

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

269 989

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 217/04
C 07 D 217/20

(21) PV 8817-86.N
(22) Přihlášeno 01 12 86
(30) Právo přednosti od 02 12 85 US (803464)

(40) Zveřejněno 12 09 89
(45) Vydáno 19 02 91

(72) Autor vynálezu

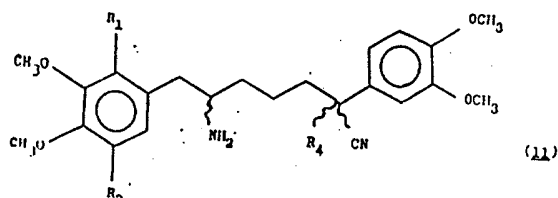
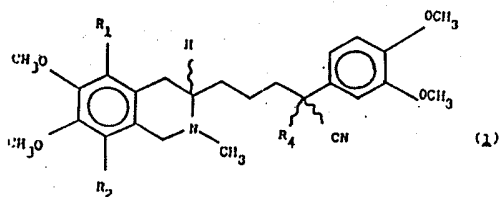
(73) Majitel patentu

CLARK ROBIN D., PALO ALTO
MUCHOWSKI JOSEPH M., SUNNYVALE
CHIU FANG-TING, UNION CITY
GARDNER JOHN O., LOS ALTOS
BERGER JACOB, LOS ALTOS HILLS, CALIFORNIA (US)
SYNTEX (U.S.A.) INC.
PALO ALTO, CALIFORNIA (US)

(54)

Způsob výroby 3-(4-kyano-4-fenylalkyl)
tetrahydroisochinolinových derivátů

(57) Způsob výroby 3-(4-kyano-4-fenylalkyl)tetrahydroisochinolinových derivátů vzorce 1, kde R₁ a R₂ znamenají vodík nebo C₁-5alkoxyskupinu; R₄ znamená C₁-5 alkylovou skupinu; a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou. Způsob spočívá v tom, že se cyklizuje sloučenina vzorce 11, kde R₁, R₂ a R₄ mají výše uvedený význam, za teploty 70 až 110 °C v přítomnosti kyseliny mravenčí a zdroje formaldehydu. Získaná sloučenina se popřípadě převede na svou farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou. Sloučeniny obecného vzorce 1 se používají k léčení kardiovaskulárních onemocnění, a to anginy pectoris, hypertenze a městnavých srdečních poruch.



Vynález se týká způsobu výroby nových 3-(4-kyano-4-fenylalkyl) tetrahydroisochinolinových derivátů a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí. Farmaceutické přípravky obsahující tyto deriváty nebo soli jsou vhodné pro léčení kardiovaskulárních poruch jako anginy pectoris; hypertenze a městnavého srdečního onemocnění.

Jsou známy některé jiné prostředky blokující pomalý kanál vápníku (antagonisté kalcia), jako například verapamil tj. N-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-kyano-4-(prop-2-yl)butyl]-N-(3,4-dimethoxyfenethyl)-N-methylamin (US patent č. 3 261 859). I když verapamil dosáhl velmi rozsáhlého komerčního úspěchu, má krátkou dobu působení vyžadující podávání třikrát až čtyřikrát denně. Je též kardiodepresivní a snižuje vedení v převodném systému. Nyní bylo zjištěno, že sloučeniny podle vynálezu jsou méně kardiodepresivní a mají delší dobu působení nežli verapamil. Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné při perorálním podání a snižují před a po zátěžový stav zvyšování koronárního průtoku. Sloučeniny podle vynálezu také zvyšují součin srdeční frekvence a tlaku aniž by zvyšovaly srdeční frekvenci. Sloučeniny podle vynálezu nezpůsobují patologické prodloužení síňkomorového vedení při účinných koncentracích a nezpůsobují orthostatickou hypotensi. Sloučeniny podle vynálezu snižují na EKG elevaci ST segmentu u modelů anginy pectoris vyvolaných kardiostimulací.

Následující výrazy používané v popisu a v definici předmětu vynálezu mají, pokud nejsou v textu výslovně jinak definovány, tento význam.

Výraz "zdroj formaldehydu" označuje formaldehyd a sloučeniny, kterých může být použito k dodání formaldehydu do reakční směsi. Například paraformaldehyd se v roztoku rozkládá na formaldehyd a je tedy zdrojem formaldehydu ve významu této definice. Formalin také spadá do rozsahu této definice.

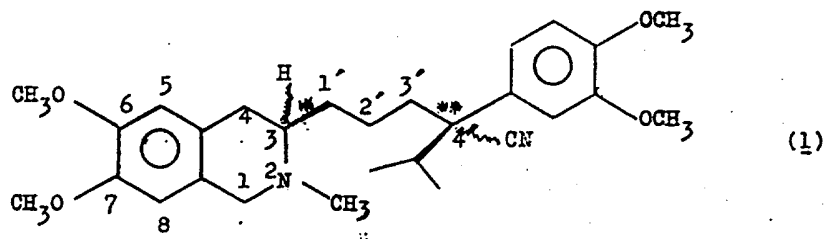
Výraz "paraformaldehyd" označuje polymerovaný formaldehyd $(CH_2O)_n$. Paraformaldehyd je komerčně dostupný a je používán jako zdroj formaldehydu v chemických reakcích.

Výraz "farmaceuticky vhodné soli" označuje soli příslušných sloučenin, které mají potřebnou farmakologickou účinnost a které nejsou biologicky ani jinak nežádoucí. Jsou to adiční soli vytvořené s anorganickými kyselinami, jako s chlorovodíkovou kyselinou, bromovodíkovou kyselinou, sírovou kyselinou, dusičnou kyselinou nebo fosforečnou kyselinou, nebo s organickými kyselinami, jako s octovou kyselinou, propionovou kyselinou, glykoleovou kyselinou, pyrohroznovou kyselinou, malonovou kyselinou, maleinovou kyselinou, jantarovou kyselinou, jablečnou kyselinou, fumarovou kyselinou, vinnou kyselinou, citronovou kyselinou, benzoovou kyselinou, skořicovou kyselinou, mandlovou kyselinou, methansulfonovou kyselinou, ethansulfonovou kyselinou a podobně.

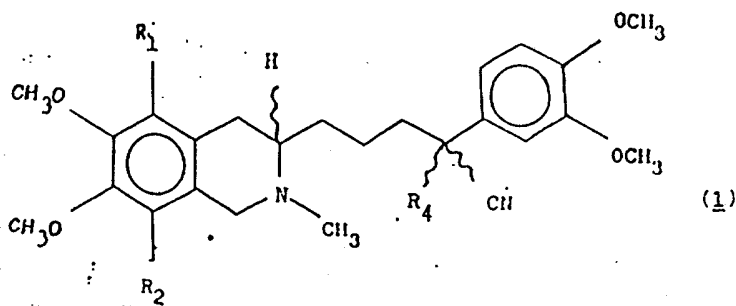
Výraz léčení, tak jak je zde používán, zahrnuje jakýkoliv způsob léčby onemocnění u savce, zejména u člověka, a týká se

- (i) prevence onemocnění u jedince s predisposicí k chorobě, která však ještě u něj nebyla diagnostikována;
- (ii) potlačení choroby; tj. zastavení jejího vývoje, nebo
- (iii) potlačení choroby; tj. vyvolání ústupu choroby.

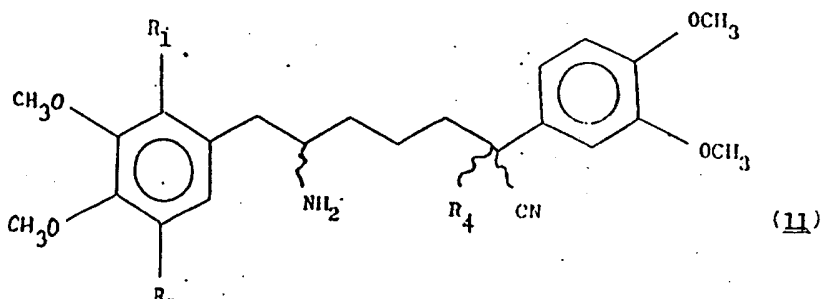
Sloučeniny obecného vzorce 1 jsou pojmenovány a očíslovány jako deriváty isochinolinu za použití modifikované formy nomenklatury Mezinárodní unie čisté a užité chemie (IUPAC). Tak například níže znázorněná sloučenina je nazvána 3-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl]-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.



Způsob výroby 3-(4-kyano-4-fenylalkyl)tetrahydroisochinolinových derivátů obecného vzorce 1



jakož i jejích farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou, spočívá v tom, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce 11

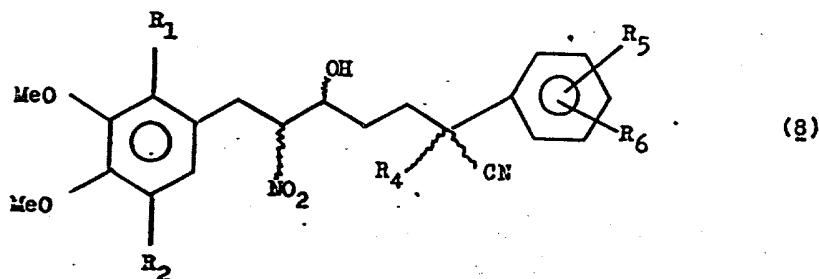


Podle výhodného způsobu se vyrobí 3-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyano-butyl]-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin nebo farmaceuticky přijatelná sůl. Výhodně se vyrobí sloučenina obecného vzorce 1, která má na C₃ stereochemic-

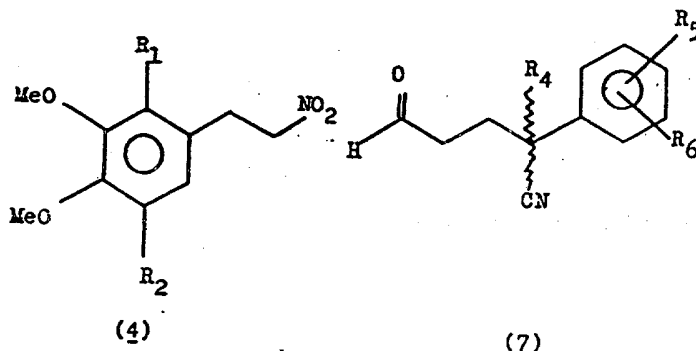
kou konfiguraci S jako je například (3S, 4'S)-3-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl]-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin. Jinou výhodnou sloučeninou je (3S, 4'S)-3-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl]-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin . HCl.

Výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce 1 je přibližně racemická směs diastereomerů. Výhodná je například směs (3S, 4'S), (3S, 4'R), (3R, 4'S) a (3R, 4'R) isomerů 3-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl]-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu. Výhodná je také směs (3S, 4'S), (3S, 4'R), (3R, 4'S) a (3R, 4'R) isomerů 3-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl]-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu . HCl. Výhodná je dále přibližně ekvimolární směs (3S, 4'S) a (3S, 4'R)-3-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl]-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu.

Podle výhodného provedení způsobu podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce 11 získá tím, že se v inertním rozpouštědle míchá acylační prostředek (s výhodou acetanhydrid), katalytické množství báze (s výhodou 4-dimethylaminopyridinu) a sloučenina obecného vzorce 8



ve kterém R_1 a R_2 značí nezávisle na sobě -H nebo C_{1-5} alkoxy, R_4 značí C_{1-5} alkyl a R_5 a R_6 značí jednotlivě $-OCH_3$ v polohách 3-, 4- čímž se vytvoří první výsledný produkt, načež se nechá reagovat směs tohoto prvního výsledného produktu, prvního alkanolu (s výhodou 2-propanolu), inertního rozpouštědla (s výhodou CH_2Cl_2) a redukčního činidla na bázi bóru (s výhodou $NaBH_4$), čímž se vytvoří druhý výsledný produkt, a směs tohoto druhého výsledného produktu, mravenčanu amonného, katalyzátoru na bázi vzácného kovu (s výhodou 5% Pd/C) a druhého alkanolu (s výhodou methanolu) se zahřívá (na 30 až 60 °). Podle výhodného provedení tohoto způsobu se sloučenina obecného vzorce 8 získá zahříváním (na 40 až 65 °C) směsí třetího nižšího alkanolu (s výhodou 2-propanolu), katalytického množství fluoridové soli (s výhodou KF); sloučeniny obecného vzorce 4 a sloučeniny obecného vzorce 7:



kde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 a R_6 mají výše uvedený význam.

Předmětem vynálezu jsou dále farmaceutické přípravky vhodné pro léčení kardiovaskulárních chorob jako je hypertenze, měštnavé srdeční poruchy, angina pectoris, migréna a vaspastické poruchy, zejména pro léčení hypertenze u savců, které obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce 1 nebo její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou ve směsi s farmaceuticky vhodným netoxickým nosičem. Terapeuticky účinné množství je

takové množství, které při podání savci v případě potřeby je dostačující pro shora definovanou léčbu. Množství léčiva v přípravku se může pohybovat přibližně od 5 % hmot. do 95 % hmot. léčiva na celkový přípravek a přibližně 5 % hmot. až 95 % hmot. nosiče. Výhodně činí obsah léčiva asi 10 % hmot. až asi 70 % hmot.

