.

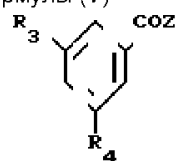
Гидроксильные защитные производные формулы (I), используемые как исходный материал для способа на стадии (a), также являются новыми и представляют собой часть изобретения. Их можно приготовить в соответствии со следующей реакционной схемой.



(IIa)

В формуле (IIa) гидроксильная защитная группа X формулы (II) представляет собой 3,5-ди(C₁₋₄-алкокси)бензоил, как изображено на схеме. Это позволяет вводить как защитную группу, так и амидную группу (которые идентичны) на стадии (c). Однако можно ввести любую другую гидроксильную защитную группу на стадии (c).

Стадия (c), в соответствии со сказанным выше, включает реакцию (III) с соединением формулы (V)



(V) где R₃ и R₄ имеют те же значения, что и в формуле (I), а Z отщепляемая группа, сопутствующая этерификации и амидированию.

Для соединений формулы (V) Z может быть галогеном, например хлор, и ангидридом (Z-3-(R₃)-5-(R₄)-бензоилоксильная группа). Реакцию проводят в диапазоне температур (-20- +50)°C в инертном растворителе или разбавителе типа дихлорметана и в присутствии основания, например диалкиламинопиридина.

Стадия (d) процесса включает циклодегидратацию (IV). Этого можно достичь также известными в данной области методами, например проведением реакции (IV) с фосфорокситригалогеном в присутствии инертного растворителя или разбавителя типа ацетонитрила при температурах от 50°C

до кипения.

Применяя описанные выше процедуры, исходя из рацемических соединений (III), можно получить соединения формулы (I), их сложные эфиры и соли в рацемической форме. Аналогично, исходя из чистых [S] или [R]-энантиомеров формулы (III) чистые и существенно чистые [3S] или [3R]-соединения формулы (I), их сложные эфиры и соли, могут быть получены.

Необходимые материалы формулы (III) (как в рацемической форме, так и в форме отдельных [S] и [R]-энантиомеров) известны в данной области (см. Шреклер и др. "Журнал американского химического общества", 79, 3827-2828 (1957) и Секи и др. "Бюллетень химической фармакологии" (Токио), 15 (12), 1948-1954 (1967)) или могут быть получены аналогично известным соединениям.

Пример 1. Приготовление [3S] 3,4-дигидро-6,7-диметокси-1-(3,5-диметоксифенил)-3-гидроксиметилизохинолина

Стадия (a)

Суспензия из 98,4 г [3S] 3,4-дигидро-6,7-диметокси-3-[(3,5-диметоксифенилокси)метил]-1-(3,5-диметоксифенил)-изохинолина (формула (IIa): все R₁-R₄ метоксильные группы), 5 л CH₃OH и 207 мл водной гидроокиси лития перемешивается в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрируется при пониженном давлении, обрабатывается этилацетатом и промывается H₂O/ Na₂CO₃. Органическая фаза высушивается над K₂CO₃, а растворитель удаляется при пониженном давлении. Осадок помещают в этиловый эфир, кристаллизуют, фильтруют и сушат. Получают указанное соединение, температура плавления 59-62 °C; α_D^{20} -55,19° (с 0,5 в CH₃OH).

Из полученного свободного основания можно снова образовать соль, не рекристаллизуемую обычным способом. Таким образом, указанное соединение можно также получить в виде следующих солей:

a) в виде кислой соли малеината; (t п.л. 141-142 °C; α_D^{20} + 154° (с 0,5 в CH₃OH);

b) в виде хлористоводородной соли; (t п.л. 202-204 °C; α_D^{20} + 166° (с 0,5 в CH₃OH);

c) в виде кислой сернокислой соли; (t п.л. 181-184 °C; α_D^{20} + 152° (с 0,5 в CH₃OH).

Исходные вещества для указанного процесса приготавливают следующим образом.

Стадия (с)

204 г [3S]-диметоксибензоилхлорида в 700 мл CH₂Cl₂ добавляют к 86 г [2S] 2-амино-3-(3,4-диметоксифенил)-пропанола (формула (III): R₁ и R₂ оба являются метоксильными группами) и к 4,9 г 4-диметиламинопиридина в 159 г триэтиламина и 2,3 л CH₂Cl₂ при 3 °C. Смесь реагентов нагревается до комнатной температуры в течение 12 ч, затем ее промывают 5%-ным водным раствором винной кислоты и 10%-ным раствором H₂O/NaHCO₃, а органическая фаза высушивается над Na₂SO₄. Растворитель удаляется при пониженном давлении, а осадок выкристаллизовывается из этилового

эфира с целью получения нужного продукта, [2S]

2-(3,5-диметоксибензоиламино)-3-(3,4-диметоксифенил)-пропил-3,5-диметоксибензоата (формула (IV): R₁-R₄ представляют собой метоксильные группы); температура плавления 171-174 °C.

