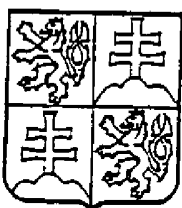


ČESKA A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 03441-91.U

(13) A3

(22) 13.11.91

(32) 14.11.90

(31) 90HU/7125

(33) HU

(40) 17.06.92

S(51) C 07 D 217/12;
A 61 K 31/475
/(C 07 D 217/12;
205:04;
209:08;
211:06)

(71) Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára R.T., Budapest, HU

(72) Takács Kálmán dr., Budapest, HU; Kiss Ilona dr., Budapest, HU; Hermecz István dr., Budapest, HU; Ori János, Budapest, HU; Pap Mária M., Budapest, HU; Körmöczy Péter Székely dr., Budapest, HU; Szabó Mária, Budapest, HU; Szeredy Judit dr., Budapest, HU; Vertesi Csaba dr., Budapest, HU; Debreczeni Lőránd dr., Budapest, HU; Gaál József dr., Budapest, HU; Kapui Zoltán, Budapest, HU; Bencze Zsolt, Budapest, HU;

(54) Nové isochinolinové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

(57) Kešeni spočívá v nových isochinolinových derivátech obecného vzorce I. v němž R znamená atom vodíku nebo alkoxy skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, R' znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, R'' znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, R''' znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma alkoxy skupinami, tetrazolem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo znamená cykloalkyl o 4 až 7 atomech uhlíku, R'''' znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami a/nebo jednou nebo dvěma alkoxy skupinami, tetrazolem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo znamená cykloalkyl o 4 až 7 atomech uhlíku nebo R'''' a R'''' tvoří spolu s atomem dusíku, na němž jsou vázány čtyřčlenný až osmičlenný cyklický zbytek obecného vzorce a, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma alkoxy skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku a/nebo jednou nebo dvěma alkylovými skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku, přičemž popřípadě je atom uhlíku nahrazen atomem kyslíku, atomem síry nebo skupinou N-R'''' v níž R'''' znamená atom vodíku nebo alifatický alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku a současně je čtyřčlenný až osmičlenný kruh, popřípadě kondenzován s benzenovým kruhem, R'''' znamená atom vodíku nebo acylový zbytek o 1 až 10 atomech uhlíku, jakož i v solích těchto látek, jejich hydrátech a farmaceutických prostředcích s jejich obsahem pro léčbu alergií a zánětů.

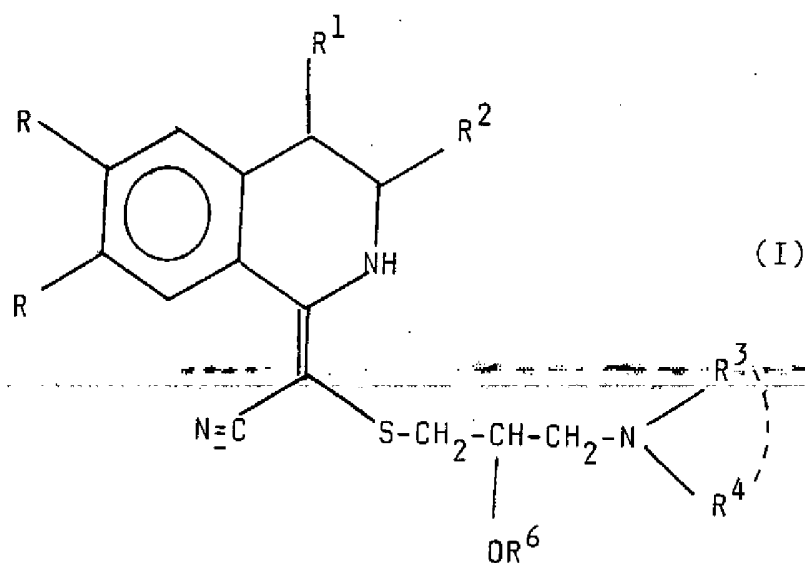
Nové isochinolinové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká nových isochinolinových derivátů, které jsou cennými farmaceuticky účinnými látkami, způsobu jejich výroby a farmaceutických prostředků, které tyto nové látky obsahují.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří nové isochinolinové deriváty obecného vzorce I



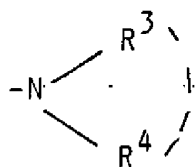
kde

- R znamená atom vodíku nebo alkoxykupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R¹ znamená atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R² znamená atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,

R^3 znamená atom vodíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami a/nebo jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo znamená cykloalkyl o 4 až 7 atomech uhlíku,

R^4 znamená atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami a/nebo jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo znamená cykloalkyl o 4 až 7 atomech uhlíku nebo.

R^3 a R^4 tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, čtyřčlenný až osmičlenný cyklický zbytek obecného vzorce



popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku a/nebo dvěma alkylovými skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, přičemž popřípadě je atom uhlíku v kruhu nahrazen atomem kyslíku, atomem síry nebo skupinou $N-R^5$, v níž R^5 znamená atom vodíku nebo alifatický alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku a současně je čtyřčlenný až osmičlenný kruh popřípadě kondenzován s benzenovým kruhem,

R^6 znamená atom vodíku nebo acylový zbytek o 1 až 10 atomech uhlíku,

jakož i soli těchto látek a farmaceutické prostředky, které tyto látky obsahují.

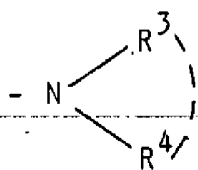
Vynález se týká také způsobu výroby svrchu uvedených nových isochinolinových derivátů a prostředků s jejich obsahem.

Nové isochinolinové deriváty obecného vzorce I nebyly až dosud v literatuře popsány.

R ve významu alkoxy skupiny znamená například methoxy skupinu; ethoxy skupinu, propyloxy skupinu, isopropyloxy skupinu, butoxy skupinu, pentoxy skupinu nebo hexyloxy skupinu.

R^1 a R^2 znamenají například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, terc.butyl, sek.butyl, pentyl nebo isopentyl.

R^3 a R^4 mohou znamenat skupiny, uvedené v rámci symbolů R^1 , R^2 a mimoto například 2-hydroxyethyl nebo cyklohexyl.



může znamenat například piperidiny, piperaziny, 4-methyl-1-piperaziny, morfoliny, hexamethylenskupinu nebo 1-pyrrolidiny.

R^6 může znamenat například acetylovou skupinu nebo benzoylovou skupinu.

Frekvence výskytu alergických onemocnění, zejména průduškového astmatu stále stoupá. V pozadí tohoto stoupání je zejména sociálně ekonomické prostředí; podmínky životního prostředí, zlepšená diagnosa a současně nedostatek příslušné, skutečně účinné léčby. Navzdory nebo možná částečně přes zvýšenou spotřebu léčivých látek má úmrtnost na tuto chorobu rovněž stoupající tendenci.

Průduškové astma je charakterizováno zvýšenou citlivostí hladkých svalů dýchacího systému na různé podněty, po-

dráždění těchto svalů pak vede k reversibilní konstrikcí nebo uzávěru dýchacích cest. Chronické asthma může vést i k nevratnému uzávěru dýchacích cest.

V tomto případě obvykle stojí v pozadí nepotlačený zánětlivý postup v dýchacích cestách. Léčba, která je založena pouze na rozšiřování průdušek a neovlivňuje a někdy i maskuje zánětlivý proces, představuje čistě symptomatické léčení, které je v zásadě škodlivé a velice pravděpodobně přispívá ke vzestupu úmrtnosti na tuto chorobu.

Naproti tomu protizánětlivá léčba potlačuje zánětlivé změny a alespoň zpomaluje škodlivý základní pochod a současně snižuje častost nutného použití bronchodilatačních sloučenin.

Pokud jde o látky, které jsou v současné době dostupné, je dalším problémem výskyt nežádoucích účinků, který do značné míry snižuje použitelnost těchto látek.

Je zřejmé, že nejvýhodnější léčení by bylo možno zajistit použitím látek, které by byly účinné proti mediátorům, působícím křeč hladkých svalů dýchacích cest a současně by měly protizánětlivé a antialergické účinky bez nežádoucích postranních účinků.

Vzhledem k pathologické povaze bronchiálního astmatu je velmi důležitý účinek proti co možná nejvyššímu počtu mediátorových látek, které vyvolávají křeč svalů nebo dokonce zánětlivé změny, protože v tomto případě je současně vykonáván účinek na různé druhy endogenních látek. Není totiž dosud možné přesně předpokládat vyjimečnou úlohu některého mediátoru. Z tohoto důvodu je důležitý současný účinek na řadu mediátorů současně v případě účinných látek, určených pro léčbu průduškového astmatu.

V průběhu farmakologických zkoušek, prováděných při použití sloučenin obecného vzorce I bylo prokázáno, že tyto látky antagonizují účinek řady mediátorů, které způsobují stahy svalů, jako je histamin, acetylcholin, serotonin, současně mají tyto látky antialergický účinek a protizánětlivý účinek. Sloučeniny obecného vzorce I jsou tedy současně bronchodilatační látky podobně jako látky, antagonizující β_2 -receptory nebo theofilin a současně mají antialergický nebo protizánětlivý účinek podobně jako glukokortikoidy, cromolyn nebo nedocromyl.

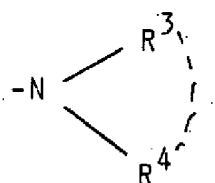
Je tedy zřejmé, že nové isochinolinové deriváty obecného vzorce I splňují svrchu uvedené požadavky na látky pro léčbu průduškového astmatu vzhledem k tomu, že spojují bronchodilatační, antialergický a protizánětlivý účinek a současně mají malou toxicitu a nemají škodlivé vedlejší účinky.