Pro farmaceutické přípravky podle vynálezu lze použít farmaceutických nosičů pevných i kapalných. Přípravky mohou být tedy ve formě tablet, pilulek, tobolek, prášků, přípravků s prodlouženou dobou působení, roztoků, suspenzí, tinktur, aerosolů a podobně. Jako nosiče lze použít různé oleje, například z destilace ropy, živočišné oleje, rostlinné nebo syntetické oleje, například podzemnicový olej, sojový olej, minerální olej, sezamový olej a podobně. Voda, fyziologický roztok, vodná dextrosa a glykoly jsou výhodnými kapalnými nosiči, zejména pro injekční roztoky. Jako vhodné farmaceutické nosiče lze dále jmenovat silikagel, stearat hořečnatý, stearat sodný, chlorid sodný, sušené odstředěné mléko, glycerin, propylenglykol, vodu, ethanol a podobně. Jiné vhodné farmaceutické nosiče jsou popsány v "Remington's Pharmaceutical Sciences" od E.W. Martina.

Dále se vynález týká též způsobu léčení kardiovaskulárních chorob jako hypertenze, městnavého srdečního onemocnění, anginy pectoris a vasospastických poruch u savců, zejména u člověka, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce 1 nebo její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou v případě potřeby savci, zejména člověku.

Při praktickém provádění shora uvedeného způsobu podle vynálezu se terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce 1 nebo farmaceutického přípravku tuto sloučeninu obsahujícího podává libovolným z obvyklých vyhovujících známých způsobů buď jednotlivě nebo v kombinaci s jinou sloučeninou nebo sloučeninami podle vynálezu nebo s jinými farmaceutickými prostředky. Tyto sloučeniny nebo přípravky se tedy mohou podávat perorálně, transdermálně, intranasálně, ve formě čípků nebo parenterálně, např. intramuskulárně, subkutánně a intravenózně, a mohou se podávat ve formě pevných nebo kapalných dávek, například tablet, roztoků, suspenzí, aerosolů a podobně, jak bylo podrobněji popsáno shora. S výhodou se sloučeniny obecného vzorce 1 podávají perorálně.

Přípravek se může podávat ve formě jednotlivých dávkovacích jednotek pro dlouhodobé léčení nebo ve formě jednotlivých dávkovacích jednotek ad libitum, když je zapotřebí odstranit specificky symptomy.

Pro stanovení antihypertenze účinnosti je přijatým testem zkušební metoda SHR (Spontaneously Hypertensive Rat) na spontánně hypertenzní kryse. Viz např. J. Rona a spol. Arch. Int. Pharmacodyn., 200, 182 (1972). Sloučeniny podle vynálezu vykazují při zkušební metodě SHR antihypertenze účinnost.

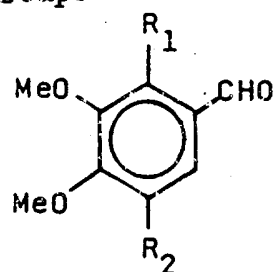
Jinými zavedenými testy pro stanovení kardiovaskulární účinnosti jsou zkušební metody s aortálními vzorky, dvourozměrná ultrazvuková echokardiografie a zkoušky na anestetizovaných psech. Viz např. P. Gueret, M.D. a spol., Circulation, 62 (6), 1308 (1980) a M. Tripp, American J. of Physiology, 232 (2), H173 (1977). Sloučeniny podle vynálezu vykazují i při těchto zkouškách pozitivní účinnost.

Účinné dávkování se může pohybovat v širokých mezích v závislosti na vážnosti stavu, který má být léčen, na věku příslušného jedince a dalších faktorech. Obvykle činí terapeuticky účinné množství přibližně 0,1 až 10 mg/kg, zejména přibližně 0,7 až 7 mg/kg tělesné hmotnosti za den a s výhodou například pro antihypertenzi použití přibližně 0,8 až 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti za den. Jinými slovy řečeno činí terapeuticky účinné množství pro dospělého člověka o průměrné hmotnosti 70 kg přibližně 50 mg až 500 mg na den a s výhodou přibližně 60 mg až 100 mg za den.

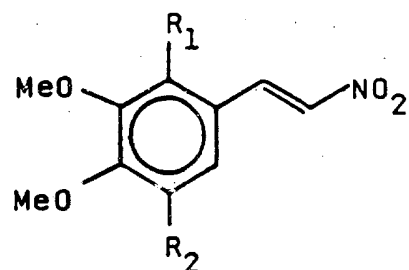
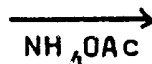
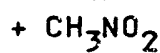
Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny způsoby znázorněnými na schématech I až X. Schéma I znázorňuje výhodný způsob přípravy sloučenin obecného vzorce 1. Schéma II znázorňuje způsob přípravy opticky čistých diastereomerů z komerčně dostupných výchozích materiálů. Schémata III až X znázorňují alternativní způsoby přípravy sloučenin podle vynálezu.

Schéma I

Stupeň 1

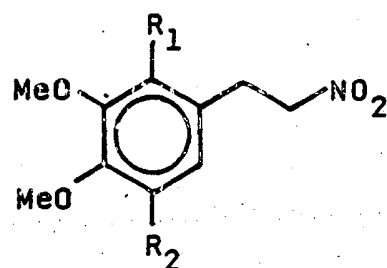
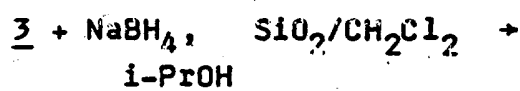


(2)



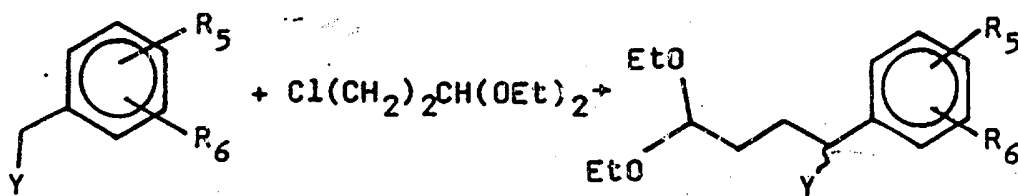
(3)

Stupeň 2



(4)

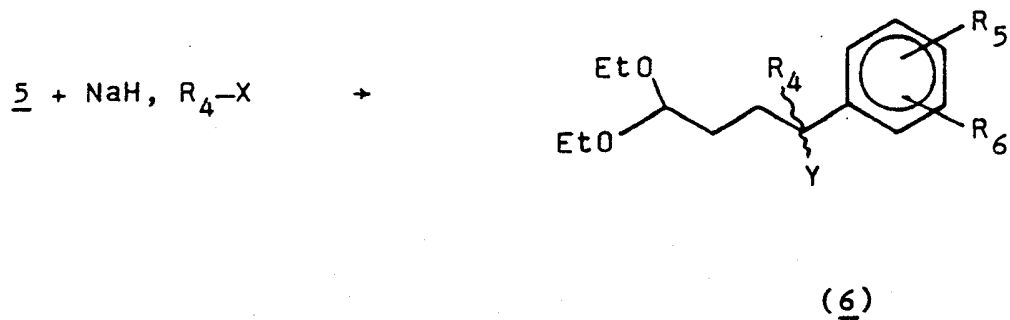
Stupeň 3



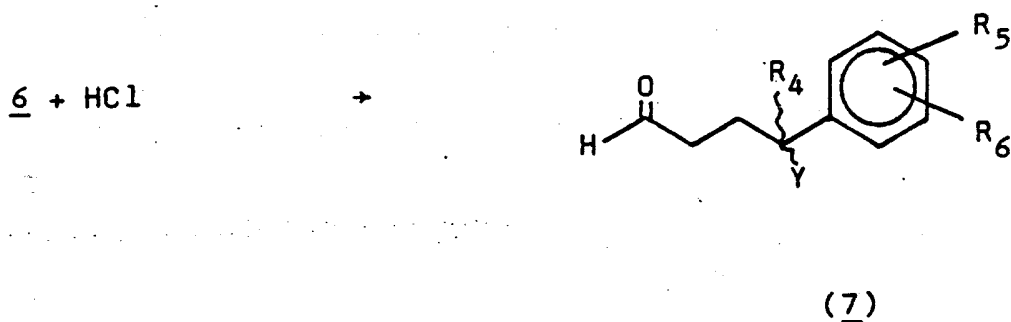
(5)

Schéma I (pokračování)

Stupeň 4



Stupeň 5



Stupeň 6

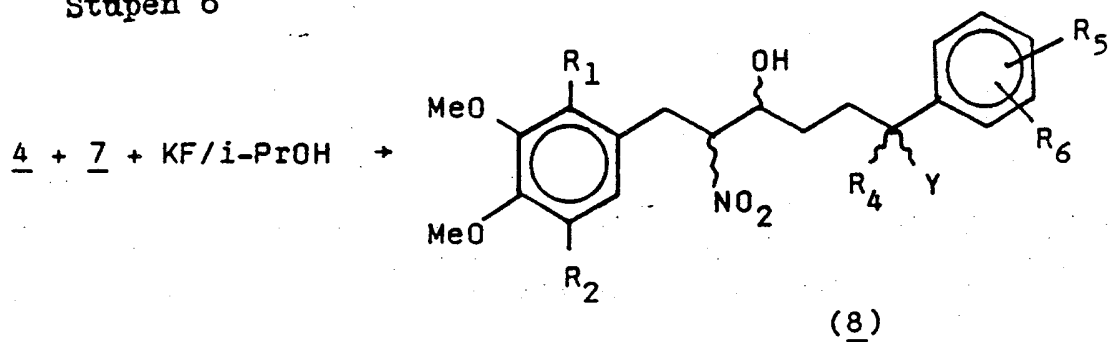
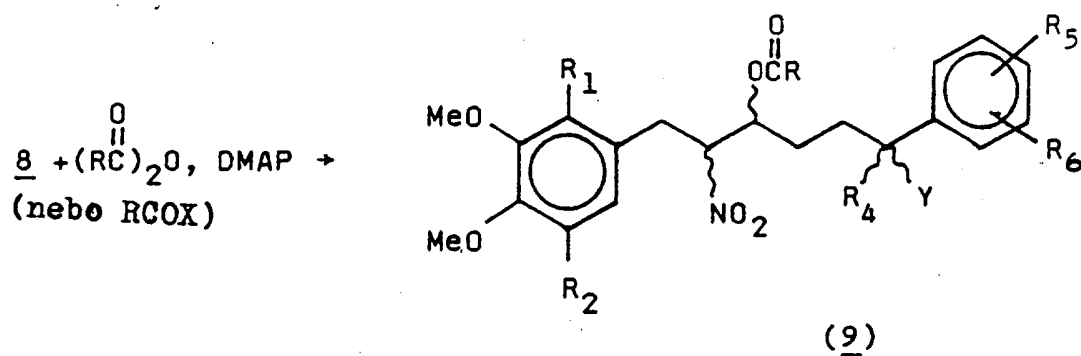
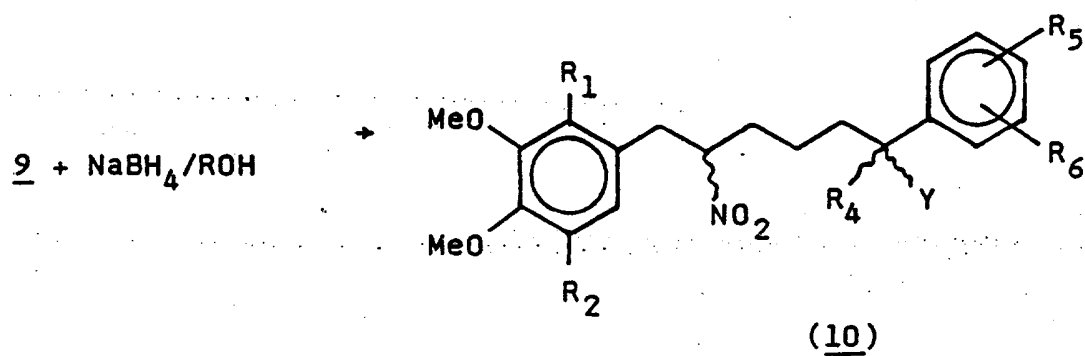


Schéma I (pokračování)

Stupeň 7



Stupeň 8



Stupeň 9

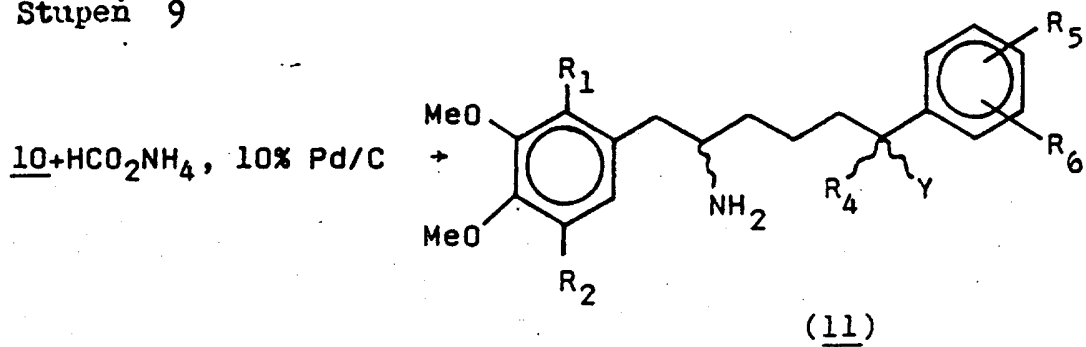


Schéma I (pokračování)