Стадия (d)

159 г продукта, полученного на стадии (с), в 134 г фосфорокситрихлорида и 925 мл ацетонитрила нагреваются до кипения в течение 3 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, осадок обрабатывают 10%-ным NaHCO₃ и выделяют с помощью этилацетата. Органическую фазу высушивают над Na₂SO₄, а растворитель удаляют при пониженном давлении. Осадок хроматографически очищают на силикагеле с помощью смеси гексан этилацетат 1:1 в качестве мобильной фазы, чтобы получить исходный материал для стадии (a); температура плавления 101-108 °C.

Рацемический

3,4-дигидро-6,7-диметокси-1-(3,5-диметоксифенил)-3-гидроксиметилизохинолин приготавливается на стадиях (с)-(a) аналогично приведенным выше; исходным материалом на стадии (с) является рацемический 2-амино-3-(3,4-диметоксифенил)-пропанол; температура плавления продукта в случае использования хлористоводородной соли составляет 214-217 °C.

Пример 2. Приготовление [3S] 3,4-дигидро-1-(3,5-диизопропилоксифенил)-3-гидроксиметил-6-изопропилокси-7-метоксиизохинолина.

Указанное соединение получают аналогично описанным в примере 1, но используя 3,5-диизопропилоксибензоилхлорид и [2S] 2-амино-3-(3-изопропилокси-4-метоксифенил)-пропанол в качестве исходных материалов на стадии (с). $[\alpha]_D^{20}$ для свободного основания составляет + 155° (с 0,5 в метаноле).

Соединения формулы (I), их физиологически гидролизующиеся и физиологически переносимые сложные эфиры и приемлемые в качестве лекарственных средств присоединенные кислые соли и сложные эфиры (называемые ниже для простоты "соединения 1, сложные эфиры и/или фармацевтически приемлемые соли"), проявляют фармакологическую активность и, следовательно, могут применяться в качестве фармацевтических агентов, например, при терапии. В частности, они проявляют свойства как средств бронхолитических и средств для профилактики астмы, так и противовоспалительные свойства. Эти свойства можно продемонстрировать с помощью стандартных тестов in vivo и in vitro.

Пример А: бронхолитическая активность.

1. Бронхолитическая активность in vitro.

1.a Расслабление гладкой трахеальной мышцы гвинейской свиньи.

Гвинейских свиней (Данкин-Хартлей, 350-500 гм) убивают пентоталом (делая внутривенную инъекцию в дозировке 100 мг/кг). Трахею рассекают, высекая отрезок длиной 2-3 см. Рассечение трахеи производят в поперечной плоскости разных хрящевидных

пластинах так, чтобы образовались кольца ткани глубиной 3-5 мм. Проксимальные и дистальные кольца отбрасывают. Отдельные кольца монтируют на опорах из нержавеющей стали, одна из которых фиксирована на основании ванны органа, а другая присоединена к изометрическому датчику. Кольца погружают в раствор Кребса (состав в ммоль: NaHCO_3 25; NaCl 113; KCl 4,7; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1,2; KH_2PO_4 1,2; CaCl_2 2,5; глюкоза 11,7) при 37°C и пропускают через препарат смесь газов O_2/CO_2 (при соотношении по объему 95:5). Кольца препарируют указанным способом, нагружая предварительно весом 1 г, после чего они генерируют произвольный тон и после периода равновесия 45-60 мин расслабляются по мере добавления спазмолитических лекарств. Чтобы установить спазмолитическую активность, тестируемые субстанции растворяют в физиологическом солевом растворе и добавляют ванну органа в возрастающих количествах через интервалы по 5 мин, чтобы обеспечить построение совокупной кривой эффекта концентрации.

В описанной выше модели "соединения 1, их сложные эфиры и соли" производят расслабление препаратов колец трахеальной мышцы гвинейской свиньи за счет концентрации; при этом концентрация составляет 0,001-2,0 мкМоль. Дальнейшее расслабление с помощью изопrenalина не наблюдается; расслабление полностью снимается промывкой.

1. b Расслабление бронха человека.

Тест проводится аналогично описанному выше в пункте 1.a, но используются кольца бронха человека, высеченные из легкого при резекции саркомы. Отсеченный материал используется немедленно или после предварительного погружения в общую сыворотку из задней части голени, содержащую диметилсульфоксид (1,8μ), медленно замороженную до -70°C и сохраненную в жидком N_2 при -190°C. Чтобы применить сохраненные кольца, их надо оттаять в течение 30 мин при комнатной температуре и в течение 3 мин при 37°C.

В описанной выше модели "соединения 1, их сложные эфиры и соли" производят расслабление препаратов колец человеческого бронха за счет концентрации; при этом концентрации составляют 0,1-10,0 мкМоль.