Vynález se rovněž týká způsobu výroby nových isochinolinových derivátů obecného vzorce I, v němž

- R znamená atom vodíku nebo alkoxyskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R^1 znamená atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R^2 znamená atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R^3 znamená atom vodíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substitovaný jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami a/nebo jednou nebo dvěma alkoxyskupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem nebo znamená cykloalkyl o 4 až 7 atomech uhlíku,

R^4 znamená atom vodíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaným jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami a/nebo jedno nebo dvěma alkoxy skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem nebo znamená cykloalkyl o 4 až 7 atomech uhlíku, nebo

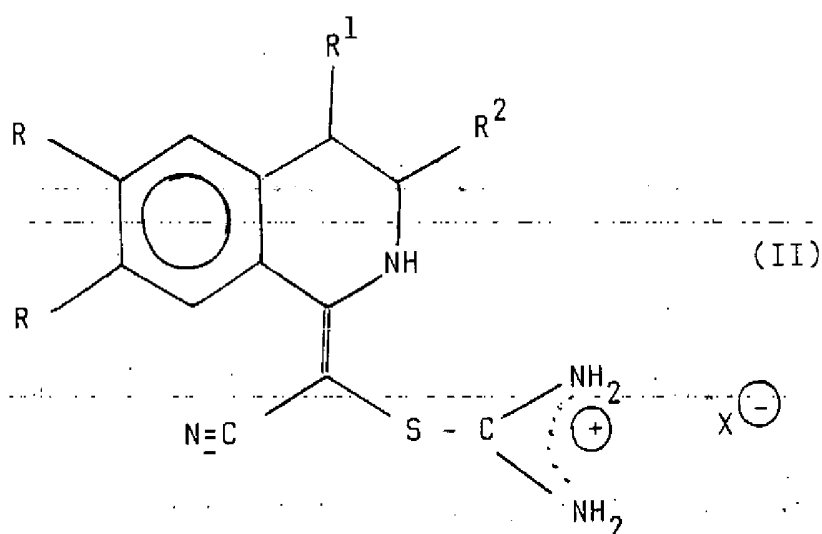
R^3 a R^4 tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, čtyřčlenný až osmičlenný cyklický zbytek obecného vzorce



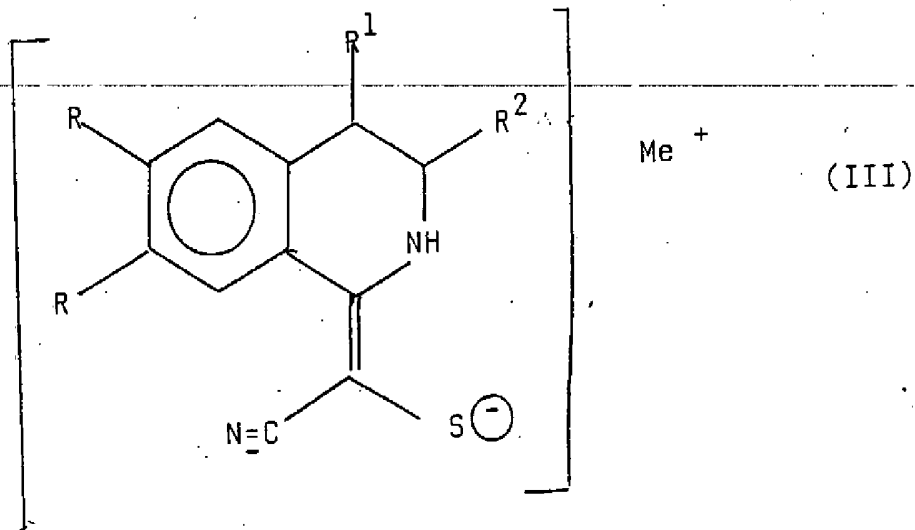
popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku a/nebo jednou nebo dvěma přímými nebo rozvětvenými alkylovými zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku, přičemž je atom uhlíku v kruhu popřípadě nahrazen atomem kyslíku, síry nebo skupinou $N-R^5$, v níž R^5 znamená atom vodíku nebo alifatický alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku a současně je čtyřčlenný až osmičlenný kruh, popřípadě kondenzován s benzenovým kruhem,

R^6 znamená atom vodíku nebo acylový zbytek o 1 až 10 atomech uhlíku ,

jakož i soli těchto sloučenin, tento postup spočívá v tom, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce II

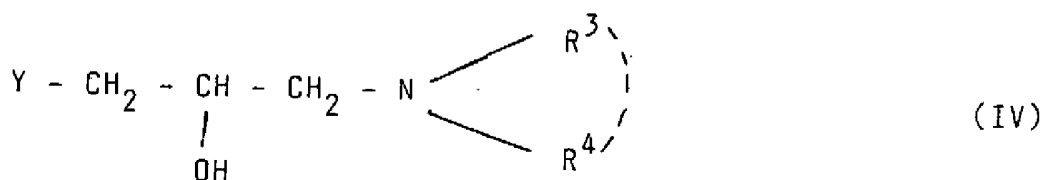


kde R, R¹ a R² mají svrchu uvedený význam a
 X znamená halogenidový ion,
 načež se takto získaný derivát obecného vzorce III



kde R, R¹ a R² mají svrchu uvedený význam a
 Me znamená atom kovu,

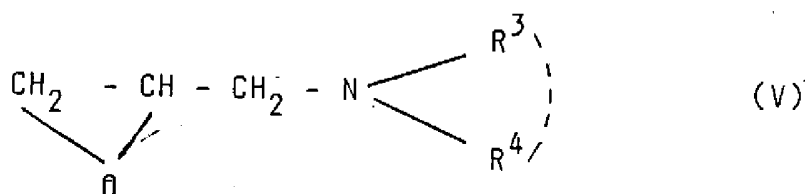
a) uvede do reakce a racemickým nebo opticky aktivním derivátem aminoalkoholu obecného vzorce IV



kde $-N \begin{array}{l} \diagup R^3 \\ \diagdown R^4 \end{array}$ má svrchu uvedený význam a

Y znamená atom halogenu nebo arylsulfonylovou skupinu, nebo

b) se uvede do reakce s epoxypropylaminovým derivátem obecného vzorce V



kde $-N \begin{array}{l} \diagup R^3 \\ \diagdown R^4 \end{array}$ má svrchu uvedený význam,

načež se popřípadě acyluje takto získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž R a R¹ až R⁵ mají svrchu uvedený význam a R⁶ znamená atom vodíku obvyklým způsobem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, v němž R⁶ má svrchu uvedený význam s výjimkou atomu vodíku, nebo se dělí racemická sloučenina obecného vzorce I známým způsobem, nebo se převede racemická nebo opticky aktivní sloučenina obecného vzorce I na svou sůl nebo se uvolní ze soli volná látka obecného vzorce I.

Při provádění způsobu podle vynálezu je možno hydrolyzovat sloučeniny obecného vzorce II ve vodném organickém rozpouštědle, s výhodou ve vodném alifatickém alkoholu přidáním base, s výhodou hydroxidu alkalického kovu. Podle výhodného provedení způsobu podle vynálezu se postupuje tak, že se k reakční směsi přidá hydroxid alkalického kovu nebo

jeho vodný roztok a pak se reakce provádí při teplotě varu použitých rozpouštědel. Hydrolýzu je však možno provádět také za míchání při teplotě místnosti vzhledem k tomu, že sloučeniny obecného vzorce II je možno hydrolyzovat i při nižších teplotách.

Přestože hydrolýza sloučeniny obecného vzorce II začíná již po přidání jednoho molárního ekvivalentu zásady, probíhá tato hydrolýza poměrně pomalu a je proto vhodné užít zásadu v přebytku. V případě, že se sloučeniny obecného vzorce III uvedou do reakce se sloučeninami obecného vzorce IV nebo s jejich solemi nebo se solemi sloučenin obecného vzorce V, je možno požadované množství zásady, nutné k uvolnění baze ze soli přidat již v průběhu hydrolýzy sloučenin obecného vzorce II k reakční směsi. Při reakci thiolů obecného vzorce III se solemi sloučenin obecného vzorce IV je vhodné reakci provádět za přítomnosti dvou až šesti molů zásady. množství použité zásady je možno proporcionálně snížit v případě, že se sloučeniny obecného vzorce IV nebo V přidávají do reakční směsi ve volné formě.

Je vhodné uvádět do reakce thiolu obecného vzorce III které jsou v roztoku jako soli, až po hydrolýze bez izolace, takže se reakční směs přímo uvede do reakce se sloučeninami obecného vzorce IV nebo V. Sloučeniny obecného vzorce IV nebo V je možno přidat do reakční směsi ve formě pevných solí, je však také možno nejprve rozpustit soli sloučenin obecného vzorce IV nebo V ve vodě nebo ve směsi vody a s vodou mísitelného organického rozpouštědla, s výhodou alkoholu a pak přidávat získaný roztok do reakční směsi po kapkách. Roztok je možno přidávat při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem, je však možno užít také nižší teplotu. Sloučeniny obecného vzorce IV nebo V je možno užít také ve formě volných bazí, přidávání je možno uskutečnit při použití rozpouštědla nebo bez rozpouštědla.

Po přidání sloučenin obecného vzorce IV nebo V se reakční směs dále zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem nebo se popřípadě míchá při nižší teplotě, v případě potřeby i za současného chlazení. Sloučeniny obecného vzorce I, vzniklé z reakční směsi zůstávají v roztoku ve formě volné baze. Po ukončení reakce je možno výsledné produkty obecného vzorce I izolovat obvyklým zpracováním reakční směsi. Organické rozpouštědlo se s výhodou odpaří za sníženého tlaku, čímž dojde k vyloučení výsledného produktu obecného vzorce I v olejové nebo krystalické formě ze zbývajících vodného prostředí. Jakákoliv krystalická volná látka obecného vzorce I se odělí od matečného louhu filtrací, surové olejové produkty je nutno z vodné fáze extrahovat. Tuto extrakci je možno provést při použití rozpouštědla, nemísitelného s vodou, jako jsou ethery, uhlovodíky, halogenované uhlovodíky a podobně, jde o rozpouštědla, která jsou běžně užívána k tomuto účelu. Po extrakci se roztoky vysuší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparkem je obvykle olejovitý produkt, který v některých případech krystalizuje stáním nebo třením, mezi bazemi obecného vzorce I jsou jak krystalické látky, tak látky olejovité povahy.

Surové výsledné produkty obecného vzorce I je možno dále čistit jako volné baze nebo je možno surové baze převést na soli s anorganickými nebo organickými kyselinami a popřípadě je možno takto získané soli podrobit dalšímu čištění. K čištění se užívá metod, běžně užívaných v syntetické organické chemii, jako je překrystalování, chromatografické metody a podobně. Výhodné a farmaceuticky přijatelné soli je možno získat například při použití kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny jodovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny dusičné nebo kyseliny fosforečné z anorganických kyselin nebo kyseliny citronové, kyseliny octové, kyseliny mravenčí, kyseliny jantarové, kyseliny

mléčné, kyseliny malonové, kyseliny maleinové, kyseliny propionové, kyseliny fumarové a kyseliny askorbové z organických kyselin. Je však možno užít také jiné organické nebo anorganické kyseliny.