Stupeň 10

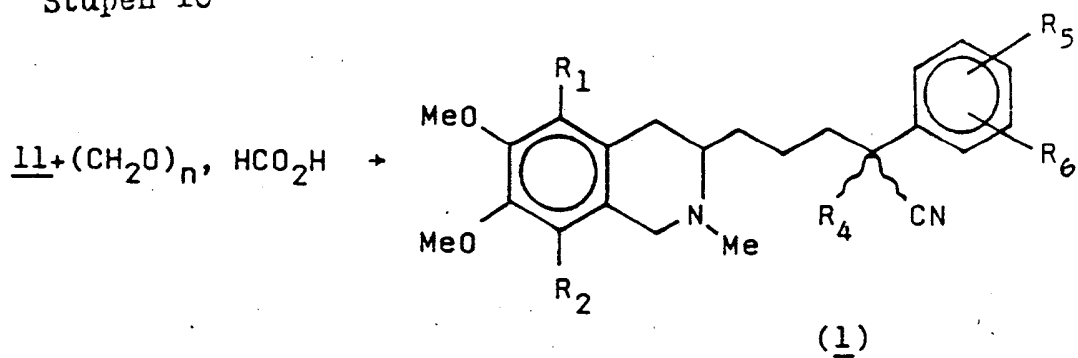
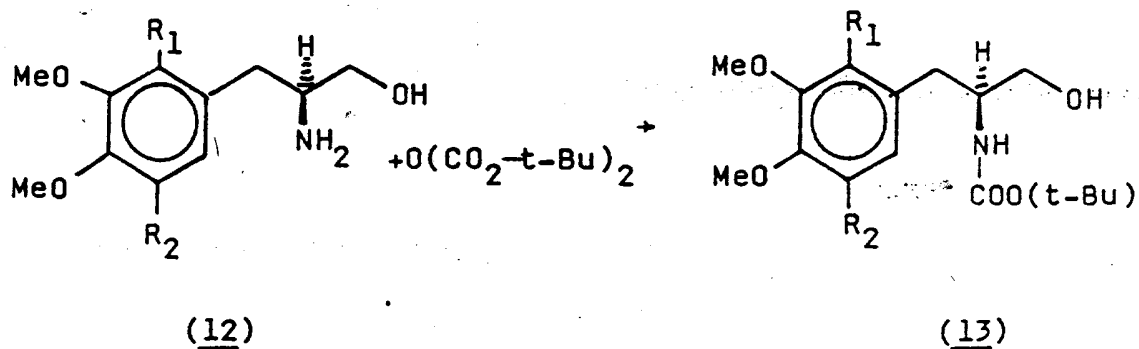


Schéma II

Stupeň 1



Stupeň 2

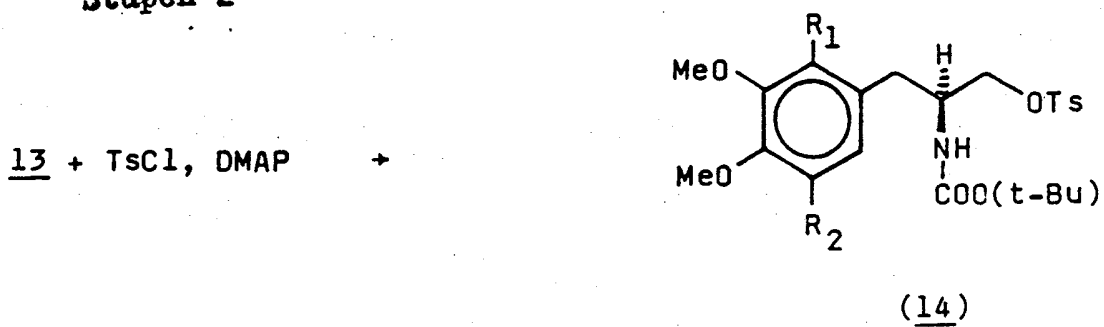
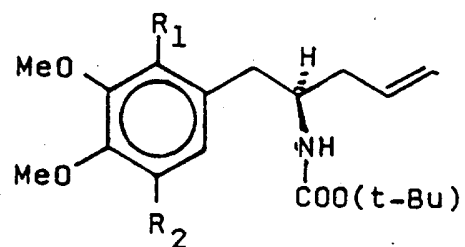
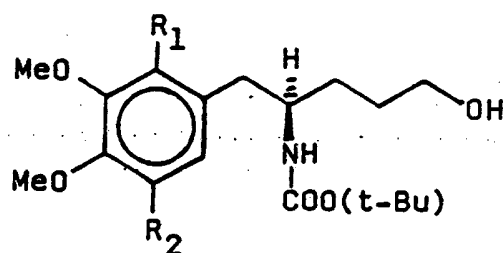


Schéma II (pokračování)

Stupeň 3

(15)

Stupeň 4

(16)

Stupeň 5

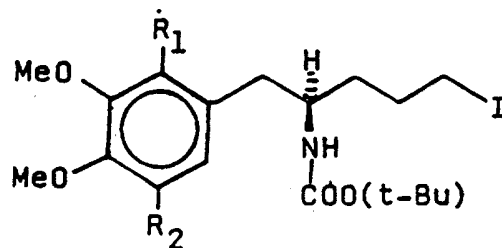
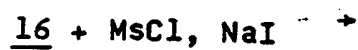
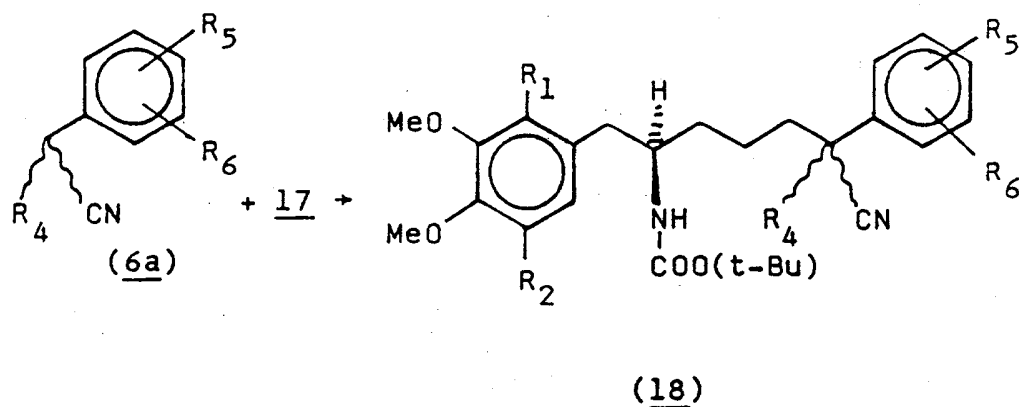
(17)

Schéma II (pokračování)

Stupeň 6



Stupeň 7

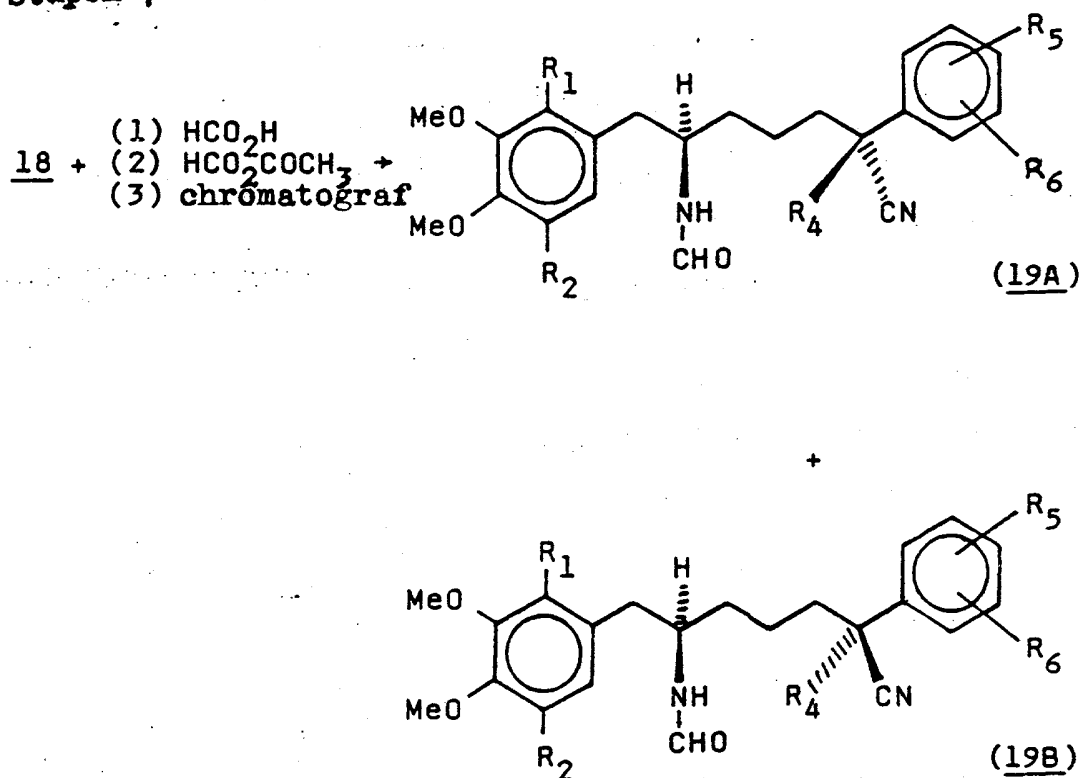
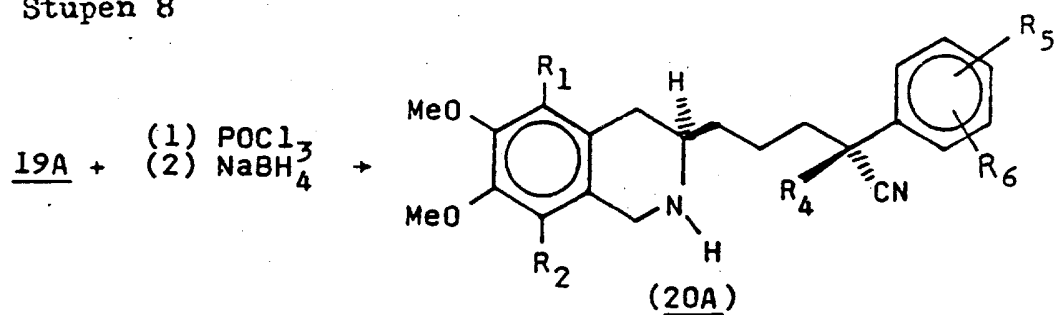
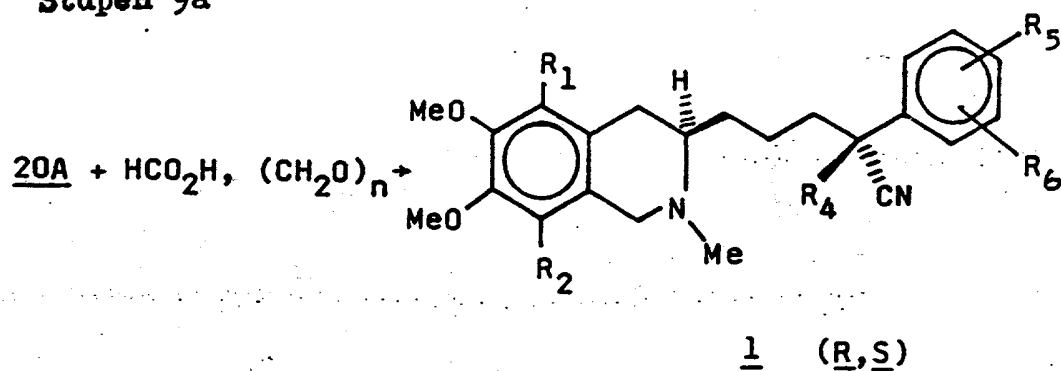


Schéma II (pokračování)