2. Бронхолитическая активность in vivo.

Гвинейских свиней (Данкин-Хартлей, самцы, (400-600) г) анестезируют фенотарбиталом (внутрибрюшинная инъекция при дозе 100 мг/кг) и пентобарбиталом (внутрибрюшинная инъекция при дозе 30 мг/кг) и парализуют галламином (внутрибрюшинная инъекция при дозе 10 мг/кг). Вентиляцию проводят с помощью трубки (10 мл/кг, 1 кГц) смесью воздуха и кислорода в соотношении 1:1 (по объему). Кровяное давление и частота сердечных сокращений, измеренные по состоянию сонной артерии, записываются. Вентиляцию контролируют с помощью преобразователя потока Флейша, находящегося в дыхательной цепочке. При измерении потока совпадающие изменения давления в грудной клетке отслеживаются

непосредственно с помощью внутригрудных пастилок, позволяющих выявить на экране медицинского прибора разностное давление в трахее. Из этой информации, касающейся потока и разностного давления, рассчитываются сопротивление $[R_{\text{п}}]$ и податливость $[C_{\text{dyn}}]$ с помощью цифрового анализатора дыхания для каждого цикла дыхания.

Бомбесин при дозе 300-600 мг/кг дают внутривенно в качестве инъекции ударной дозы, вызывая тем самым бронхоспазм, который продолжается в течение нескольких минут. Когда бронхоспазм достигает поверхности (через 1-2 мин), тестируемую субстанцию вводят в купированную вену посредством вживленного катетера. Бронхолитическая реакция берется в терминах процентного уменьшения (измеренного как на первой, так и на третьей минутах) максимальной реакции на бомбесин.

В указанной выше модели теста "соединения 1, сложные эфиры и соли" проявляют существенную бронхолитическую реакцию при концентрациях от 0,01 до 0,1 мг/кг при внутрибрюшинной инъекции.

Пример В: подавление гиперреактивности дыхательных путей.

Животные, подвергнутые действию фактора активации тромбоцитов.

Гвинейских свиней анестезируют и препарируют для записи функции легкого, как описано выше в примере А. 2. Внутривенная инъекция малой зоны гистамина 1,0-1,8 мг/кг устанавливает дыхательные пути в состояние, когда они чувствительны к спазмогенам. Последующая инфузия PAF (фактора активации тромбоцитов) в течение 1 ч (суммарная доза 600 нг/кг) и инъекция малой дозы бомбесина в течение 20 мин после остановки инфузии обнаруживают развитие гиперреактивности дыхательных путей, которая выражается как попарное различие между максимальной амплитудой реакции до и после воздействия PAF.

При введении "соединений 1, их сложных эфиров и солей" посредством инфузии во время воздействия PAF в дозах от 0,01 до почти 0,1 мг/кг наблюдается подавление вызванной PAF гиперреактивности дыхательных путей.

В дополнение к сказанному выше, обобщенное фармакологическое тестирование показывает, что соединения 1, их сложные эфиры и соли проявляют заметную и на удивление улучшенную характеристику применительно к введенным терапевтическим средствам по сравнению с другими известными соединениями родственной структуры, например связывающееся в уменьшенном влиянии на поведенческую реакцию самцов OFA-мышей и/или в сниженном побочном сердечно-сосудистом эффекте, например, применительно к параметрам кровяного давления. Соединения 1, их сложные эфиры и соли также проявляют такое преимущество, как выявляемость, например, при исследованиях на выносливость при острых токсических воздействиях, проводимых на собаках и на приматах.

Что касается бронхолитической активности, то соединения 1, их сложные эфиры и соли полезны в качестве бронхолитических средств, например, при

лечении сужения бронхов, хронического или резкого. В частности, как бронхолитические средства они пригодны для лечения по субъективным признакам болезни закупорки или воспаления дыхательных путей.

Что касается их активности при подавлении гиперреактивности дыхательных путей как при гиперреактивности уменьшенных базальных дыхательных путей, так и при гиперреактивности действующих дыхательных путей, соединения 1, их сложные эфиры и соли полезны при профилактике закупорки или воспаления дыхательных путей. Таким образом, предложенные соединения, их сложные эфиры и соли можно использовать в качестве профилактических средств, пригодных для длительного и регулярного приема в течение длительных периодов времени, чтобы обеспечить успешное противодействие рецидиву или приступу сужения бронхов, который может последовать за закупоркой или воспалением дыхательных путей, включая такие особые болезни, как рассмотрение здесь, или для контроля, ограничения или изменения базального статуса такой болезни.

Слова "лечение" и "прием", используемые во всем тексте описания и тексте пунктов формулы, в связи с заболеваниями типа закупорки или воспаления дыхательных путей надо понимать соответственно как включающие и симптоматические, и профилактические режимы лечения или терапии в соответствии со сказанным выше.