Možnost dělení opticky aktivních antipodů zahrnuje tvorbu solí sloučenin obecného vzorce I s opticky aktivními kyselinami s následnou krystalizací takto získaných solí. Tento postup je možno uskutečnit za podmínek, obvyklých pro toto dělení. Při použití běžně užívaných opticky aktivních kyselin, jako jsou kyseliny d-vinná a její deriváty, kyselina d-kafrosulfonová, kyselina d-kafrová a podobně. Tvorbu solí je možno uskutečnit v organických rozpouštědlech nebo jejich směsích. Vysrážené krystalické soli je možno čistit překrystalováním z organických rozpouštědel, s výhodou z alkoholů, jako ethanolu nebo isopropanolu. Po oddělení je možno opticky aktivní baze uvolnit přidáním zásady. Soli antipodů s anorganickými kyselinami je možno získat přidáním anorganických kyselin bez uvolnění bazí. Tyto soli je také možno vytvořit reakcí opticky aktivní baze s anorganickou kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují ve významu R^6 acylový zbytek o 1 až 10 atomech uhlíku, se připravují acylací sloučenin obecného vzorce I, v němž R^6 znamená atom vodíku. Acylaci je možno uskutečnit při použití acylhalogenidů nebo acylanhydridů, s výhodou za přítomnosti organické nebo anorganické baze známým způsobem. Reakci je možno provádět v rozpouštědle nebo při použití přebytku acylačního činidla, například anhydridu kyseliny octové jako rozpouštědla. K tomuto účelu je možno užít všechna rozpouštědla, která jsou inertní k acylačním činidlům, například uhlovodíky, halogenované uhlovodíky nebo pyridin. Produkty reakce se izolují obvyklým způsobem, například odpařením a překrystalováním.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou popsány včetně způsobu své výroby v SRN patentovém spisu č. 2 426 267.

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou známé látky a je možno je připravit podle publikace J. Org. Chem. 25, 1424, 1960. Sloučeniny obecného vzorce V jsou rovněž známé a je možno je získat způsobem podle publikace J. Am. Chem. Soc., 80, 1257, 1958.

Farmakologické účinky isochinolinových derivátů podle vynálezu byly zkoumány při použití metod, které budou dále podrobněji popsány.

I. Studium účinků proti mediátorům, vyvolávajícím spasmus

Jde o modifikovanou metodu podle publikace J. C. Castillo a další, : Exp. Ther. 90, 104, 1947.

Sledování na izolovaných orgánech bylo prováděno následujícím způsobem:

Morčata OHF Lt/R9 obojího pohlaví s hmotností 300 až 400 g byla anestetizována pentobarbitalem. Po vynětí průdušnice byla průdušnice rozříznuta na straně, opačné vzhledem k uložení hladkých svalů, v podélném směru. Pak byly připraveny preparáty tvaru proužků rozřezáním průdušnice.

Pak byly preparáty zavěšeny do orgánové lázně s obsahem 35 ml Krebsova roztoku s teplotou 37 °C, lázni byl probubláván plyn s obsahem 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého.

Každý preparát byl zatížen klidovým závažím 0,5 g. V průběhu inkubace 30 minut byl preparát v lázni několikrát promyt.

Změna napětí průduškového hladkého svalu byla zaznamenávána při použití isometrického tensiometru typu Grass FT-03. Po kumulativní dávce daného mediátoru, například histaminu byl preparát promyt. Po dosažení základní hodnoty byla 15 minut po podání dané koncentrace antiasthmatické inhibiční zkoumané látky podána další kumulativní dávka mediátoru. V případě inhibičního účinku došlo po druhé dávce mediátoru k zesílení účinku ve srovnání s první kontrolní řadou pokusů.

Pro charakterizaci kompetitivního antagonistického účinku byla stanovena hodnota pA_2 podle publikace Schield, Br. J. Pharmacol., 4, 277, 1949. Hodnota pd'_2 byla vypočítána podle publikace J. M. Van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn, 143, 317, 1963, aby bylo možno charakterizovat nekompetitivní antagonistický účinek. Čím vyšší je hodnota pA_2 nebo pd'_2 , tím vyšší je také antagonistický účinek.

Jako referenční látka byl užit theofyllin, jemuž odpovídají následující hodnoty pd'_2 :

proti histaminu	5,80
proti acetylcholinu	6,43
proti serotoninu	6,49.

Výsledky, získané při svrchu uvedených pokusech s isochinolinovými sloučeninami obecného vzorce I jsou shrnuty v následující tabulce I.

V levém sloupci tabulky je uvedeno číslo příkladu, v němž je sloučenina vyrobena, v pravém sloupci je uvedena hodnota pd'_2 pro inhibici konstrikce izolovaného hladkého svalu morčecí průdušnice, vyvolané histaminem.

T a b u l k a I

příklad č.	pd_2
1	5,04
2	4,91
3	4,57
4	4,30
5	4,34
6	6,69
7	4,76
8	4,87
9	4,38
10	3,98
11	4,45
12	4,81
13	4,90
14	4,58
15	4,46
16	4,49
17	5,74
18	6,91
19	4,01
20	
21	5,54
22	5,14
23	4,76
24	5,93
25	6,38

Tabulka I - pokračování

příklad č.	pd ₂
26	5,06
27	6,27
28	6,36
theofyllin	5,80

II. Studium antialergického účinku

1) Účinek na místní anafylaktickou reakci byl měřen způsobem podle publikace M. Koltay, Arch. Allergy App. Immun. 71, 181, 1983.

Krysí samice OFA s hmotností 160 až 180 g byly senzitivovány serovým albuminem skotu BSA, adsorbovaným na 50 mikrogramů gelu hydroxidu hlinitého, současně byla podávána vakcína proti Bordetella pertussis.

Anafylaktická reakce byla vyvolána čtrnáctého dne injekcí 100 mikrogramů BSA do pravé zadní tlapky.

Měření bylo prováděno před vyvoláním reakce a 30 minut po jejím vyvolání. Zvířatům byla perorálně podávána zkoumaná látka 1 hodinu před injekcí BSA. Výsledky byly vyjádřeny v procentech inhibice ve srovnání s kontrolní skupinou, udaná hodnota je průměrem v procentech $\pm$ standardní chyba.

2) Akutní protizánětlivý účinek byl stanoven na edemu krysí tlapky, vyvolané karageninem podle publikace C. A. Winker a další, Proc. Soc. Exp. Med., 111, 544, 1962.

Kryší samice CFY s hmotností 100 až 120 g byly užity k pokusu po 24 hodinovém hladovění.

Zánět byl vyvolán injekcí 0,1 ml karageninu v 0,1% roztoku do pravé zadní tlapky.

Závažnost zánětu byla stanovena při použití plethysmometru Ugo-Basile. Měření bylo prováděno před pokusem a 1,5, 3 a 4,5 hodin po vyvolání zánětu.

Zkoumaná látka byla zvířatům podávána perorálně 1 hodinu před aplikací karageninu. Účinek zkoumané látky byl vyjádřen jako procentuální inhibice zánětu ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat.

3) Edem tlapky u krysy, vyvolaný podáním dextranu byl vyvolán podle publikace S. Gourvaisier a R. Ducrot, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 102, 33, 1955.

Pokus byl prováděn stejně jako pokus na edem po podání karageninu s tím rozdílem, že měření bylo prováděno 30, 60, 90, 120 a 180 minut po vyvolání zánětu.

Pro použití jako léčiva je možno zpracovat isochinolínové deriváty obecného vzorce I a jejich soli na farmaceutické prostředky jako tablety, dražé, čípky, kapsle, roztoky, práškové směsi nebo prostředky pro injekční nebo inhalační podání po přidání různých běžných přísad. Farmaceutické prostředky je možno vyrobit známým způsobem. Vzhledem k tomu, že soli isochinolínových derivátů obecného vzorce I jsou snadno rozpustné ve vodných prostředích, je možno tyto soli dobře využít pro přípravu roztoků, které je možno využít k léčebným účelům jednak jako roztoky pro injekční podání, jednak jako prostředky pro inhalaci.

Dále jsou uvedeny referenční látky, které byly užity při svrchužmíněných zkouškách spolu se svým farmakologickým hodnocením.

1. Zkouška na inhibici konstriktce izolovaného hladkého svalu průdušnice u morčete, vyvolané podáním spasmogenního mediátoru

	histamin	serotonin	acetylcholin
theofyllin pd_2	5,80	6,16	6,43

2. Účinek na místní anafylaktickou reakci u krysy

sloučenina	perorální dávka mg/kg	ochranný účinek % po 30 minutách
Naproxen	30	2,2
BW 755C	50	52,9
Dexamethason	0,5	45,5

3. Edem krysí tlapky, vyvolaný karageninem

sloučenina	perorální dávka mg/kg	ochranný účinek %		
		1,5 h _x	3 h _x	4,5 h _x
Naproxen	20	33,2	44,3	40,4

4. Edem krysí tlapky, vyvolaný dextrenem

Sloučenina	perorální dávka mg/kg	ochranný účinek v % po				
		30	60	90 minut	120	180
Naproxen	20	16,9	20,1	18,9	23,3	21,6
BW-755C	50	15,4	12,3	17,2	7,9	11,3
dexamethazon	0,5	42,7	36,8	51,1	52,1	45,5

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno v následujících příkladech, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)merkapt-acetonitrilhydrochloridu

3,85 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)methyl/isothiuroniumbromidu, připraveného podle ^{DE} patentového spisu č. 2 426 267 se rozpustí za zahřátí ve směsi 80 ml ethanolu a 20 ml vody, přidá se 16,0 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se zahřívá 90 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se ke směsi po kapkách přidá ještě roztok 1,7 g 1-chlor-3-diethylamino-2-propanolu v 10 ml methanolu, připravený reakcí diethylaminu s epichlorhydrinem v methanolu způsobem podle publikace J. Org. Chem. 25, 1424, 1960. Reakční směs se 6 hodin zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se organické rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a ke zbývajícimu odparku, který je směsí vody a olejovité látky, se po kapkách přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do pH 5 až 6.