Stupeň 8



Stupeň 9a



Stupeň 9b

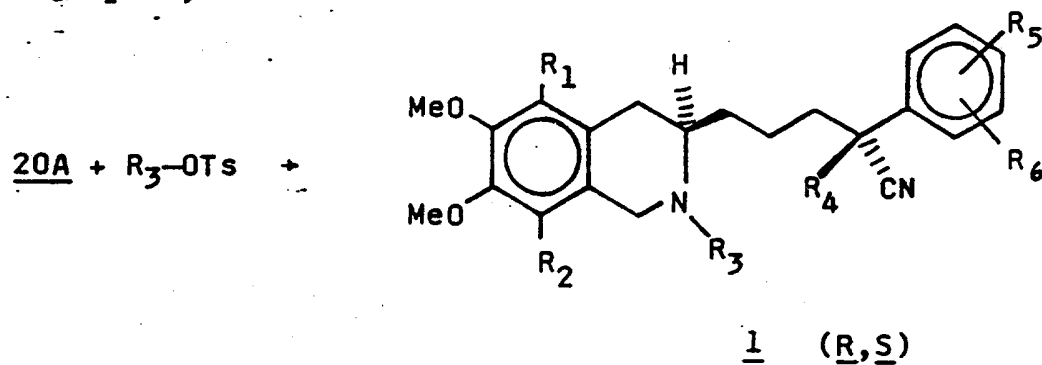
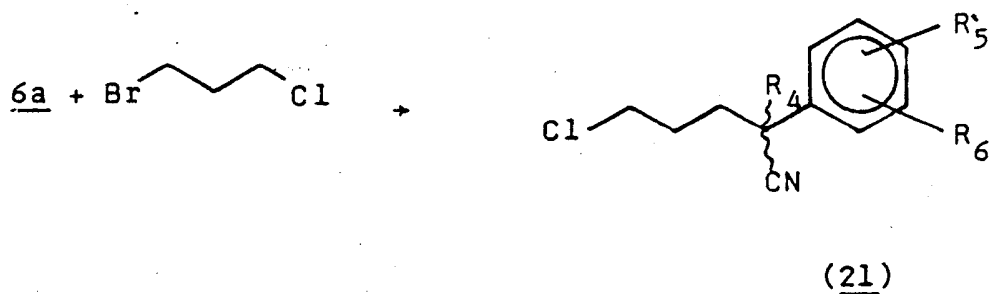
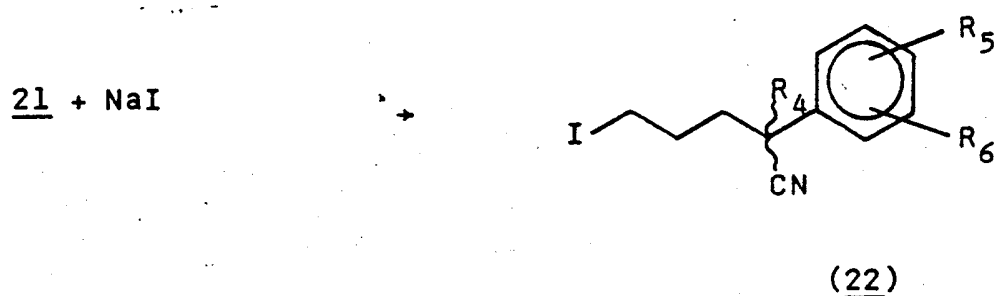


Schéma III

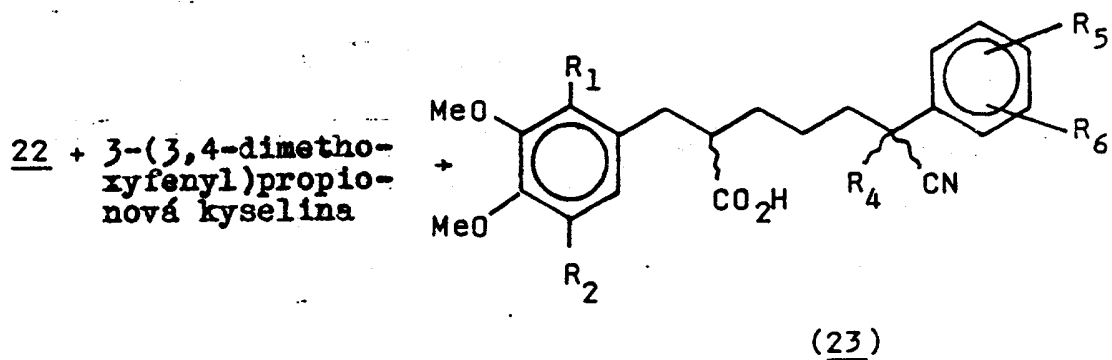
Stupeň 1



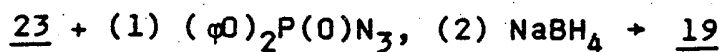
Stupeň 2



Stupeň 3



Stupeň 4



Stupeň 5

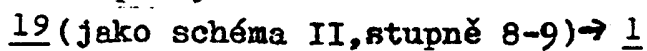
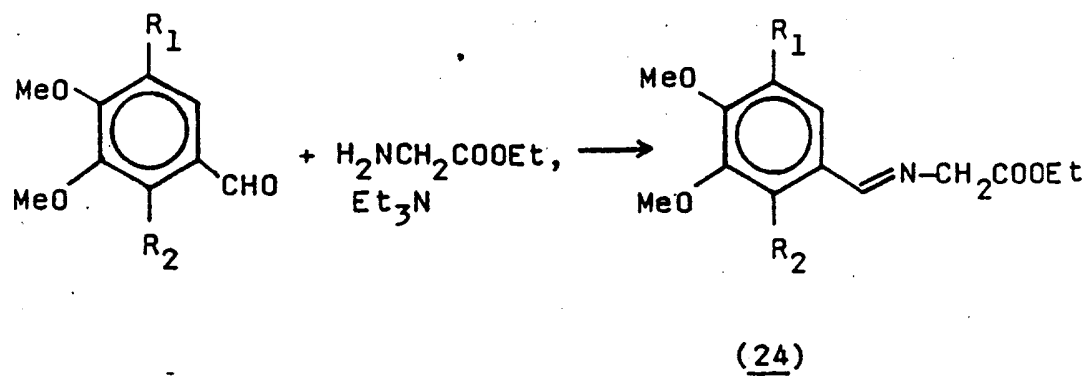
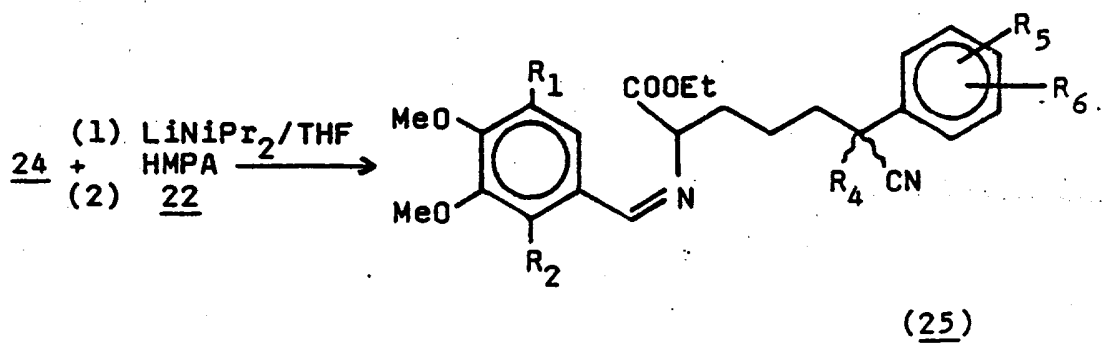