Итак, в соответствии с изложенным выше, данное изобретение предусматривает:

1A. Способ эффективной бронхолизации при введении указанному объекту эффективного количества соединения 1, их сложного эфира или соли; а также

1B. Способ лечения, например подавления или уменьшения интенсивности, гиперреактивности дыхательных путей в надлежащем объекте при введении указанному объекту эффективного количества соединения 1, их сложного эфира или соли.

Также данное изобретение предусматривает:

II. Соединения 1, их сложный эфир или соль для использования в качестве лекарства, например в качестве бронхолитического средства или при приеме во время подавления или снижения интенсивности гиперреактивности дыхательных путей.

Данное изобретение, в частности, предусматривает способ, например, типа описанного выше в пункте 1A и/или 1B, лечения закупорки или воспаления дыхательных путей, включая астму, пневмокониоз и хроническую закупорку дыхательных путей, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей, следующее за терапией с помощью других лекарств.

Кроме того, данное изобретение обеспечивает способ лечения астмы любого типа или происхождения. Данное изобретение применимо как в случае наследственной бронхиальной астмы, так и (особенно) приобретенной бронхиальной астмы. Особенно данное изобретение применимо при лечении аллергической (инфекционно-аллергической бронхиальной,

т. е. иммуноглобулин Е-связываемой) астмой.

Данное изобретение также включает способ, например типа описанного выше 1A, лечения хронического или острого бронхостеноза или закупорки дыхательных путей, а также болезней или условий, характеризующихся таким бронхостенозом, например хронической легочной закупорки, включая связанные с этим хронические бронхиты и эмфизему легких или одышку.

Применяемые на практике дозировки для различных способов лечения по данному изобретению зависят от организма, подлежащего лечению, конкретно применяемого соединения 1, его сложного эфира и соли, режима приема лекарств и желаемой терапии. Дневная доза для приема внутрь, в частности в качестве бронхолитических средств или средств для подавления или уменьшения интенсивности гиперреактивности дыхательных путей, например, для применения при описанных ранее болезнях или условиях, в частности для применения при закупорке или воспалении дыхательных путей, особенно при астме, будет в диапазоне 10-200 мг, в частности 50-100 мг, причем ежедневный прием разделен на 2-4 порции или производится в приемлемой свободной форме. Единичные формы доз для внутреннего приема должны, таким образом, содержать от примерно 2,5 мг до примерно 200 мг, в частности от примерно 12,5 мг до примерно 50 мг или 100 мг соединения 1, его сложного эфира или соли (вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем).

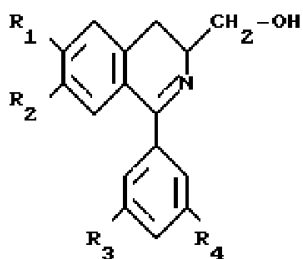
Соединения и сложные эфиры можно давать пациентам в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой присоединенной кислой соли. Такие соли проявляют активность того же порядка, что и свободные основания.

Соединения 1, сложные эфиры или соли можно принимать любым традиционным методом, приемлемым или подходящим для условия излечиваемого конкретного заболевания, т. е. через нос, через тонкую кишку, локально, внутренне, например в форме таблеток или капсул, или парентерально, например в форме вводимых растворов или суспензий. В частности, их можно также принимать легочным способом, особенно когда заболевания или условия дыхательных путей следует вылечить, например для бронхолитического воздействия или для подавления или снижения интенсивности гиперреактивности дыхательных путей.

В соответствии с изложенным выше, данное изобретение также включает: лекарственную композицию, содержащую соединения 1, их сложные эфиры или соли вместе с фармацевтически приемлемым разбавляющим носителем, например для использования по любому из описанных выше методов. Такие композиции можно производить обычным способом.

Формула изобретения:

1. Производные дигидроизохинолинов общей формулы I



где R₁ R₄ каждый в отдельности C₁-C₄-алкоксильная группа, или их кислые соли.

2. Производные по п.1, отличающиеся тем, что R₁ R₄ каждая метоксильная группа, или их кислые соли.

3. Производные по п. 1 или 2 в форме (3S)-энантиомеров или их кислые соли.

4. (3S)

3,4-Дигидро-6,7-диметокси-1-(3,5-диметоксифенил)-3-гидроксиметилизохинолин или его кислая соль.

5. (3S)

3,4-Дигидро-1-(3,5-диизопропилоксифенил)-3-гидроксиметил-6-изопропилокси-7-метоксиизохинолини или его кислая соль.

6. Способ получения производных дигидроизохинолинов, отличающийся тем, что проводят удаление защитной группы в соединении общей формулы I, в котором 3-гидроксильная группа защищена, и выделяют полученное соединение формулы I в виде кислой соли.

20

25

30

35

40

45

50

55

60