Roztok se vyčechá ^{ml}aktivovaným uhlím, zfiltruje a filtrát se alkalizuje přidáním 10% roztoku hydroxidu sodného. Vysráží se žlutý olej, který rozetřením tuhne. Po filtraci a usušení se produkt rozpustí ve 20 ml isopropanolu a okyselí přidáním roztoku chlorovodíku v absolutním ethanolu, čímž se získá 1,8 g výsledného produktu s teplotou tání 179 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{30}ClN_3O_3S$ (427,99)

vypočteno N 9,82, Cl 8,28, S 7,49 %

nalezeno N 9,91, Cl 8,40, S 7,50 %.

Příklad 2

Způsob výroby 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylyden)-2-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)merkptoacetonitrilhydrochloridu

Postupuje se způsobem podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se jako reakční složky užijí 4,15 g S-/alfa-kyano-alfa-96,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylyden)-methyl/isothiuroniumbromidu a 1-chlor-3-diethylamino-2-propanol, čímž se získá 2,1 g produktu s teplotou tání 149 °C.

Analýza pro $C_{22}H_{34}ClN_3O_3S$ (456,04)

vypočteno N 9,22, Cl 7,77, S 7,03 %

nalezeno N 9,08, Cl 7,93, S 7,31 %.

Výsledky testu s edemem krysí tlapky po podání karageninu a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně

	1,5	3	4,5 hodin
ochranný účinek v %	-22,9	-20,6	-11,3

Výsledky testu s edemem krysí tlapky po podání dextrahu a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně

	30	60	90	120	180 minut
inhibice %	-24	-21	-25	-23	-17

Příklad 3

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylyden)-2-/3-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-2-hydroxypropyl/merkaptacetonitrilhydrochloridu

Postupuje se způsobem podle příkladu 1 při použití 3,85 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylyden)methyl/isothiuroniumbromidu a 1-chlor-3-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-2-propanolu jako výchozích látek, čímž se získá 2,6 mg výsledného produktu s teplotou tání 136 °C po překrystalování z absolutního ethanolu.

Analýza pro $C_{19}H_{28}ClN_3O_4S$ (429,96)

vypočteno C 53,07, H 6,56, N 9,77, Cl 8,25, S 7,46 %

nalezeno C 52,82, H 6,82, N 9,40, Cl 8,13, S 7,50 %

Příklad 4

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylyden)-2-/3-(N,N-bis-2-hydroxyethyl)amino-2-hydroxypropyl/merkaptacetonitrilhydrochlorid-dihydrátu

Postupuje se způsobem podle příkladu 1 při použití 3,85 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylyden)methyl/isothiuroniumbromidu a 1-chlor-3-(N,N-bis-2-hydroxyethyl)aminopropanolu jako výchozích látek, čímž se získá 2,3 g výsledného produktu s teplotou tání 135 °C po překrystalování z 96% ethanolu.

Analýza pro $C_{20}H_{34}ClN_3O_7S$ (496,02)

vypočteno C 48,43, H 6,91, N 8,47, Cl 7,15, S 6,46 %

nalezeno C 48,66, H 6,77, N 8,25, Cl 7,45, S 6,31 %.

Výsledky testu s edemem krysí tlapky po podání karageninu
a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně

	1,5	3	4,5 hodin
inhibice %	-25,0	-26,0	-24,0

Příklad 5

Způsob výroby 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny-
liden)-2-/3-(N,N-bis-2-hydroxyethyl)amino-2-hydroxypro-
pyl/merkptoacetonitrilhydrochloridu

Postupuje se způsobem podle příkladu 1 při použití
4,15 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetra-
hydro-1-isochinoliny-
liden)-methyl/isothiuroniumbromidu
a 1-chlor-3-(N,N-bis-2-hydroxyethyl)amino-2-propanolu
jako výchozích látek, čímž se získá 3,1 g výsledného pro-
duktu s teplotou tání 165 °C po překrystalování z absolut-
ního ethanolu.

Analýza pro $C_{22}H_{34}ClN_3O_5S$ (488,04)

vypočteno C 54,14, H 7,02, N 8,61, Cl 7,27, S 6,57 %

nalezeno C 54,14, H 7,00, N 8,61, Cl 7,31, S 6,30 %.

Výsledky testu s edemem krysí tlapky po podání karageninu
a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně

	1,5	3	4,5 hodin
ochranný účinek %	-21,0	-16,5	-10,0

Příklad 6

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropyl)met-kaptoacetonitrilhydrochloridhemihydrátu

Postupuje se způsobem podle příkladu 1 při použití 3,85 g S-/alfa-kyano-alfa)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-methyl/isothiuroniumbromidu a 1-chlor-3-isopropylamino-2-propanolu jako výchozích látek, čímž se získá 2,6 g výsledného produktu s teplotou tání 176 °C po překrystalování z isopropanolu.

Analýza pro $C_{19}H_{28}ClN_3O_3S \cdot 0,5 H_2O$ (422,97)

vypočteno C 53,95, H 6,91, N 9,94, Cl 8,38, S 7,58 %

nalezeno C 53,60, N 6,69, N 10,24, Cl 8,47, S 7,60 %.

Výsledky testu na edem tlapky u krysy po podání karageninu a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně

	1,5	3	4,5 hodin
ochranný účinek %	0	-17,0	0

Příklad 7

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropyl)mer-kaptoacetonitrilhydrochloridu

Postupuje se způsobem podle příkladu 1 při použití 4,15 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-iso-chinolinylden)methyl/isothiuroniumbromidu a 1-chlor-3-isopropylamino-2-propanolu jako výchozích látek, čímž se získá 2,8 g výsledného produktu s teplotou tání 185 °C po překrystalování z isopropanolu.

Analýza pro $C_{21}H_{32}ClN_3O_3S$ (442,01)

vypočteno C 57,06, H 7,30, N 9,51, Cl 8,02, S 7,25 %

nalezeno C 56,78, H 7,35, N 9,70, Cl 8,31, S 7,05 %.

Příklad 8

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-*iso*-chinolinylden)-2-(3-*terc.*butylamino-2-hydroxypropyl)-merkptoacetonitrilhydrochloridu

80 ml ethanolu a 20 ml vody se přidá ke 3,85 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-*iso*-chinolinylden)methyl/isothiuroniumbromidu a vzniklá směs se zahřívá až do rozpuštění pevného podílu, což trvá přibližně 1 až 2 minuty. Pak se přidá ještě 16,0 ml 10% roztoku hydroxidu sodného, načež se směs zahřívá 90 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se přidá ještě 2,02 g 3-*terc.*butylamino-1-chlor-2-propanolhydrochloridu, který byl připraven reakcí *terc.*butylaminu s epichlorhydrinem v methanolu podle svrchu uvedené literární citace. Pak se vysráží z isopropanolového roztoku sůl surového produktu přidáním ethanolového roztoku chlorovodíku, teplota tání hydrochloridu je 160 °C. Produkt této reakce se tedy po částech přidá k reakční směsi, která se pak zahřívá 5 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se ethanol odpaří za sníženého tlaku. Jako odparek se získá žlutý olejovitý surový produkt, který stáním krystalizuje, teplota tání tohoto produktu je 112 °C. Získá se celkem 3,6 g tohoto surového produktu.

K isopropanolovému roztoku surového produktu se přidá ethanolový roztok chlorovodíku, čímž se získá výsledný hydrochlorid s teplotou tání 177 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{30}ClN_3O_3S$ (427,99)

vypočteno C 56,12, H 7,07, N 9,82, Cl 8,28, S 7,49 %

nalezeno C 56,40, H 6,87, N 9,82, Cl 8,38, S 7,72 %.

Příklad 9

Způsob výroby 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-(3-terc.butylamino-2-hydroxypropyl)-merkaptacetonitrilhydrochloridhemihydrátu

Postupuje se způsobem podle příkladu 8 při použití 4,15 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)methyl/isothiuroniumbromidu a 3-terc.butylamino-1-chlor-2-propanolhydrochloridu jako výchozích látek, čímž se získá 2,4 g výsledného produktu s teplotou tání $160^{\circ}C$ po překrystalování z isopropanolu.

Analýza pro $C_{22}H_{34}ClN_3O_3S \cdot 0,5 H_2O$ (465,05)

vypočteno C 56,82, H 7,59, N 9,04, Cl 7,62, S 6,90 %

nalezeno C 56,70, H 7,76, N 9,00, Cl 7,95, S 6,82 %.

Příklad 10

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-(3-cyklohexylamino-2-hydroxypropyl)-merkaptacetonitrilhydrochloridu

Postupuje se způsobem podle příkladu 1 při použití 3,85 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)methyl/isothiuroniumbromidu a 1-chlor-3-cyklohexylamino-2-propanolu jako výchozích látek, čímž se získá 2,7 g výsledného produktu s teplotou tání $190^{\circ}C$ po překrystalování z isopropanolu.

Analýza pro $C_{22}H_{32}ClN_3O_3S$ (454,02)

vypočteno C 58,20, H 7,10, N 9,26, Cl 7,81, S 7,06 %

nalezeno C 58,00, H 7,40, N 9,02, Cl 7,81, S 6,86 %.

Výsledky testu na edém tlapky u krysy po podání karageninu
a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně

	1,5	3	4,5 hodin
ochranný účinek %	-14,8	-13,0	-7,2

Výsledky testů na edém tlapky u krysy po podání dextranu
a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně

	30	60	90	120	180 minut
ochranný účinek %	-25	-24	-25	-27	-50

Příklad 11

Způsob výroby 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,č-tetrahydro-1-iso-
chinolinylden)-2-(3-cyklohexylamino-2-hydroxypropyl)-
merkptoacetonitrilhydrochloridu

Postupuje se způsobem podle příkladu 1 s tím rozdílem,
že se užije 4,15 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-
-tetrahydro-1-ischinolinylden)methyl/isothiureniumbromid
a 1-chlor-3-cyklohexylamino-2-propanol, jako výchozí látky,
čímž se získá 2,6 g výsledného produktu s teplotou tání
182 °C po překrystalování z isopropanolu.

Analýza pro $C_{24}H_{36}ClN_3O_3S$ (482,08)

vypočteno C 59,79, H 7,53, N 8,72, Cl 7,36, S 6,65 %

nalezeno C 60,02, H 7,50, N 8,65, Cl 7,16, S 6,45 %.