Schéma IV

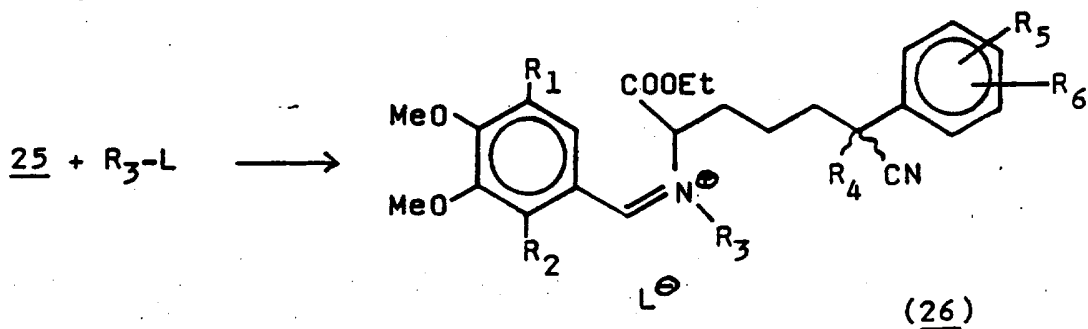
Stupeň 1



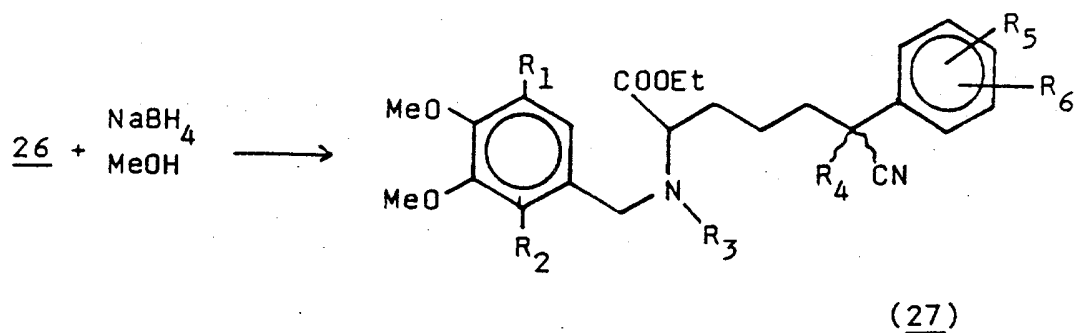
Stupeň 2



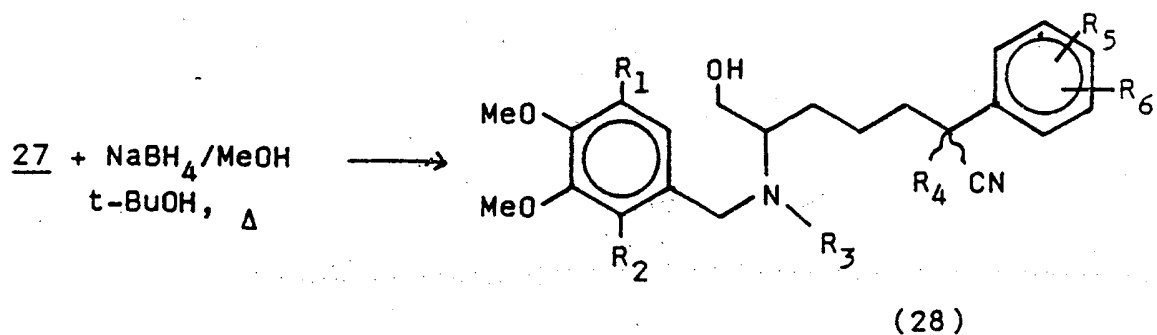
Stupeň 3



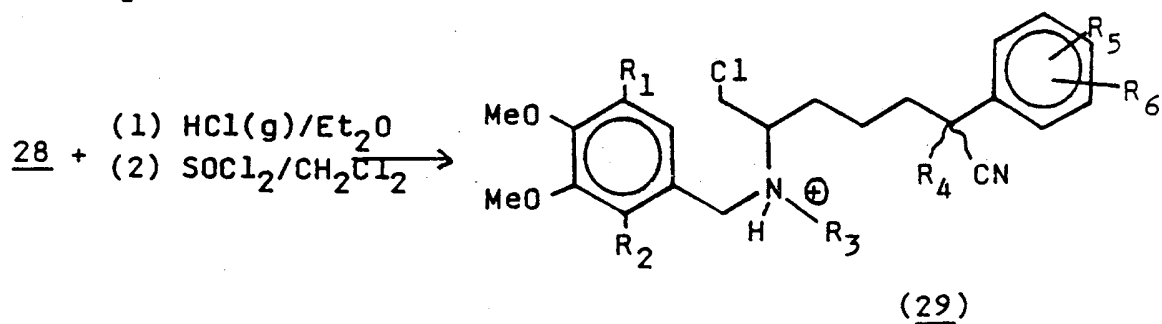
Stupeň 4



Stupeň 5



Stupeň 6

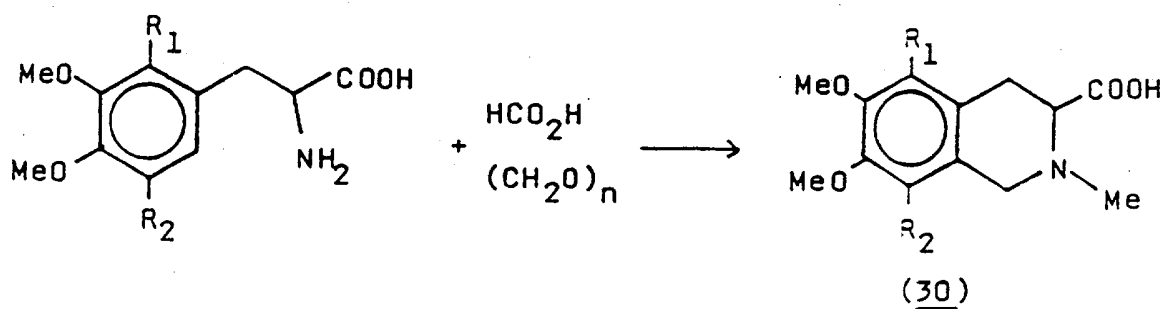


Stupeň 7

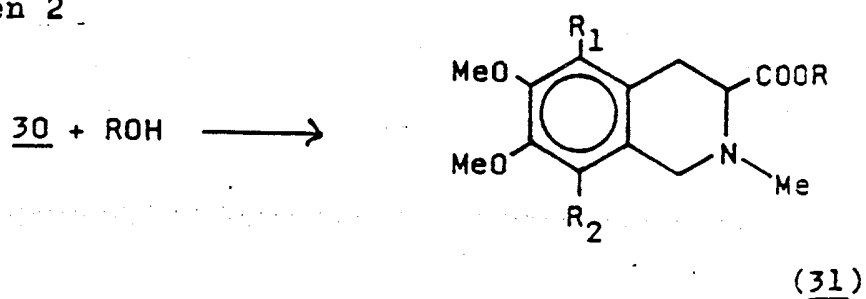


Schéma V

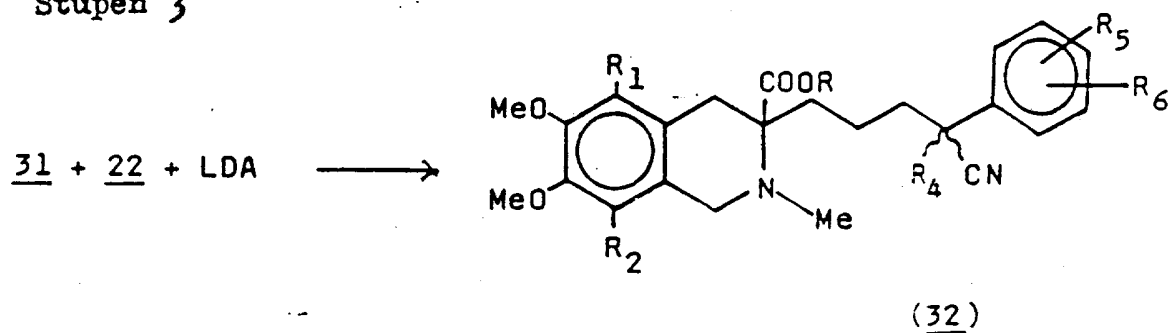
Stupeň 1



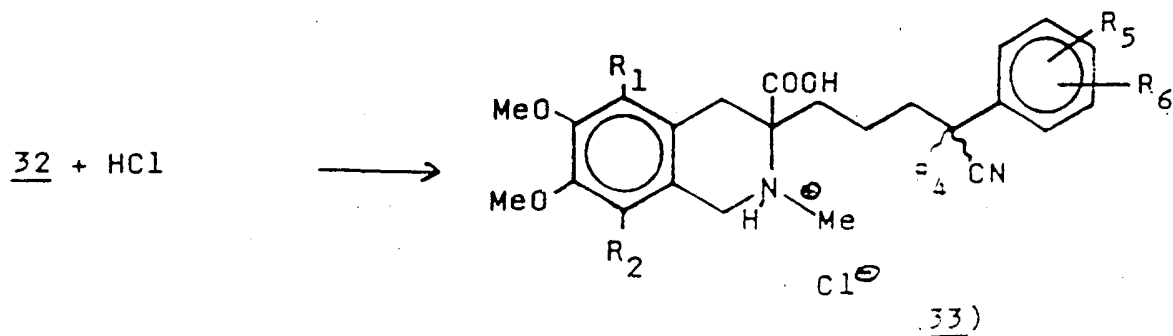
Stupeň 2



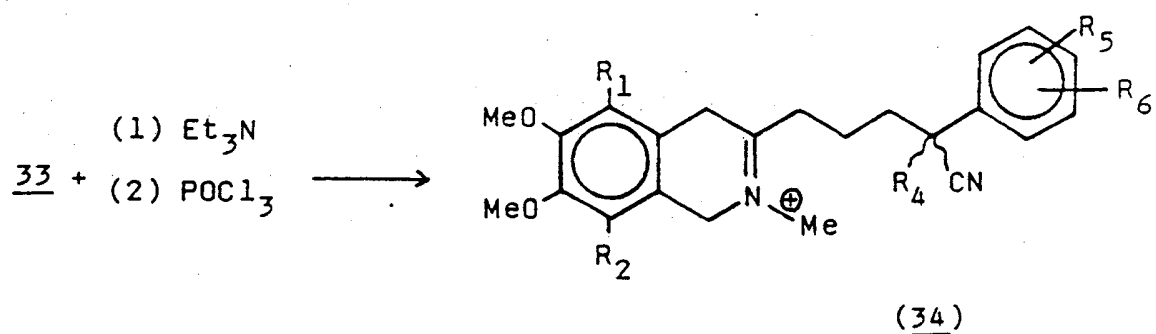
Stupeň 3



Stupeň 4



Stupeň 5

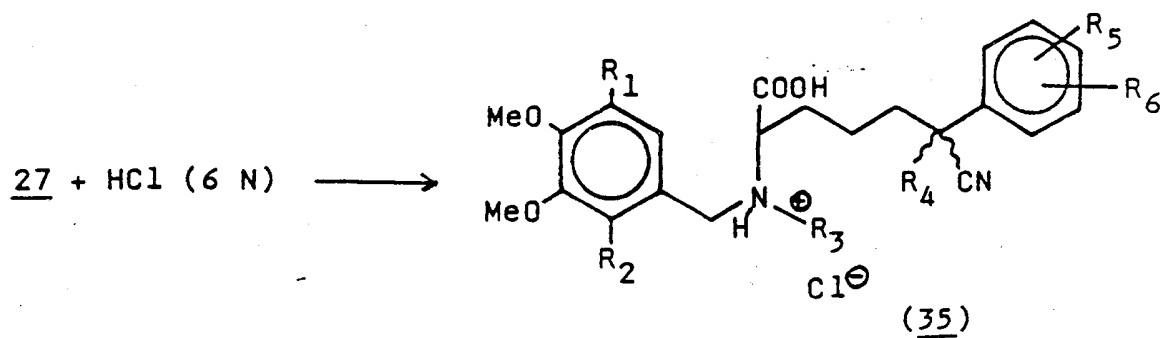


Stupeň 6

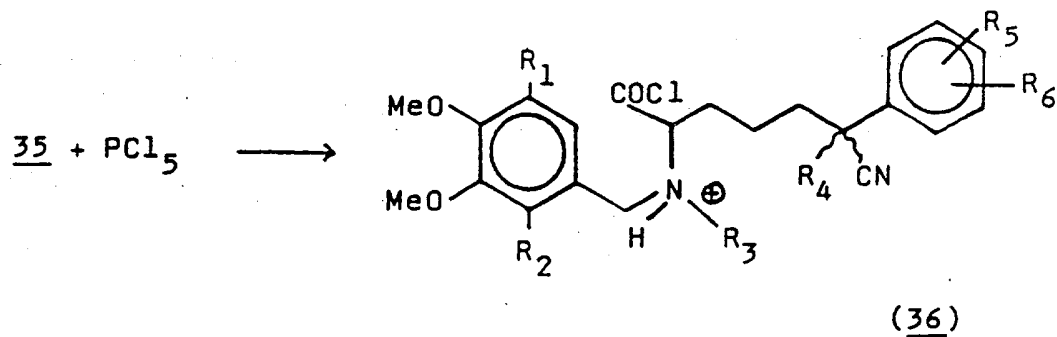


Schéma VI

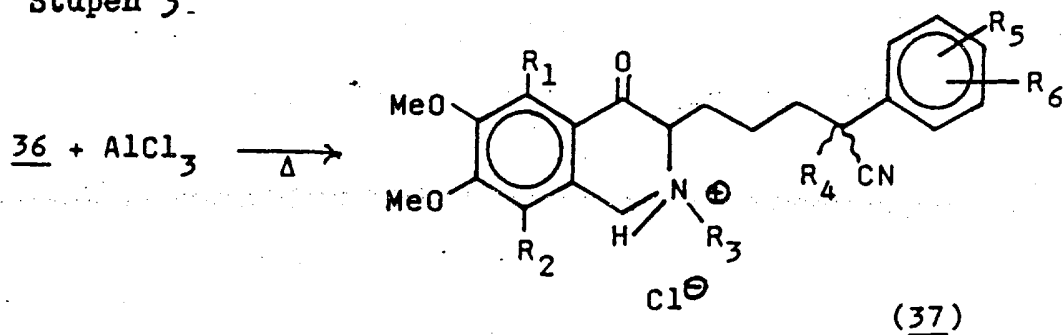
Stupeň 1



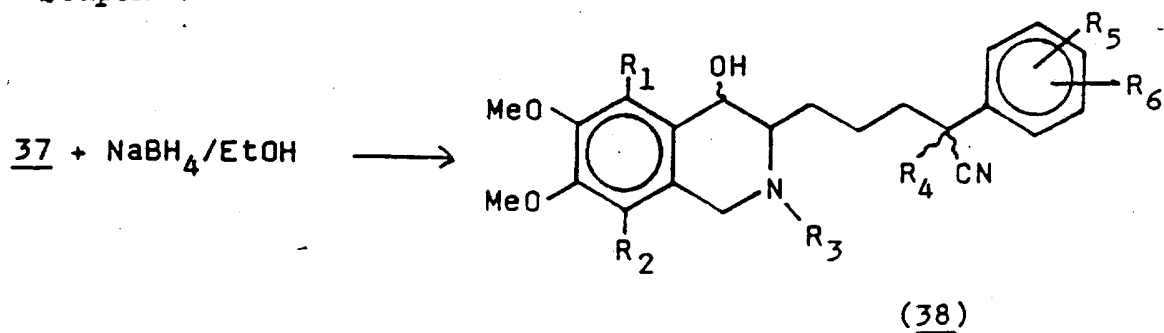
Stupeň 2



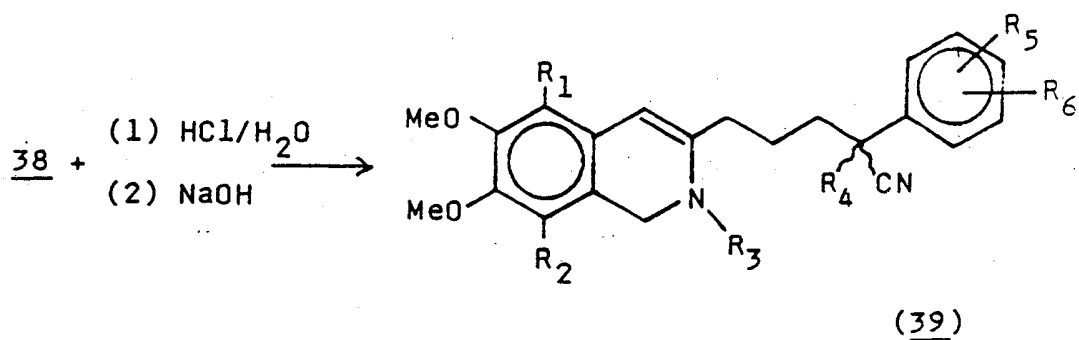
Stupeň 3



Stupeň 4



Stupeň 5



Stupeň 6

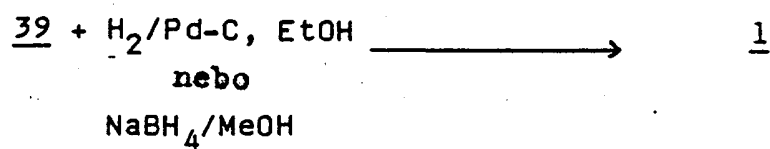


Schéma VII



Schéma VIII

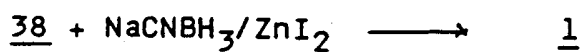
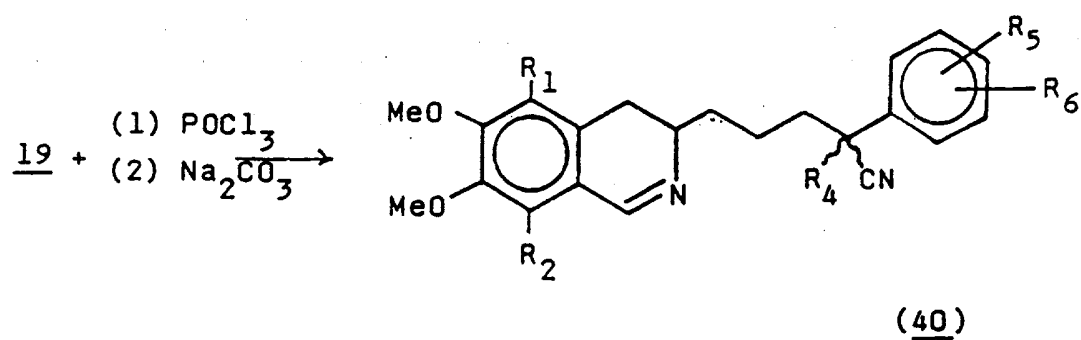
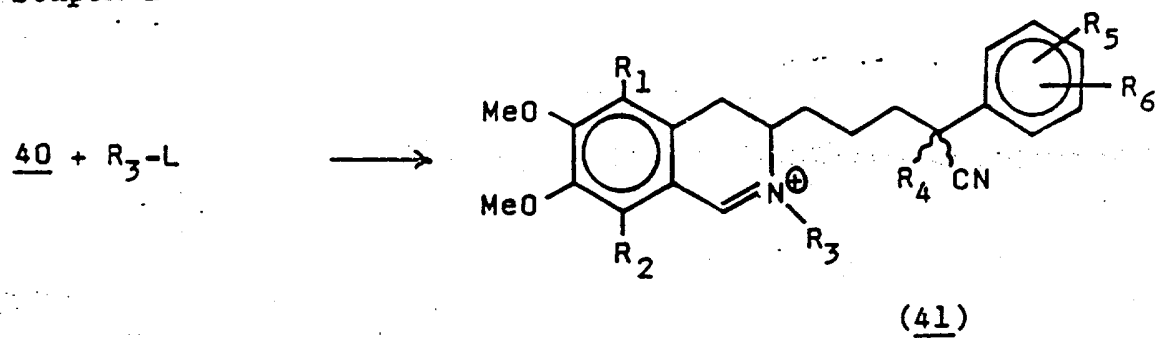


Schéma IX

Stupeň 1



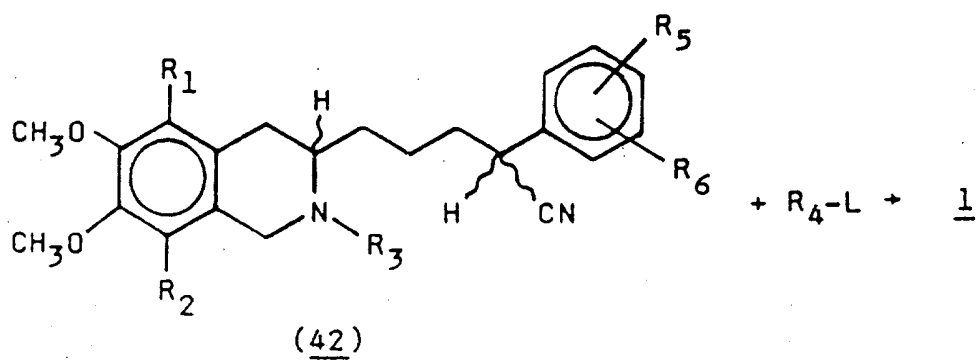
Stupeň 2



Stupeň 3



Schéma X



Ve shora uvedených schématech Ac značí acetyl ($\text{CH}_3\text{CO}-$), LDA značí lithiumpyridin, DMAP značí 4-dimethylaminopyridin, X značí halogen, Y značí $-\text{CN}$ nebo $-\text{COOR}$, Ts značí tosyl (p-toluensulfonyl), DAB značí diisamblyboran, Me značí mesyl (methyleulfonyl), Me značí methyl (CH_3-), Et značí ethyl, i-Pr značí isopropyl, t-Bu značí ter.butyl a značí fenyl. R značí nižší alkyl a $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5$ a R_6 mají význam uvedený v popisu podstaty výsledku.

Podle schématu I se popřípadě substituovaný dimethoxybenzaldehyd obecného vzorce 2, nitromethan a katalytické množství acetátu amonného (přibližně 10 % mol. na dimethoxybenzaldehyd) zahřívají přibližně na 70 až 100 °C po dobu 2 až 6 hodin. Výsledný produkt se vyrábí ze směsi vody a isopropanolu (přibližně v poměru 7 : 1). Získá se tak derivát nitrostyrenu obecného vzorce 3 (stupeň 1). Například se nechá reagovat 3,4-dimethoxybenzaldehyd s NH_4OAc a nitromethanem a získá se 3,4-dimethoxy- β -nitrostyren obecného vzorce 3. 3,4-dimethoxy- β -nitrostyren je také dostupný na trhu.

Derivát nitrostyrenu obecného vzorce 3 se ochladí na teplotu přibližně -10 až +10 °C, přidá se k němu silikagel a redukuje se za použití 1,5 až 4 ekvivalentů redukčního činidla na bázi boru, např. borohydridu sodného, s 2-propanolem a inertním rozpouštědlem, např. CH_2Cl_2 při -10 až +10 °C po dobu 20 až 60 minut, čímž se získá derivát nitrofenylethanu obecného vzorce 4 (stupeň 2). Například 3,4-dimethoxy- β -nitrostyren obecného vzorce 3 se nechá reagovat s 2-propanolem a SiO_2 v CH_2Cl_2 při teplotě 0 až 10 °C po dobu 20 minut, načež se redukuje 1,5 ekvivalenty NaBH_4 30 minut při 5 °C, čímž se získá 2-(3,4-dimethoxyfenyl)nitroethan obecného vzorce 4.

Popřípadě substituovaný fenylacetonitril nebo nižší alkylester fenylactové kyseliny se pak alkyluje ω -halogenpropionaldehydacetalem za použití silné kovové báze v polárním aprotickém rozpouštědle. Potřebný derivát fenylacetonitrilu nebo derivát nižšího alkylesteru fenylactové kyseliny se nejprve deprotonuje přidávkou přibližně 1 ekvivalentu silné báze kovu, např. NaH , v polárním aprotickém rozpouštědle při teplotě 15 až 21 °C po dobu 25 až 50 minut. Výsledná směs se pak míchá po dobu 1 až 3 hodiny a přidá se asi 1 ekvivalent diethylacetalu 3-chlorpropionaldehydu, čímž se získá derivát obecného vzorce 5 (stupeň 3). Tak například se 2-(3,4-dimethoxyfenyl)acetonitril v dimethylformamidu (DMF) přidá během 30 minut při teplotě 18 až 20 °C k NaH , míchá se jednu hodinu, načež se nechá reagovat s diethylacetalem 3-chlorpropionaldehydu v DMF, čímž se získá 2-(3,3-diethoxypropyl)-2-(3,4-dimethoxyfenyl)acetonitril obecného vzorce 5.

Výsledný derivát acetalu obecného vzorce 5 se pak alkyluje asi s 1 ekvivalentem alkylhalogenidu za použití silné báze kovu a katalytického množství zdroje jodidu, např. 2-jodopropanu nebo NaI , v polárním aprotickém rozpouštědle po dobu 2 až 18 hodin při teplotě asi 10 až 40 °C; načež se přidá dostatečné množství ledové vody, aby se rozložil přebytek báze. Získá se tak dealkylovaný derivát obecného vzorce 6. Například 2-(3,3-diethoxypropyl)-2-(3,4-dimethoxyfenyl)acetonitril obecného vzorce 5 v DMF se nechá reagovat s malým molárním přebytkem 2-chloropropanu (a 0,1 až 5 % mol. 2-jodopropanu) při 20 °C, míchá se 10 minut, načež se nechá reagovat s 1 ekvivalentem NaH v minerálním oleji a pomalu zahřívá na 40 °C. Po přidání 200 ml ledové vody a vyčištění produktu se získá 2-(3,3-diethoxypropyl)-2-(prop-2-yl)-2-(3,4-dimethoxyfenyl)acetonitril obecného vzorce 6.

Výsledný acetalový meziprodukt obecného vzorce 6 se pak hydrolyzuje za použití koncentrované protické kyseliny a polárního rozpouštědla při teplotě 30 až 60 °C po dobu 5 až 60 minut (stupeň 5). Tak například 2-(3,3-diethoxypropyl)-2-(prop-2-yl)-2-(3,4-dimethoxyfenyl)acetonitril obecného vzorce 6 se zahřívá při teplotě 55 °C ve směsi THF/voda (3:1) s koncentrovanou HCl po dobu 15 minut, čímž se získá 1-isopropyl-1-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-kyanobutanal vzorce 7. Sloučeniny vzorce 6, ve kterém Y značí $-\text{COOR}$, se mohou zmydelnit za reakčních podmínek tohoto postupu, mohou však být snadno reesterifikovány za použití vhodného nižšího alkanolu. Tak například na 1-isopropyl-1-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(karboxymethyl)butanal se působí methanolem za kyselé katalýzy, čímž se získá

1-isopropyl-1-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(karboxymethyl)butanal vzorce 7.

Výsledný meziprodukt vzorce 7 se pak kondenzuje s meziproduktem vzorce 4 za přítomnosti katalytického množství (asi 0,1 až 5 % mol.) fluoridové soli, např. KF, a báze v alkoholickém rozpouštědle při teplotě 40 až 65 °C po dobu 12 až 60 hodin, čímž se získá diarylnitrohexanol vzorce 8 (stupeň 6). Tak například se nechá reagovat 1-(prop-2-yl)-1-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-kyanobutanal vzorce 7 s 2-(3,4-dimethoxyfenyl)nitroethanem vzorce 4 v 2-propanolu s katalytickým množstvím KF, čímž se získá 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-nitro-6-kyano-6-(prop-2-yl)-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan-3-ol vzorce 8.

Výsledný nitrohexanolvý meziprodukt vzorce 8 se pak acyluje acylačním činidlem (například acetenhydridem a katalytickým množstvím dimethylaminopyridinu (DMAP) nebo acetylchloridem) v inertním aprotickém polárním rozpouštědle po dobu 20 až 120 minut, čímž se připraví nitrohexanolacylát vzorce 9 (stupeň 7). Například 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-nitro-6-kyano-6-(prop-2-yl)-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan-3-ol vzorce 8 se míchá s Ac₂O a DMAP v CH₂Cl₂ po dobu 40 minut. Získá se tak O-acetyl-1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-nitro-6-kyano-6-(prop-2-yl)-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan-3-ol vzorce 9.

Výsledný nitrohexanolacetát vzorce 9 se pak redukuje za použití redukčního činidla na bázi boru, např. borohydridu sodného, v 2° nebo 3° alkanolu při teplotě 25 až 80 °C po dobu 3 až 15 hodin. Připraví se tak derivát nitrohexanu vzorce 10 (stupeň 8). Například O-acetyl-1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-nitro-6-kyano-6-isopropyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan-3-ol vzorce 9 se zahřívá po dobu 3 až 15 hodin pod zpětným chladičem s NaBH₄ v 2-propanolu. Získá se tak 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-nitro-6-kyano-6-(prop-2-yl)-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan vzorce 10.

Meziprodukt vzorce 10 se pak redukuje na amin vzorce 11, např. působením mravenčanem amonným a alkoholu za použití Pd/C katalyzátoru při teplotě 30 až 60 °C po dobu 30 minut až 48 hodin (stupeň 9). Například 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-nitro-6-kyano-6-(prop-2-yl)-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan vzorce 10 se zahřívá po dobu 24 hodin pod zpětným chladičem s HCO₂NH₄ v methanolu nad 5% Pd/C, čímž se připraví 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-amino-6-kyano-6-isopropyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan vzorce 11.

Meziprodukt vzorce 11 se pak cyklizuje a amin se methyluje reakcí se zdrojem formaldehydu (např. s formaldehydem, formalínem, paraformaldehydem nebo podobně) a kyselinou mravenčí po dobu 1 až 24 hodin při teplotě 70 až 110 °C, čímž se získá tetrahydroisochinolin vzorce 1 (stupeň 10). Například 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-amino-6-kyano-6-(prop-2-yl)-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan vzorce 11 se zahřívá při teplotě 80 až 100 °C s paraformaldehydem a kyselinou mravenčí po dobu 2 až 8 hodin, čímž se získá 3-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin vzorce 1 ve formě racemické směsi.

Volná báze vzorce 1 se může převést na farmaceuticky vhodnou sůl rozpuštěním báze ve vhodném rozpouštědle, například alkoholu, a reakcí s vhodnou kyselinou. Například 3-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin vzorce 1 se rozpustí v isopropanolu a roztokem se probublává plynný HCl. Roztok se pak nasatí etherem, čímž se vyváží 3-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin . HCl.

Určité optické izomery lze připravit způsobem znázorněným ve schématu II.

V následujícím textu popsané způsoby přípravy a příklady mají za účel dále objasnit vynález, aniž by jakkoliv omezovaly jeho rozsah.

Příprava 1

Meziprodukty obecného vzorce 3

(A) Směs 3,4-dimethoxybenzaldehydu vzorce 2 (100 g, 0,60 mol), který lze získat prostřednictvím Aldrich Chemical Co., octanu amonného (10 g, Aldrich) a nitromethanu

(800 ml) se zahřívala 2,5 hodiny nad parní lázní. Směs se pak ochladila na teplotu místnosti, smíchala s isopropanolem (500 ml) a pomalu se přidala k vodě (3,5 l), čímž se vysrážel produkt, a to 3,4-dimethoxy- -nitrostyren vzorce 3 (114 g), teplota tání 142 až 143 °C.

Příprava 2

Meziprodukty obecného vzorce 4

(A) Směs 3,4-dimethoxy- -nitrostyrenu vzorce 3 (140 g, methylenchloridu (3,2 l) a isopropanolu (2,0 l) se ochladila na teplotu 5 °C přidal se k ní silikagel (1,32 kg, 70 až 230 mesh, EM reagentie). Směs se míchala při teplotě 5 °C po dobu 20 minut, načež se k ní přidal během 30 minut NaBH_4 (88,6 g; 2,34 molu, Alfa Chemicals) a směs se míchala dalších 30 minut při teplotě 5 °C. Reakce se pak ukončila přidávkou 10% vodné HCl (280 ml). Silikagel se odfiltroval a promyl CH_2Cl_2 (2 x 150 ml). Spojené filtráty se promyly vodou (1,0 l) a potom solankou (1,0 l). Organická vrstva se odfiltrovala ve vakuu a získal se 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-nitroethan vzorce 4 (132 g, teplota tání 50 až 52 °C) ve formě světležlutého oleje, který během stání ztuhl.