Příklad 12

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(1-pyrrolidiny1)propyl/-merkptoacetonitrilhydrochloridhemihydrátu

Postupuje se způsobem podle příkladu 1 při použití 3,85 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)methyl/isothiuroniumbromidu a 1-chlor-3-(1-pyrrolidiny1)-2-propanolu jako výchozích látek, čímž se získá 2,1 g výsledného produktu s teplotou tání 194 °C po překrystalování z ethanolu.

Analýza pro $C_{20}H_{28}ClN_3O_3S \cdot 0,5H_2O$ (434,98)

vypočteno C 55,22, H 6,72, N 9,66, Cl 8,15, S 7,37 %

nalezeno C 55,18, H 7,03, N 9,90, Cl 8,15, S 7,55 %.

Výsledky testů na edem tlapky u krysy po podání karageninu a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně

	1,5	3	4,5 hodin
ochranný účinek v %	-27,2	-18,9	-17,6

Výsledky testů na edem tlapky u krysy po podání dextransu a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně

	30	60	90	120	180 minut
ochranný účinek v %	-20,2	-15,6	-14,7	-14,6	-12,6

Příklad 13

Způsob výroby 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(1-pyrrolidiny1)propyl/-merkptoacetonitrilhydrochloridu

Postupuje se způsobem podle příkladu 1 při použití 4,15 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinyliden)methyl/isothiuroniumbromidu a 1-chlor-3-(1-pyrrolidinyl)-2-propanolu, čímž se získá 2,6 g výsledného produktu s teplotou tání 195 °C po překrystalování z ethanolu.

Analýza pro $C_{22}H_{32}ClN_3O_3S$ (454,02)

vypočteno C 58,20, H 7,10, N 9,26, Cl 7,81, S 7,06 %
nalezeno C 57,92, H 7,30, N 9,20, Cl 7,48, S 6,82 %.

Výsledky testů na edem tlapky u krysy po podání karageninu a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně.

	1,5	3	4,5 hodin
ochranný účinek v %	-31,8	-21,8	-9,05

Příklad 14

Způsob výroby 2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinyliden)-2-/2-hydroxy-3-(1-piperidinyl)propyl/merkptoacetonitrilu

Postupuje se způsobem podle příkladu 8 při použití 3,25 g S-/alfa-kyano-alfa-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinyliden)methyl/isothiuroniumbromidu a 1-chlor-3-(1-piperidinyl)-2-propanolu, čímž se získá 2,1 g výsledného produktu s teplotou tání 103 °C po překrystalování z isopropanolu.

Analýza pro $C_{19}H_{25}N_3OS$ (343,48)

vypočteno C 66,43, H 7,34, N 12,23, S 9,34 %
nalezeno C 66,17, H 7,14, N 12,50, S 9,24 %.

Hydrochlorid výsledného produktu je možno získat tak, že se přidá roztok chlorovodíku v absolutním ethanolu k volné bazi, rozpuštěné v absolutním ethanolu. Teplota tání hydrochloridu je 187 °C.

Inhibice místní anafylaktické reakce

Inhibice v procentech, které je možno dosáhnout perorální dávkou zkoumané látky 50 mg/kg je -44,1 % po 30 minutách po vyvolání reakce.

Výsledky zkoušky na edem tlapky u krysy po podání karageninu a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně.

	1,5	3	4,5 hodin
ochranný účinek v %	-20,9	- 20,0	-20,0

Příklad 15

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylyliden)-2-/2-hydroxy-3-(1-piperidinylyl)propyl-/merkaptoacetonitrilhydrochloridu

3,85 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylyliden)methyl/isothiuronium-bromidu ve směsi 80 ml ethanolu a 20 ml vody se za zahřátí smísí s 16 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se 2 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti a ke směsi se přidá za míchání 2,2 g 1-chlor-3-(1-piperidinylyl)-2-propanol-hydrochloridu. Pak se směs míchá ještě 2 dny při teplotě místnosti, načež se zpracuje způsobem podle příkladu 1. Tímto způsobem se získá 2,7 g výsledného hydrochloridu s teplotou tání 210 °C po překrystalování z ethanolu.

Analýza pro $C_{21}H_{30}N_3O_3S$ (440,00)

vypočteno C 57,32, H 6,87, N 9,55, S 7,29 %

nalezeno C 56,99, H 7,01, N 9,32, S 7,43 %

Příklad 16

Způsob výroby 2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)-
-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)propyl/merkptoacetonitril-
hydrochloridhemihydrát

Postupuje se způsobem podle příkladu 15 při použití
3,25 g S-/alfa-kyano-alfa/-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochino-
linyliden)methyl/isothiuroniumbromidu a 1-chlor-3-(4-mor-
folinyl)-2-propanolhydrochloridu jako výchozích látek, čímž
se získá 2,7 g výsledného produktu s teplotou tání 195 °C
po překrystalování z ethanolu.

Analýza pro $C_{18}H_{24}ClN_3O_2S \cdot 0,5 H_2O$ (390,93)

vypočteno C 55,30, H 6,44, N 10,75, S 8,20 %

nalezeno C 55,10, H 6,30, N 10,50, S 8,37 %

Výsledky zkoušky na edem tlapky u krysy po podání karageninu
a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně

	1,5	3	4,5 hodin
ochranný účinek v %	-29,3	-22,2	-20,0

Příklad 17

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-
chinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)propyl/-
merkptoacetonitril hydrochloridu

Postupuje se způsobem podle příkladu 15 s tím rozdílem, že se užije 3,85 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylyden)methyl/isothiuroniumbromidu a 1-chlor-3-(4-morfolinyl)-2-propanolhydrochlorid jako výchozí látky, čímž se získá 3,3 g výsledného produktu s teplotou tání 210 °C po překrystalování z ethanolu.

Analýza pro $C_{20}H_{28}ClN_3O_4S$ (441,97)

vypočteno C 54,35, H 6,39, N 9,51, Cl 8,02, S 7,26 %

nalezeno C 54,42, H 6,52, N 9,63, Cl 8,00, S 7,54 %.

Inhibice místní anafylaktické reakce:

Procento inhibice, dosažené podáním perorální dávky 50 mg/kg produktu je -53,4 % po 30 minutách od vyvolání reakce.

Výsledky edemu tlapy u krysy po podání karageninu a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně

	1,5	3	4,5 hodin
ochranný účinek v %	-4,2	0	0

Výsledky zkoušky na edem tlapy u krysy po podání dextranu a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně:

	30	60	90	120	180 minut
Inhibice v %	27,5	32,5	32,1	32,4	20,3

Příklad 18

Způsob výroby 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylyden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)propyl-/merkptoacetonitrilu

80 ml methanolu a 20 ml vody se přidá ke 4,15 g S-/alfa-
-kyano-alfa-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinoli-
nyliden)methyl/isothiuroniumbromidu a pak se reakční směs
zahřívá do úplného rozpuštění složek, což trvá 1 až 2 mi-
nuty. Pak se přidá ještě 11,0 ml 10% hydroxidu sodného a
směs se zahřívá 90 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem.
Po přidání 2,2 g 1-chlor-3-(4-morfolinyl)-2-propanolhydrochlo-
ridu se reakční směs zahřívá 5 hodin pod zpětným chladičem.
Pak se methanol odpaří, odparek se zchladí a surová base vy-
krystalizuje, získá se celkem 3,2 g produktu s teplotou tání
97 °C po překrystalování z absolutního ethanolu.

Analýza pro $C_{22}H_{31}N_3O_4S$ (433,56)

vypočteno C 60,94, H 7,21, N 9,69, S 7,40 %

nalezeno C 60,72, H 7,40, N 9,51, S 7,17 %.

Hydrochlorid svrchu uvedené volné látky se vysráží při-
dáním ethanolového roztoku chlorovodíku k roztoku vodlné
baze v absolutním ethanolu. Hydrochlorid má po překrystalová-
ní z ethanolu teplotu tání 203 °C.

LD₅₀ i.v.

91,37 mg/kg pro krysí samce

132,98 mg/kg pro krysí samce

165,76 mg/kg pro myší samce

150,00 mg/kg pro myší samice

LD₅₀ p.o.

1204,59 mg/kg pro myší samce

1034,65 mg/kg pro myší samice

Inhibice místní anafylaktické reakce:

Inhibice, již je možno dosáhnout po perorálním podání
dávky 50 mg/kg je 31 % po 30 minutách od vyvolání anafylak-
tické reakce.

Výsledky zkoušky na edem tlapky u krysy po podání karageninu a zkoumané látky v dávce 50 mg/kg perorálně:

	1,5	3	4,6 hodin
ochranný účinek v %	-35,8	-29,3	-28,4

Inhibice vzniku edemu tlapky u krysy po podání dextranu a zkoumané látky v dávce 50 mg/kg perorálně:

	30	60	90	120	180 minut
inhibice v %	29,8	38,7	30,4	26,3	28,4

Příklad 19

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-(3-hexamethylenimino-2-hydroxypropyl)-merkaptoacetonitrilu

Postupuje se způsobem podle příkladu 1 při použití 3,85 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)methyl/isothiuroniumbromidu a 1-chlor-3-hexamethylenimino-2-propanolu jako výchozích látek, čímž se získá 1,7 g výsledné látky ve formě žlutého oleje.

Hydrochlorid této volné látky je možno vysrážet z ethanolového roztoku. Hydrochlorid krystalizuje s 1, molem krystalického ethanolu a 0,5 molu krystalické vody a po překrystalování z ethanolu má teplotu tání 110 až 112 °C.

Analýza pro $C_{22}H_{31}N_3O_3S \cdot HCl \cdot C_2H_5OH \cdot 0,5H_2O$ (509,10)

vypočteno C 56,62, H 7,72, N 8,25, Cl 6,96, S 6,30 %

nalezeno C 56,66, H 8,05, N 8,20, Cl 6,70, S 6,65 %.

Výsledky zkoušky na edem tlapky u krysy po podání karageninu a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně

	1,5	3	4,5 hodin
ochranný účinek v %	-29,0	-24,2	-19,5

Inhibice vzniku edemu krysí tlapky po podání dextransu a výsledného produktu v dávce 50 ml/kg perorálně

	30	60	90	120	180 minut
inhibice v %	-28,2	-26,6	-27,3	-27,8	-22,8

Příklad 20

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinyliiden)-2-/2-hydroxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-iso-chinolinyli)propyl/merkaptocetonitrilhydrochloridhydrát

Postupuje se způsobem podle příkladu 15 při použití.