Příprava 3

Meziprodukty obecného vzorce 5

(A) Směs 2-(3,4-dimethoxyfenyl)acetonitrilu vzorce 5 (55 g, 0,31 molu, Aldrich) v dimethylformamidu (DMF, 200 ml), umístěná v nálevce, se přidala během 30 minut při teplotě 18 až 20 °C ke směsi NaH (50% NaH v minerálním oleji, 15,84 g, 0,33 molu) v DMF (50 ml). Reakční směs se míchala jednu hodinu, načež se k ní přidal roztok diethylacetátu 3-chlorpropanalu (53 ml, 0,316 molu, Aldrich) v DMF (50 ml) a míchalo se asi 3 hodiny. Získal se tak 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-(3,3-diethoxypropyl)acetonitril vzorce 5, který se použil bez přečištění v dalším stupni.

Příprava 4

Meziprodukty obecného vzorce 6

(A) Směs produktu získaná v přípravě 3(A) shora se smíchala najednou s roztokem 2-chlorpropanu (39,5 ml, 0,43 molu) a 2-jodpropanu (0,04 ml) v DMF (50 ml). Míchalo se 10 minut, načež se přidala směs NaH v minerálním oleji (50%, 15,9 g, 0,33 molu) a výsledná směs se zahřála na teplotu 40 °C a míchala se 18 hodin. Směs se pak ochladila na teplotu místnosti a přidala se ledová voda (200 ml). Směs se extrahovala hexanem (500 ml), aby se odstranil minerální olej, který se vyhodil. Vrstva vodného DMF se zředila vodou (800 ml) a extrahovala ethylacetátem (3 x 500 ml). Ethylacetátový extrakt se odpařil a získal se tak 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-(3,3-diethoxypropyl)-2-isopropylacetonitril ve formě oleje (97,6 g, teplota varu 164 až 166 °C/26,7 Pa, hmot. spektr. m/e 349(+)).

Příprava 5

Meziprodukty obecného vzorce 7

(A) Při teplotě 55 °C se připravil roztok 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-(3,3-diethoxypropyl)-2-isopropylacetonitrilu (97,6 g, 0,28 molu) v THF (1,4 l) a vodě (550 ml). Pak se během 15 minut přidala koncentrovaná HCl (66 ml) a směs se míchala dalších 30 minut. THF se pak oddestiloval ve vakuu a vodný zbytek se extrahoval CH_2Cl_2 (1,3 l) a vodou (500 ml). Organická vrstva se oddělila, promyla nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 (500 ml) a odpařila. Získal se 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-(3-oxopropyl)-2-isopropylacetonitril vzorce 7 (71,7 g, hmot. spektr. m/e 275 (M^+)) ve formě hustého oleje.

Příprava 6

Meziprodukty obecného vzorce 8

(A) Směs 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-nitroethanu vzorce 4 (135 g, 0,64 molu), 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-(3-oxopropyl)-2-isopropylacetonitrilu vzorce 7 (156 g, 0,57 molu) a KF (19,3 g, bezvodý; Aldrich) v 2-propanolu (2,0 l) se zahřívala asi 40 hodin při teplotě 50 až 55 °C. Směs se pak ochladila na teplotu místnosti a isopropanol se oddestiloval ve vakuu. Odparek se rozpustil v CH_2Cl_2 (1,6 l) a přefiltroval přes Celit (50 g). Filtrát se extrahoval nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 (2 x 500 ml), organická vrstva se odpařila a produkt se překrystaloval ze směsi ethylacetátu s hexanem (1 : 1). Získal se 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-nitro-6-kyano-6-isopropyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan-3-ol vzorce 8 (205 g; teplota tání 171 až 173 °C, hmot. spektr. m/e 486(M⁺)).

Příprava 7

Meziprodukty obecného vzorce 9

(A) Směs 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-nitro-6-kyano-6-isopropyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan-3-olu vzorce 8 (75 g, 0,154 molu), 4-dimethylaminopyridinu ("DMAP", 1,5 g, Aldrich) a acetanhydridu (23 ml) v CH_2Cl_2 (700 ml) se zahřívala 40 minut pod zpětným chladičem. Získal se tak 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-nitro-3-acetoxy-6-kyano-6-isopropyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan vzorce 9, který byl použit v následujícím stupni bez předběžné izolace.

Příprava 8

Meziprodukty obecného vzorce 10

(A) Reakční směs obsahující 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-nitro-3-acetoxy-6-kyano-6-isopropyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan vzorce 9, získaná v přípravě 7(A), byla ochlazená na teplotu místnosti a zředěna isopropanolem (350 ml). Během 15 minut se při teplotě 25 °C přidal tuhý NaBH_4 (15 g; 0,4 molu). Směs se pak zahřívala pod zpětným chladičem asi při 40 °C po dobu 15 hodin a pak se ochladila na 5 °C, načež se přidal pomalu roztok 10% HCl (30 ml) a potom voda (100 ml). Organická vrstva se extrahovala promyla nasyceným vodným roztokem NH_4Cl (200 ml) a nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 (200 ml). Organická vrstva se odpařila a získal se 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-nitro-6-kyano-6-isopropyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan vzorce 10 (58,7 g, teplota tání 107 až 110 °C, hmot. spektr. m/e 470(M⁺)) ve formě světležluté pevné látky.

Příprava 9

Meziprodukty obecného vzorce 11

(A) Směs 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-nitro-6-kyano-6-isopropyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexanu vzorce 10 (58,7 g, 0,125 molu) a methanolu (950 ml) se vložila do baňky a evakovala, aby se odstranil kyslík. Pak se ke směsi přidal pod atmosférou N_2 katalyzátor, a to Pd na uhlí (50 % vody, 19 g, Engelhard Co.). Míchalo se 10 minut při teplotě místnosti; načež se přidal pevný HCO_2NH_4 (65 g, Aldrich) a výsledná směs se míchala po dobu 1 hodiny. Směs se pak pomalu zahřívala na teplotu 50 °C po dobu 48 hodin, načež se ochladila na teplotu místnosti a přefiltrovala přes Celit (50 g). Pevné látky se promyly methanolem (50 ml), a filtráty se odpařily ve vakuu. Výsledný odparek se rozpustil v CH_2Cl_2 . Roztok se extrahoval nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 (500 ml). Po odpaření organické vrstvy se získal 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-amino-6-kyano-6-isopropyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan vzorce 11 (52,3 g, hmot. spektr. m/e 440(M⁺)) ve formě světležlutého oleje.

Příklad 1

Sloučeniny obecného vzorce 1 podle schématu I

(A) Směs 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-amino-6-kyano-6-isopropyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl) hexanu vzorce 11 (52,3 g, 0,12 molu), paraformaldehydu (27 g, Aldrich) a mravenčí kyseliny (97%, 380 ml) se zahřívala 4 až 5 hodin na teplotu 85 až 95 °C. Většina mravenčí kyseliny se oddestilovala ve vakuu a zbytek se ochladil na teplotu místnosti a zředil ethylacetátem (700 ml) a vodou (300 ml). Opatrně se přidala nasycená solanka (300 ml) a výsledná směs se extrahovala solankou (300 ml). Organická vrstva se pak oddělila a odpařila na objem asi 100 ml. Výsledná směs se vnesla do silikagelové kolony a vymývala se ethylacetátem. Když se odebralo asi 500 ml eluátu, vymýval se zbytek acetonem. Frakce produktu se shromažďily a odpařily za vzniku racemického 3- [4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl] -6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu vzorce 1 (53,7 g; hmot. spektr. m/e 466(M+)) ve formě hustého oleje.

Příklad 2

Sloučeniny obecného vzorce 1 podle schématu II

(A) Směs (3R, 4'S)-3- [4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl] -6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu vzorce 20A (asi 5 g), formalínu (20 ml) a mravenčí kyseliny (25 ml) se míchala jednu hodinu při teplotě 100 °C, načež se ochladila na teplotu místnosti a vnesla se do vody. Výsledná směs se zalkalizovala hydroxidem amonným a extrahovala se třikrát etherem. Organický extrakt se promyl solankou, vysušil se síranem hořečnatým a odpařil za vzniku surového (3R, 4'S)-3- [4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl] -6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu ((-)-1A).

Surová volná báze se rozpustila v ethanolu; okyselila se HCl a přidával se ether tak dlouho, až začal krystalizovat (3R, 4'S)-3- [4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl] -6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin . HCl ((-)-1A.HCl, teplota tání 110 až 113 °C; $[\alpha]_D^{25} = -24,4^{\circ}$ (MeOH)). Vypočteno pro $C_{28}H_{39}ClN_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$: C=65,74, H=7,78, N=5,48. Nalezeno: C=65,69; H=7,89; N=5,46.

(B) Podobným postupem jako v části (A) shora byly připraveny následující sloučeniny:

(3S, 4'S)-3- [4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl] -6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.HCl, teplota tání 155 až 157 °C, $[\alpha]_D^{25} = +43,7^{\circ}$ (C = 0,32, MeOH),

(3S, 4'R)-3- [4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl] -6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.HCl; teplota tání 108 až 110 °C, $[\alpha]_D^{25} = +25,8^{\circ}$ (c = 0,28, MeOH),

(3R, 4'R)-3- [4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl] -6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.HCl; teplota tání 155 až 157 °C, $[\alpha]_D^{25} = -42,5^{\circ}$ (c = 0,28, MeOH).

(C) Podobným postupem jako v části (A) shora byly připraveny následující racemické sloučeniny:

3- [4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl] -5,6,7-trimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.HCl; teplota tání 80 až 86 °C,

3- [4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl] -6,7,8-trimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.HCl; teplota tání 99 až 101 °C.

Příklad 3

Sloučeniny obecného vzorce 1 podle schématu II

(A) Směs (3R, 4'S)-3- [4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl] -6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu vzorce 20A (asi 5 g), LDA (1 ekvivalent) a propylitosylátu (1,5 ekvivalentu) v THF (200 ml) se míchala jednu hodinu při teplotě 70 °C, načež se ochladila na teplotu místnosti a přidala se voda. Výsledná směs se okyselila

HCl a extrahovala se třikrát etherem. Organický extrakt se promyl vodným NaHCO_3 a solankou, vysušil se síranem hořečnatým a odpařil za vzniku surového (3R, 4'S)-3-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl]-6,7-dimethoxy-N-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu ((-)-1A).

Příklad 4

Soli sloučenin obecného vzorce 1

(A) Volná báze, 3-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl]-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin vzorce 1 (15 g, 0,032 molu) se rozpustila v isopropanolu (70 ml); při teplotě 70 °C, načež se přidala 6M HCl v isopropanolu (5,6 ml). Po ochlazení na teplotu místnosti se přidával ether (40 ml), až se roztok zakalil (nasýtil); a výsledná směs se nechala přes noc. Výsledná pevná látka se odešla, promyla důkladně směsí etheru a isopropanolu (1:1; 50 ml) a vysušila se ve vakuu při teplotě 50 °C. Získal se tak 3-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl]-6,7-dimethoxy-N-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.HCl (1.HCl, 13,7 g; teplota tání 115 až 120 °C ve formě bílého prášku.

(B) Postupovalo se podobně jako v části (A) shora s tím rozdílem, že se použilo bromovodíkové kyseliny; sírové kyseliny; dusičné kyseliny, fosforečné kyseliny, octové kyseliny, propionové kyseliny; glykolové kyseliny; perohroznové kyseliny, malonové kyseliny, jantarové kyseliny; jablečné kyseliny, maleinové kyseliny, fumarové kyseliny, vinné kyseliny; citronové kyseliny; benzoové kyseliny; skořicové kyseliny, mandlové kyseliny, methansulfonové kyseliny, ethansulfonové kyseliny nebo p-toluensulfonové kyseliny místo chlorovodíkové kyseliny a připravily se odpovídající soli.

Příklad 5

Lékové formy

V tomto příkladě je popsána příprava typických farmaceutických lékových forem, obsahujících účinnou látku obecného vzorce 1, tj. 3-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-kyano-4-isopropylbutyl]-6,7-dimethoxy-N-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (1).

Intravenózní přípravek

Účinná sloučenina	0,01 g
Propylenglykol	20,0 g
Polyethylenglykol 400	20,0 g
Tween 80	1,0 g
0,9% fyziologický roztok q.s.	100,0 ml

Účinná sloučenina se rozpustila v propylenglykolu, polyethylenglykolu 400 a Tween 80. Za současného míchání se pak k tomuto roztoku přidalo dostatečné množství 0,9%ního fyziologického roztoku, aby se získalo 100 ml roztoku pro intravenózní injekce, který se přefiltroval přes 0,2 mikronový membránový filtr a rozplnil se za sterilních podmínek.

Tabletový přípravek

	hmotnostní díly
Účinná sloučenina	25,0
Stearát hořečnatý	0,2
Předželatinovaný škrob	74,8

Shora uvedené složky se smísily za sucha a naplnily se do tobolek obsahujících po 100 mg účinné sloučeniny na toboleku.

Příklad 6

Ověření na spontánně hypertenzních kryších

Čtyřicet předem připravených spontánně hypertenzních kryších samců bylo rozděl-

leno do 6 skupin (4 zvířata na skupinu) s přibližně stejným průměrným krevním tlakem. Těchto 6 skupin pak bylo souběžně sledováno při dvoudenním screeningovém testu.

Testované sloučeniny byly namátkově přiděleny jednotlivým skupinám. Pěk skupin obdrželo prostředky s předpokládaným antihypertenzním účinkem a 1 kontrolní skupina obdržela pouze vehikulum (voda a Tween 80 - poyorbát 80).

Přibližně 17 hodin před prvním dnem dávkování byla z krysích klecí odstraněna potrava. Ráno prvního dne bylo skupině 4 krys perorálně podáno 25 mg/kg sloučeniny obecného vzorce 1, rozpuštěné/suspendované ve vodě (za použití 2 až 3 kapek Tween 80) s homogenizátorem v takové koncentraci, aby se podávalo 0,1 ml roztoku na 10 g tělesné hmotnosti. Čtyři a půl hodiny po tomto podání se do klecí vrátila potrava, krysy se nechaly krmit 2 a 1/2 hodiny, načež se jim potrava opět odebrala. Ráno druhého dne byla krysám podána sloučenina obecného vzorce 1, jak je shora popsáno. Okamžitě poté byly krysy umístěny na čtyři hodiny do vyhřívané komory ($30 \pm 1,0$ °C). V normálním krmení bylo pokračováno koncem testu druhý den.

Systolický krevní tlak byl zaznamenán za použití fotoelektrických snímačů. Coccygeální (kostrčové) tepny 3 krys (v horizontální skupině) byly současně uzavřeny manžetami navlečenými na ocase, které byly automaticky čerpadlem plněny vzduchem na tlak přibližně 40 kPa (39,9 kPa) a pak uvolněny. Křivka tlaku a tepy na ocase byly monitorovány na registračním přístroji MFE. Pro každou krys v dané horizontální skupině byly registrovány čtyři po sobě následující záznamy (v 30 sekundových intervalech) jednu, dvě, tři a čtyři hodiny po podání sloučeniny. Další horizontální skupiny byly automaticky testovány stejným způsobem.

V každém pozorovacím čase byl vypočten průměrný systolický krevní tlak (SBD = systolic blood pressure) každé krysy; SBD zvířat v každé dávkované skupině byl srovnán s SBD zvířat v kontrolní skupině (pouze vehikulum) a každém pozorovacím čase za použití jednosměrné analýzy. Hodnoty vykazující v každém pozorovacím čase $p \leq 0,05$ jsou považovány za ukazatele, že sloučenina má výraznou antihypertenzní účinnost. Sloučeniny snižující výrazně krevní tlak ve všech čtyřech pozorovacích časech o 2,67 kPa nebo více oproti kontrolním hodnotám jsou považovány za vhodné pro další ověřování. V těchto případech byly vypočteny srdeční frekvence a bylo provedeno srovnání s hodnotami srdeční frekvence u kontrolní skupiny za použití Dunnetova testu ke zjištění výrazných odchylek. Za výrazně odchýlné od hodnot srdeční frekvence kontrolní skupiny krys, kterým bylo podáno pouze vehikulum, byly považovány takové hodnoty, kde $p \leq 0,05$. Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu prokázaly v tomto testu pozitivní antihypertenzní účinnost. Tak například byly u sloučeniny obecného vzorce 1, vyrobené podle příkladu 1 (A), prokázány následující výsledky.

Tabulka

Sloučenina	Systolický krevní tlak (kPa $\pm$ standardní chyba)		
	1. hodina	2. hodina	3. hodina
Vehikulum	28,5 $\pm$ 1,3	30,7 $\pm$ 1,3	26,7 $\pm$ 2,3
Příklad 1 (A)	19 $\pm$ 1,1	21,4 $\pm$ 1,3	20,1 $\pm$ 1,1

Příklad 7

Ověření na proužku krysí aorty

Čtyři samci Sprague-Dawleyovy krysy (krysy po 250 až 300 g, získané od Bantina a Kingmana) byli uhubeni cervikální dislokací. Rychle byly vyňaty hrudní aorty a adventicie byla pečlivě odstraněna. Aorty byly rozřezány na spirálové proužky 2 až 3 mm široké

a 30 mm dlouhé. Tyto proužky byly uloženy vertikálně do tkáňových lázní, obsahujících 10 ml modifikovaného Krebsova roztoku, o teplotě 37 °C provzdušňovaných plynou směsí sestávající z 95 % O₂ a 5 % CO₂.

Proužky byly podrobeny počátečnímu napětí 1 g. Systémy se ponechaly ustálit po dobu jedné hodiny. V průběhu této doby byly proužky šestkrát promyty. Proužky se pak smrštily za použití BaCl₂ (10⁻³M) nebo fenylefrinu (10⁻⁷M) a nechaly se ustálit. Na proužky se pak působilo postupně se zvyšujícími koncentracemi sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu a jejich reakce byly zaznamenány na registračním přístroji Beckman R611 Dynograph za použití snímačů Grass FT 03. U sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu byla prokázána vysoká vasorelaxační účinnost jako blokátorů pomalého kanálu vápníku.

Při tomto testu byly pro sloučeninu vyrobenou podle příkladu 1(A) zjištěny u proužků smrštěných chloridem barnatým a fenylefrinem (PE) tyto hodnoty pEC₅₀ (-log EC₅₀): pEC₅₀(Ba⁺⁺) = 6,52-0,11 a pEC₅₀(PE) = 6,38-0,13. EC₅₀ je koncentrace sloučeniny vyvolávající 50%ní relaxaci proužku krysí aorty smrštěné bariem anebo fenylefrinem.

Příklad 8

Selektivita blokády vápníku ve tkáních

Čtyři samci novozélandských bílých králíků (o hmotnosti 2,5 až 3,5 kg na králíka, Elkhorn) byli uhubeni intravenózním podáním pentobarbitalu sodného v množství 50 mg/kg, a to do ušní žíly, a rychle dekapitováni. Jejich mozky byly rychle vyňaty a umístěny do misky s modifikovaným Krebsovým pufrem provzdušňovaným 95% O₂/5% CO₂. Byly vyoperovány basilární tepny a uloženy do jiné provzdušňované misky s pufrem. Z prostředku ucha každého králíka byla vyňata část centrální ušní tepny a uložila se do provzdušňované misky s pufrem. Basilární i ušní tepny se pečlivě vyčistily a nařezaly se na průřezové kroužky. Kroužky basilární tepny byly asi 3 mm dlouhé, kroužky ušní tepny byly asi 2 mm dlouhé. Kroužky se uložily v držácích do tkáňových lázní, obsahujících 10 ml modifikovaného Krebsova roztoku, o teplotě 37 °C a provzdušňovaných plynou směsí 95 % O₂ a 5 % CO₂.

Kroužky basilárních a ušních tepen byly podrobeny počátečnímu napětí 0,5 g. Systémy se nechaly po dobu jedné hodiny ustálit. Během této doby byly kroužky promyty šestkrát. Na kroužky se pak působilo KCl k vyvolání smrštění odpovídajícího přibližně lg a nechaly se ustálit. Kroužky se pak podrobily působení postupně se zvyšujících koncentrací sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu a jejich reakce byly zaznamenány na registračním přístroji Beckman R611 Dynograph za použití snímačů Statham UC-2. U sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu byla v tomto testu prokázána vysoká vasikulárně relaxační účinnost a dobrý selektivní účinek na mozkovou tepnu.

Pro sloučeninu vyrobenou podle příkladu 1(A):

pEC₅₀ (basilární tepna) = 6,97±0,01
pEC₅₀ (ušní tepna) = 6,57±0,08

Tato sloučenina je tedy 2,8 krát selektivnější vůči basilární tepně než vůči ušní tepně. Sloučenina z příkladu 1(A) má perorální LD₅₀ u krys > 1000 mg/kg.

Příklad 9

Intravenózní pokusy na psech (anestezovaná normotenzní zvířata)

U pentobarbitalem anestezovaných psů bastardů s otevřeným hrudníkem vyvolala racemická sloučenina 3- [4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl]-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin v dávce v rozmezí 0,1 až 0,5 mg/kg na dávce závislý pokles aortálního krevního tlaku, srdeční frekvence a součinu frekvence-tlak. Koronární průtok se zvýšil.

Dvourozměrná echokardiografická analýza funkce myokardu

U pentobarbitalem anestetizovaných psích bastardů s uzavřeným hrudníkem vyvolalo intravenózní podání sloučeniny z příkladu 1(A) nápadný, na dávce závislý pokles endsystolického a enddiastolického objemu v levé komoře spolu se vzestupem ejekční frakce a tepového objemu levé komory. Pokles systolického, diastolického a středního krevního tlaku spolu s poklesem systémové cévní resistance byl také zřejmý. Vzhledem k tomuto hemodynamickému profilu této sloučeniny, jejím vasodilatačním účinkům na koronární řečiště a snížení součinu frekvence-tlak lze předpokládat, že se tato sloučenina stane vhodným lékem pro anginu pectoris.

Příklad 10

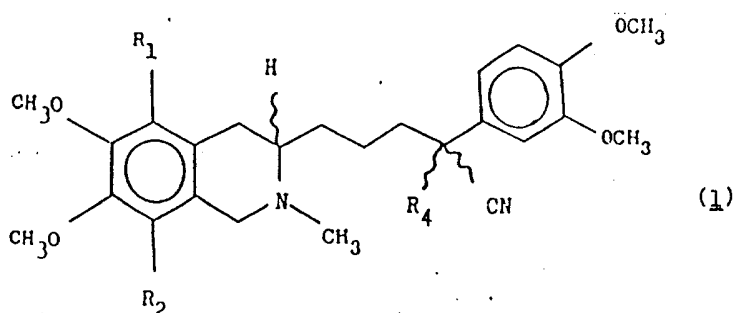
Následující sloučeniny byly připraveny použitím method identifikovaných ve spodní tabulce

Vzorec 1 : $R_1, R_2 = H$

R_3	R_4	R_5	R_6	Metoda	Fyzikální konstanta
Me	isopro	H	H	schéma II; stupeň 9a	hmot. spektr. m/e 466 (M+)
n-pro	isopro	H	H	schéma II; stupeň 9b	
Me	isopro	H	H	schéma IV; stupeň 7	
Me	isopro	H	H	schéma V stupeň 6	(3R, 4'5)HCl: teplota tání ~ 112 °C
Me	isopro	3-MeO	4-MeO	schéma VI; stupeň 6	
Me	isopro	H	H	schéma VII;	hmot. spektr. potvrzeno
Me	isopro	H	H	schéma IX	hmot. spektr. m/e 466 (M+)

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

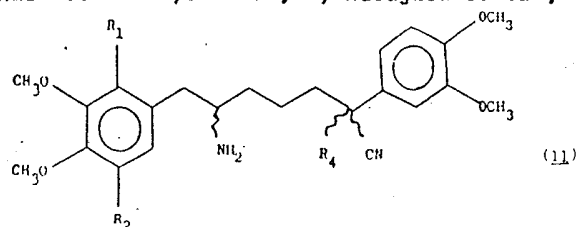
1. Způsob výroby 3-(4-kyano-4-fenylalkyl-tetrahydroisochinolinových derivátů obecného vzorce 1



kde

R_1 a R_2 značí nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,
 R_4 značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou, vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce 11



ve kterém R_1 , R_2 , R_4 mají výše uvedený význam, nebo její adiční sůl s kyselinou, za teploty 70 až 110 °C, v přítomnosti kyseliny mravenčí a zdroje formaldehydu, a získaná sloučenina obecného vzorce 1 se popřípadě převede na svou farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou nebo se adiční sůl s kyselinou sloučeniny obecného vzorce 1 popřípadě převede na jinou farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1; vyznačující se tím, že se jako zdroje formaldehydu používá paraformaldehydu nebo trioxanu.

3. Způsob podle bodu 1; vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce 11 cyklizuje za teploty 90 °C.

4. Způsob podle bodu 1; vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce 11, kde R_4 znamená isopropylovou skupinu a R_1 , R_2 mají význam uvedený v bodě 1.

5. Způsob podle bodu 1; vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce 11; kde R_1 a R_2 znamenají vždy atom vodíku; R_4 znamená isopropylovou skupinu.

6. Způsob podle bodu 5 pro výrobu 3-[4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-isopropyl-4-kyanobutyl]-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli; vyznačující se tím, že se cyklizuje 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-amino-6-kyano-6-isopropyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl)hexan nebo jeho adiční sůl s kyselinou.

7. Způsob podle bodu 6 vyznačující se tím, že se za použití příslušné výchozí sloučeniny vyrábí sloučenina obecného vzorce 1, která má na C_3 stereochemickou konfiguraci 5.