3,85 g S=/alfa=kyano-alfa=(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-ischinolinyliiden)methyl/isothiuroniumbromidu a 1-chlor-3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-ischinolinyli)-2-propanolu jako výchozích látek, čímž se získá 3,1 g výsledného produktu, který má po překrystalování z ethanolu teplotu tání 140 °C.

Analýza pro $C_{22}H_{30}ClN_3O_3S \cdot H_2O$ (506,05)

vypočteno C 59,33, H 6,37, N 8,30, Cl 7,01 %

nalezeno C 59,29, H 6,38, N 7,96, Cl 7,03 %.

Příklad 21

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-
chinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-methyl-1-piperaziny)-
propyl/merkaptacetonitrilhydrochlorid

Postupuje se způsobem podle příkladu 1 při použití
3,85 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetra-
hydro-1-isochinolinylden)methyl/isothiuroniumbromidu a
1-chlor-3-(4-methyl-1-piperaziny)-2-propanolu jako výcho-
zích látek, čímž se získá 1,7 g výsledného produktu, který
má po překrystalování z 90% ethanolu teplotu tání 243 °C.

Analýza pro $C_{21}H_{32}Cl_2N_4O_3S$ (491,48)

vypočteno C 51,32, H 6,56, N 11,40, S 6,52 %

nalezeno C 51,35, H 6,61, N 11,24, S 6,57 %.

Příklad 22

Způsob výroby 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-
chinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-methylpiperaziny)-
propyl/merkaptacetonitrilhydrochloridu

Postupuje se způsobem podle příkladu 1 při použití
4,15 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetra-
hydro-1-isochinolinylden)methyl/isothiuroniumbromidu
a 1-chlor-3-(4-methyl-1-piperaziny)-2-propanolu jako
výchozích látek, čímž se získá 1,8 g výsledného hydro-
chloridu, který z 96% ethanolu krystalizuje s 2,5 mole-
kulami krystalické vody a má pak teplotu tání 220 °C.

Analýza pro $C_{23}H_{36}Cl_4N_3O \cdot 2,5H_2O$ (564,57)

Vypočteno C 48,93, H 7,32, N 9,92, S 5,68 %

nalezeno C 48,96, H 7,05, N 10,15, S 6,05 %.

Příklad 23

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-/2-acetoxy-3-(4-morfolinyl)propyl/-merkaptacetoni-trilhydrochlorid

80 ml benzenu a 32 ml anhydridu kyseliny octové se přidá ke 4,8 g 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)propyl/merkaptacetoni-trilu, reakční směs se zahřívá 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v isopropanolu a okyselí přidáním roztoku chlorovodíku v absolutním ethanolu, čímž se získá 4,72 g výsledného hydrochloridu s teplotou tání 204 °C po překrytlování z absolutního ethanolu.

Analýza pro $C_{22}H_{30}ClN_3O_5S$ (484,01)

vypočteno C 54,59, H 6,25, N 8,68, Cl 7,33, S 6,63 %

nalezeno C 54,37, H 6,16, N 8,90, Cl 7,41, S 6,39 %.

Výsledek zkoušky na edem tlapky u krysy po podání karageninu a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně

	1,5	3	4,5 hodiny
ochranný účinek v %	- 33,8	-30,9	-29,5

Příklad 24

Způsob výroby 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-/2-acetoxy-3-(4-morfolinyl)propyl/-merkaptacetoni-trilu

50 ml benzenu a 20 ml anhydridu kyseliny octové se přidá ke 3,0 g 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)propyl/mer-

kaptoacetonitrilu, reakční směs se zahřívá jednu hodinu na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Po přidání etheru produkt vykrytalizuje, čímž se po překrytalování z isopropanolu získá 2,47 g výsledného produktu s teplotou tání 133 °C.

Analýza pro $C_{24}H_{33}N_3O_5$ (475,59)

vypočteno N 8,84, S 6,74 %

nalezeno N 8,71, S 6,66 %.

Při inhibici konstrikčního účinku acetylcholinu bylo dosaženo hodnoty $pd'_2 = 5,02$.

Při inhibici konstrikčního účinku serotoninu bylo dosaženo hodnoty $pd'_2 = 5,05$.

Výsledky zkoušky na edem tlapky u krysy po podání karageninu a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně

	1,5	3	4,5 hodiny
ochranný účinek v %	-25,8	-20,3	-20,0

Příklad 25

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylyden)-2-/2-benzoyloxy-3-(4-morfolinylopropyl)-merkptoacetonitrilu

40 ml benzenu, 1,0 g triethylaminu a 1,5 g benzoylchloridu se přidá ke 4,06 g 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylyden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinylopropyl)-merkptoacetonitrilu, reakční směs se zahřívá 45 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí a zfiltruje. Po odpaření filtrátu krytalizuje odparek po přidání ethylacetátu, čímž se získá 3,25 g výsledného produktu s teplotou tání 144 °C po překrytalování z isopropanolu.

Analýza pro $C_{27}H_{31}N_3O_5S$ (509,61)

vypočteno C 63,63, H 6,13, N 8,25, S 6,29 %

nalezeno C 64,03, H 6,37, N 8,58, S 6,37 %.

Při inhibici konstrikčního účinku acetylcholinu bylo dosaženo hodnoty $pd'_2 = 4,81$.

Výsledky zkoušky na edem krysí tlapky po podání kargeninu a výsledného produktu v dávce 50 mg/kg perorálně.

	1,5	3	4,5 hodiny
ochranný účinek v %	-26,6	-17,7	-16,0

Příklad 26.

Způsob výroby 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-/2-benzoyloxy-3-(4-morfolinyl)propyl-/merkptoacetoneilhydrochlorid

40 ml benzenu, 1,0 g triethylaminu a 1,5 g benzoylchloridu se přidá ke 4,34 g 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)-propyl-/merkptoacetoneitrilu a reakční směs se zahřívá 45 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se zchladí. Po filtraci a odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se odparek rozpustí v isopropanolu a okyselí přidáním roztoku chlorovodíku v absolutním ethanolu. Tímto způsobem se získá 3,77 g výsledného hydrochloridu, který má po překrystalování z ethanolu teplotu tání $207^{\circ}C$.

Analýza pro $C_{29}H_{36}ClN_3O_5S$ (574,13)

vypočteno C 60,66, H 6,32, N 7,32, Cl 6,18, S 5,59 %

nalezeno C 60,80, H 6,37, N 7,22, Cl 6,24, S 5,88 %.

Při inhibici konstrikčního účinku acetylcholinu byla zjištěna hodnota $pd'_2 = 4,81$.

Příklad 27

Způsob výroby (-)-2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-
-isochinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)propyl/-
merkptoacetonitril d--kafrosulfonát

Směs 8,0 g 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-
chinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)propyl/mer-
kaptoacetonitrilu a 3,9 g kyseliny d-kafrosulfonové v
50 ml absolutního ethanolu se zahřívá až do rozpuštění
pevného materiálu, což trvá několik minut. Po zchlazení
reakční směsi se krystalická sraženina osfiltruje a nechá
překrystalovat ze 40 ml horkého absolutního ethanolu, čímž
se získá 5,0 g výsledné soli s teplotou tání 172 °C.

Volná látka se uvolní tak, že se přidá k vodnému roz-
toku kafrosulfonátu hydroxid sodný. Teplota tání volné ba-
ze je 97 °C.

/alfa/ = 11,3° (c = 1, chloroform).

Hydrochlorid produktu je možno vysrážet z bezvodého
ethanolového roztoku přidáním roztoku chlorovodíku v bez-
vodém ethanolu.

Příklad 28

a) Způsob výroby (+)-2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-
isochinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)propyl/-
merkptoacetonitrilhydrochloridu

Ethanolový matečný louh z přípravy soli v příkladu 27
se odpaří do sucha za sníženého tlaku a k odparku se přidá
voda. Pak se roztok alkalizuje přidáním 10% roztoku hydro-
xidu sodného a oddělená žlutá olejová vrstva se extrahuje

chloroformem. Chloroformový roztok se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získaný odparek se rozpustí v absolutním ethanolu a okyselí přidáním ethanolového roztoku chlorovodíku. Výsledný chlorovodík se získá ve výtěžku 2,65 g po překrystalování z absolutního ethanolu, teplota tání produktu je 201 °C.

/alfa/ = 7,7° (c = 1, voda).

b) Způsob výroby (+)-2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)-propyl/merkptoacetonitril-1-kafrosulfonátu

Postupuje se způsobem podle příkladu 27 při použití 8,0 g 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)propyl/merkptoacetonitrilu a 3,9 g kyseliny 1-kafrosulfonové jako výchozích látek, čímž se získá 5,2 g výsledného kafrosulfonátu, který má po překrystalování z ethanolu teplotu tání v rozmezí 169 až 170 °C.

Příklad 29

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)propyl/merkptoacetonitrilhydrochloridu

4 ml 10% hydroxidu sodného a 6 ml ethanolu se přidá k 0,48 g produktu z příkladu 23, tj. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)-2-/2-acetoxy-3-(4-morfolinyl)propyl/merkptoacetonitrilhydrochloridu, reakční směs se zahřívá 30 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se ethanol odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý odparek, který vykrytaliztuje, se odfiltruje, promyje se vodou a usuší. Takto získaný produkt se rozpustí

za zahřívání v 5 ml absolutního ethanolu a roztok se okyselí roztokem chlorovodíku v absolutním ethanolu, čímž se získá 0,4 g výsledného hydrochloridu, který je totožný s produktem z příkladu 17. Teplota tání je 210 °C.

Příklad 30

Způsob výroby 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)propyl/-merkptoacetonitrilhydrochloridu

4 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a 6 ml ethanolu se přidá k 0,48 g 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-/2-acetox-3-(4-morfolinyl)propyl/-merkptoiacetonitrilu, tj. produktu z příkladu 24 a reakční směs se zahřívá 30 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po odpaření rozpouštědla se odparek extrahuje chloroformem. Organický roztok se vysuší bezvodým síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se odparek rozpustí v 5 ml bezvodého ethanolu za zahřátí a pak se okyselí roztokem chlorovodíku v absolutním ethanolu, čímž se získá 0,38 g výsledného hydrochloridu, který je totožný s produktem z příkladu 18 a má teplotu tání 203 °C.

Příklad 31

Způsob výroby 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(1-piperidinyl)propyl/-merkptoacetonitrilhydrochloridu

3,85 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinolinylden)-methyl/isothiuronium-bromidu se rozpustí ve směsi 80 ml methanolu a 20 ml vody a přidá se 11,0 ml 10% roztoku hydroxidu sodného, načež se reakční směs zahřívá 2 hodiny na teplotu varu pod

zpětným chladičem. Pak se k horkému roztoku po kapkách přidá roztok 1,44 g 1,2-epoxy-3-(1-piperidiny)propanu, připravený podle publikace J. Am. Chem. Soc. 80, 1257, 1958, v 5 ml methanolu. Pak se reakční směs ještě 5 hodin zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po odpaření methanolu za sníženého tlaku se reakční směs zpracuje způsobem podle příkladu 1, čímž se získá 2,3 g výsledného hydrochloridu, který je totožný s produktem z příkladu 15 a po překrystalování z bezvodého ethanolu má teplotu tání 210 °C.

Příklad 32

Způsob výroby 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinoliny)liden)-2-/2-hydroxy-3-(1-piperidiny)propyl-/merkaptoacetonitrilhydrochloridu

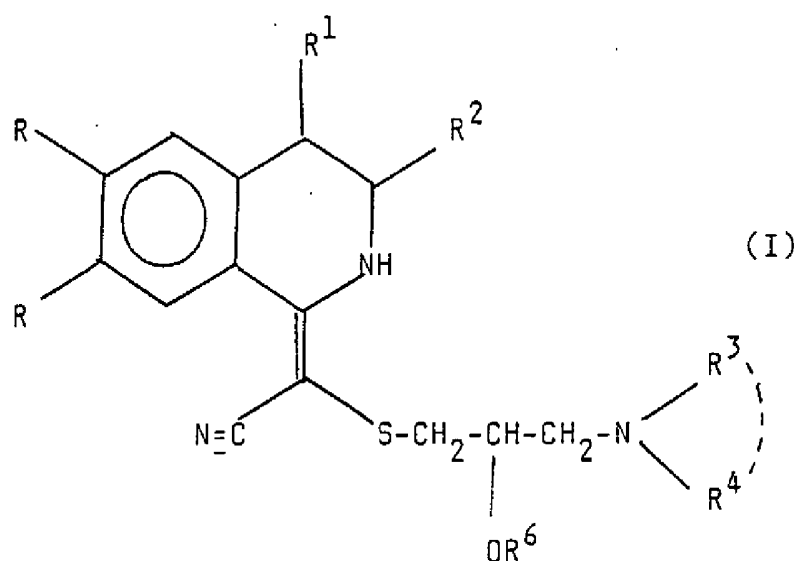
Postupuje se způsobem podle příkladu 31 při použití 4,15 g S-/alfa-kyano-alfa-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-iso-chinoliny)liden)-methyl/isothiuroniumbromidu a 1,41 g 1,2-epoxy-3-(1-piperidiny)propanu, čímž se získá 2,6 g výsledného hydrochloridu s teplotou tání 192 °C.

Zastupuje:

URAD ROVNALÉZY A OBIJEV	3497-974 3. XI 91 POSTA 52609
-------------------------------	--

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nové isochinolinové deriváty, racemické nebo opticky aktivní, obecného vzorce I



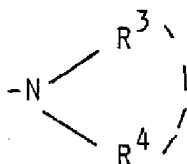
kde

R znamená atom vodíku nebo alkoxykupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,

R¹ znamená atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,

R² znamená atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,

- R^3 znamená atom vodíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami a/nebo jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo znamená cykloalkyl o 4 až 7 atomech uhlíku,
- R^4 znamená atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami a/nebo jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo znamená cykloalkyl o 4 až 7 atomech uhlíku nebo
- R^3 a R^4 tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, čtyřčlenný až osmičlenný cyklický zbytek obecného vzorce



- popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku a/nebo dvěma alkylovými skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, přičemž popřípadě je atom uhlíku v kruhu nahrazen atomem kyslíku, atomem síry nebo skupinou $N-R^5$, v níž R^5 znamená atom vodíku nebo alifatický alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku a současně je čtyřčlenný až osmičlenný kruh popřípadě kondenzován s benzenovým kruhem,
- R^6 znamená atom vodíku nebo acylový zbytek o 1 až 10 atomech uhlíku,

jakož i soli těchto látek a farmaceutické prostředky, které tyto látky obsahují.

2. Nové isochinolinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

R znamená methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu,

R¹ a R² znamenají atomy vodíku,

R³ znamená isopropyl a

R⁴ znamená atom vodíku, nebo skupina -N

$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}^4 \end{array}$ znamená morfolinylovou skupinu a

R⁶ znamená atom vodíku nebo benzoyl.

3. Nové isochinolinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž R, R¹, R² a R⁶ mají význam, uvedený v nároku 1 a skupina

$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}^4 \end{array}$ znamená pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl nebo hexamethyleniminoskupinu.

4. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny-liden)-2-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid.

5. 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny-liden)-2-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid.

6. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny-liden)-2-/3-(N-methyl-N-hydroxyethyl)amino-2-hydroxypropyl/-merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid.

7. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny-liden)-2-/3-(N,N-bis-2-hydroxyethyl)amino-2-hydroxypropyl/-merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid a dihydrát tohoto hydrochloridu.

8. 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny-
liden)-2-/3-(N,N-bis-2-hydroxyethyl)amino-2-hydroxypropyl/-
merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid.

9. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoli-
nyliden)-2-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropyl)merkptonitril
a jeho hydrochlorid a hemihydrát tohoto hydrochloridu.

10. 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny-
liden)-2-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropyl)merkptoaceto-
nitril a jeho hydrochlorid.

11. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny-
liden)-2-(3-terc.butylamino-2-hydroxypropyl)merkptoaceto-
nitril a jeho hydrochlorid.

12. 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny-
liden)-2-(3-terc.butylamino-2-hydroxypropyl)merkptoaceto-
nitril a jeho hydrochlorid a hemihydrát tohoto hydrochloridu.

13. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny-
liden)-2-(3-cyklohexylamino-2-hydroxypropyl)merkptoaceto-
nitril a jeho hydrochlorid.

14. 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoliny-
liden)-2-(3-cyklohexylamino-2-hydroxypropyl)merkptoaceto-
nitril a jeho hydrochlorid.

15. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoli-
nyliden)-2-/2-hydroxy-3-(1-pyrrolidinyl)propyl/merkpto-
acetonitril a jeho hydrochlorid a hemihydrát tohoto hydro-
chloridu.

16. 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoli-
nyliden)-2-/2-hydroxy-3-(1-pyrrolidinyl)propyl/merkpto-
acetonitril a jeho hydrochlorid.

17. 2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(1-piperidiny)propyl/merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid.

18. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(1-piperidiny)propyl/merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid.

19. 2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfoliny)propyl/merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid a hemihydrát tohoto hydrochloridu.

20. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfoliny)propyl/merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid.

21. 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfoliny)propyl/merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid.

22. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)-2-(3-hexamethylenimino-2-hydroxypropyl)merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid a hemihydrát tohoto hydrochloridu.

23. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isocholinyl)-propyl/merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid a monohydrát tohoto hydrochloridu.

24. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-methyl-1-piperaziny)propyl/merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid.

25. 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinylden)-2-/2-hydroxy-3-(4-methyl-1-piperaziny)propyl/merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid a hydráty tohoto hydrochloridu.

26. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinyliden)-2-/2-acetoxy-3-(4-morfolinyl)propyl/merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid.

27. 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinyliden)-2-/2-acetoxy-3-(4-morfolinyl)propyl/merkptoacetonitril.

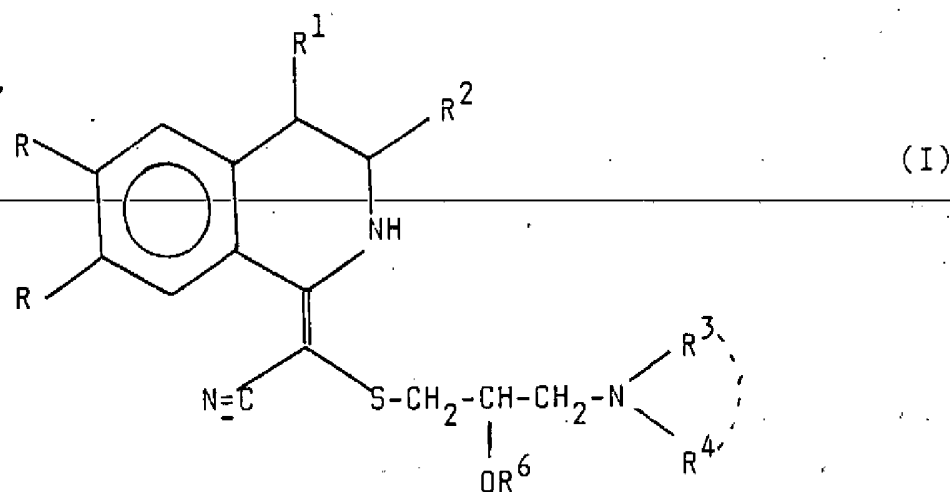
28. 2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinyliden)-2-/2-benzoyloxy-3-(4-morfolinyl)propyl/merkptoacetonitril.

29. 2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinyliden)-2-/2-benzoyloxy-3-(4-morfolinyl)propyl/merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid.

30. (-)-2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinyliden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)propyl/merkptoacetonitril (+)-kafrosulfonát.

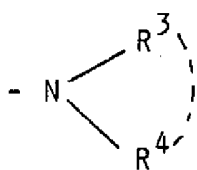
31. (+)-2-(6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinyliden)-2-/2-hydroxy-3-(4-morfolinyl)propyl/merkptoacetonitril a jeho hydrochlorid.

32. Způsob výroby nových isochinolinových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1,



kde

- R znamená atom vodíku nebo alkoxykupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R¹ znamená atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R² znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R³ znamená atom vodíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma alkoxykupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo znamená cykloalkyl o 4 až 7 atomech uhlíku,
- R⁴ znamená atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami a/nebo jednou nebo dvěma alkoxykupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo znamená cykloalkyl o 4 až 7 atomech uhlíku nebo
- R³ a R⁴ tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány čtyřčlenný až osmičlenný cyklický zbytek obecného vzorce

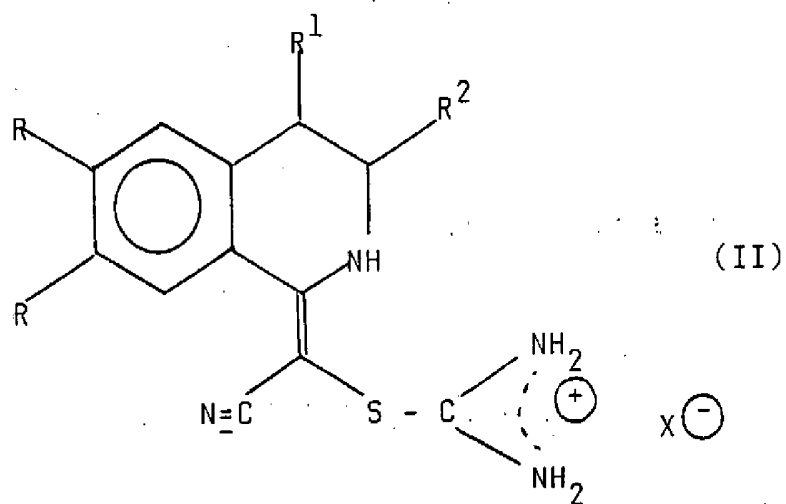


popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma alkoxykupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku a/nebo jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, přičemž popřípadě je atom uhlíku nahrazen atomem kyslíku, atomem síry nebo skupinou N-R⁵, v níž R⁵ znamená atom vodíku nebo alifatický alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6

atomech uhlíku a současně je čtyřčlenný až osmičlenný kruh popřípadě kondenzován s benzenovým kruhem,

R^6 znamená atom vodíku nebo acylový zbytek o 1 až 10 atomech uhlíku,

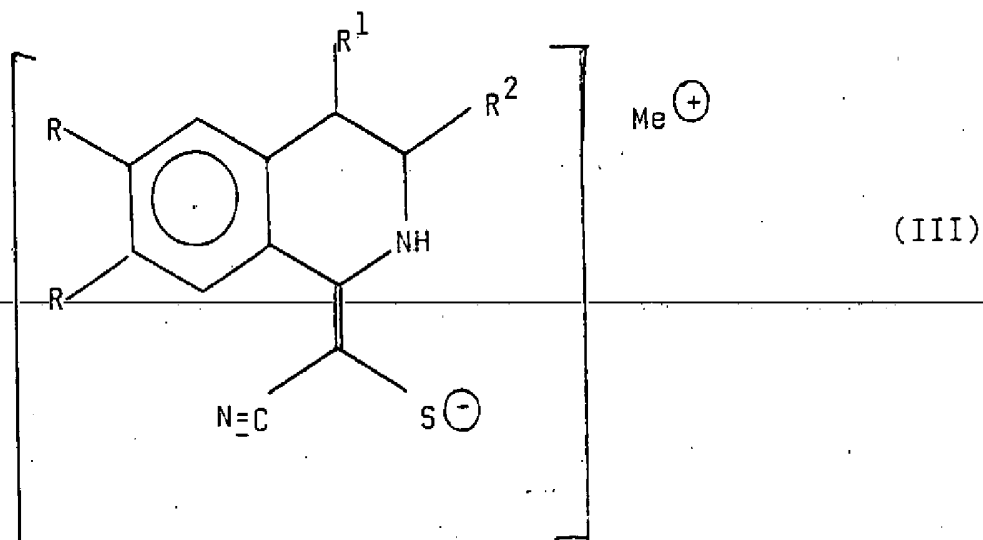
jakož i soli těchto látek a hydrátů volných sloučenin obecného vzorce I a jejich solí, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce II



kde R , R^1 a R^2 mají svrchu uvedený význam a

X znamená halogenidový ion,

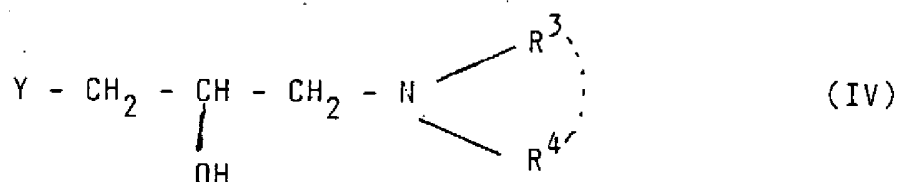
načež se uvede do reakce takto získaný derivát obecného vzorce III



kde R , R^1 a R^2 mají svrchu uvedený význam a

Me znamená atom kovu,

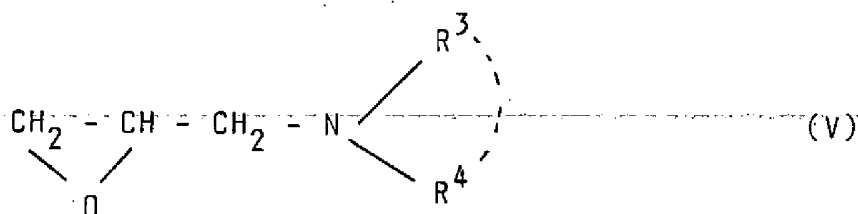
a) s racemickým nebo opticky aktivním derivátem aminoalkoholu obecného vzorce IV



kde $\begin{array}{l} R^3 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R^4 \end{array}$ má svrchu uvedený význam a

Y znamená atom halogenu nebo arylsulfonyl, nebo

b) s epoxypropylaminovým derivátem obecného vzorce V



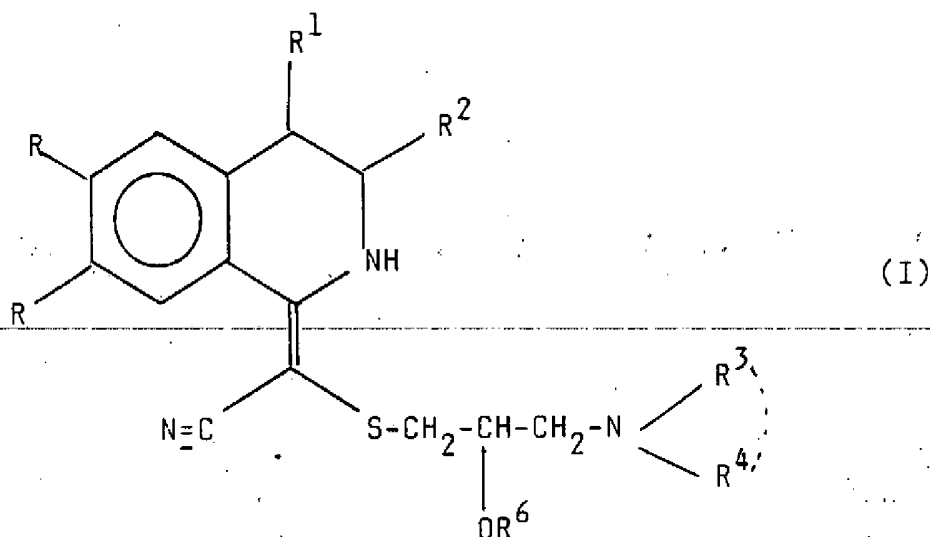
kde $\begin{array}{l} R^3 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R^4 \end{array}$ má svrchu uvedený význam,

načež se popřípadě acylují takto získané účinné látky obecného vzorce I, v němž R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají svrchu uvedený význam a R^6 znamená atom vodíku za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R^6 má svrchu uvedený význam s výjimkou atomu vodíku, nebo se racemické sloučeniny obecného vzorce I dělí, nebo se převedou racemické nebo opticky

aktivní sloučeniny obecného vzorce I na své soli, nebo se ze svých solí uvolní volné látky obecného vzorce I, nebo se uvolní ze svých solí racemické nebo opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I.

33. Způsob podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučeniny obecného vzorce III uvádějí do reakce se sloučeninami obecného vzorce IV nebo obecného vzorce V bez předchozí izolace.

34. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako svou účinnou složku obsahuje racemický nebo opticky aktivní isochinolinový derivát obecného vzorce I



kde

R znamená atom vodíku nebo alkoxy skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,

R¹ znamená atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,

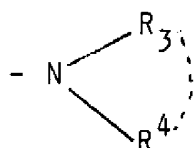
R² znamená atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,

R³ znamená atom vodíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substitovaný jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami a/nebo

jednou nebo dvěma alkoxyskupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo znamená cykloalkyl o 4 až 7 atomech uhlíku,

R^4 znamená atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami a/nebo jednou nebo dvěma alkoxyskupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo znamená cykloalkyl o 4 až 7 atomech uhlíku, nebo

R^3 a R^4 tvoří spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány, čtyřčlenný až osmičlenný cyklický zbytek obecného vzorce



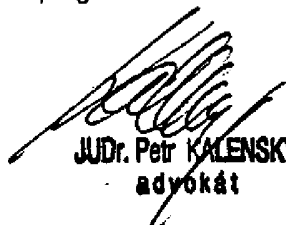
popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma alkoxyskupinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku a/nebo jedním nebo dvěma alkylovými zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, přičemž atom uhlíku v kruhu je popřípadě nahrazen atomem kyslíku, atomem síry nebo skupinou $N-R^5$, v níž R^5 znamená atom vodíku nebo alifatický alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku a současně je čtyřčlenný až osmičlenný kruh popřípadě kondenzován s benzenovým kruhem,

R^6 znamená atom vodíku nebo acylový zbytek o 1 až 10 atomech uhlíku,

nebo sůl této látky, přijatelnou z farmaceutického hlediska, nebo farmaceuticky přijatelný hydrát volné sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli, spolu s nosiči a/nebo přísadami, které se běžně užívají ve farmaceutickém průmyslu.

35. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se smísí racemický nebo opticky aktivní isochinolinový derivát obecného vzorce I, v němž jednotlivé substituenty mají význam, uvedený v nároku 34 jako účinná složka, nebo sůl této látky, přijatelná z farmaceutického hlediska nebo farmaceuticky přijatelný hydrát volné sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli s nosiči a/nebo přísadami obvykle užívanými ve farmaceutickém průmyslu a směs se zpracuje na vhodnou lékovou formu.

Zastupuje:



JUDr. Petr KALENSKÝ
advokát