



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU

## K PATENTU

226 744

(11) (B1)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 D 217/20

(61)

(22) Přihlášeno 16 06 82  
(21) PV 4477 - 82  
(23) Výstavní priorita  
(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 06 81 (1768/81)  
Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 29 07 83  
(45) Vydáno 01 11 84

(72) (73)

Autor vynálezu  
a současně  
majitel patentu

SZÁNTAY Csaba dr. ing.,  
KALÁUS GYÖRGY dr. ing.,  
DAVID AGOSTON dr.,  
GYÖRY PÉTER dr. ing., BUDAPEŠT,

SZEKERES LÁSZLÓ dr.,  
PAPP GYULA dr.,  
UDVARY ÉVA dr., SZEGED (MLR)

CHINOIN GYÓGYSZER- ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T.,  
BUDAPEŠT (MLR)

(54)

Způsob výroby 6,7-diethoxy-1-(4-ethoxy-3-hydroxybenzyl)-  
-3,4-dihydro-isochinolinu

Přihlášeno 16.06.82

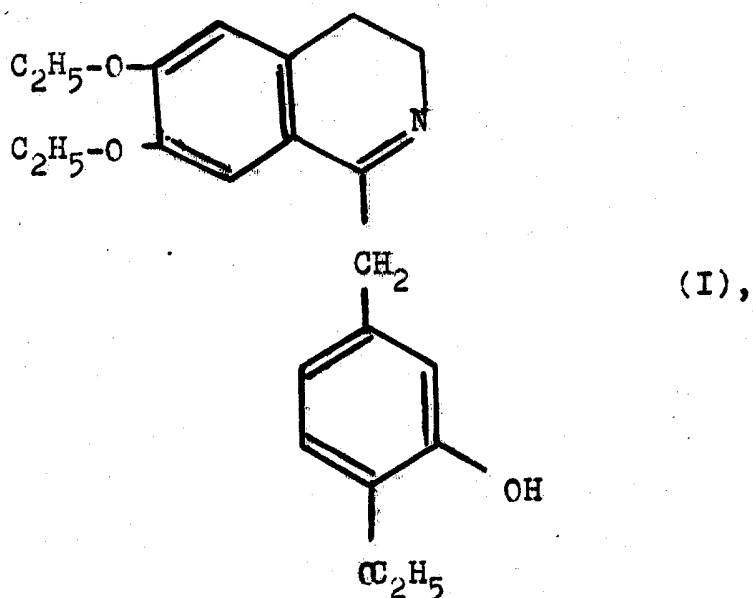
(PV 4477 -82)

228 744

Právo přednosti od 16.06.81 (1768/81)

Maďarská lidová republika

Vynález se týká způsobu výroby nového derivátu 1-benzyl-3,4-dihydroisochinolinu, tj. 6,7-diethoxy-1-(4-ethoxy-3-hydroxybenzyl)-3,4-dihydroisochinolinu vzorce I



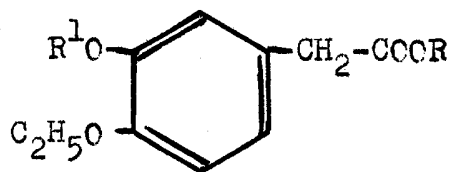
a fyziologicky vhodných solí.

228 744

Nová sloučenina vzorce I a její soli se vyznačují výhodnými fyziologickými vlastnostmi a mají obzvláště výhodné účinky na krevní oběh.

Fyziologicky vhodné soli sloučeniny vzorce I se mohou vytvořit s anorganickými nebo organickými kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina vinná, kyselina jantarová, kyselina citronová, kyselina maleinová, kyselina salicylová, kyselina benzoová atd.. Tyto soli mohou být neutrální, například sírany nebo fosforečnany, nebo kyselé, například hydrosírany nebo hydrofosforečnany.

Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce VI



(VI),

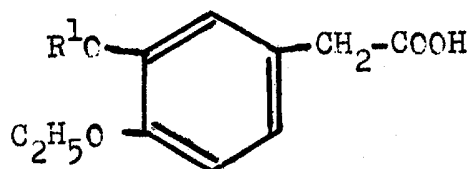
kde

$R^1$  znamená skupinu odstranitelnou hydrogenolýzou, s výhodou benzylovou skupinu a

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

vzniklá sloučenina obecného vzorce V

226 744

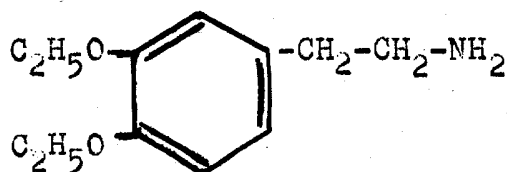


(V),

kde

$\text{R}^1$  má výše uvedený význam,

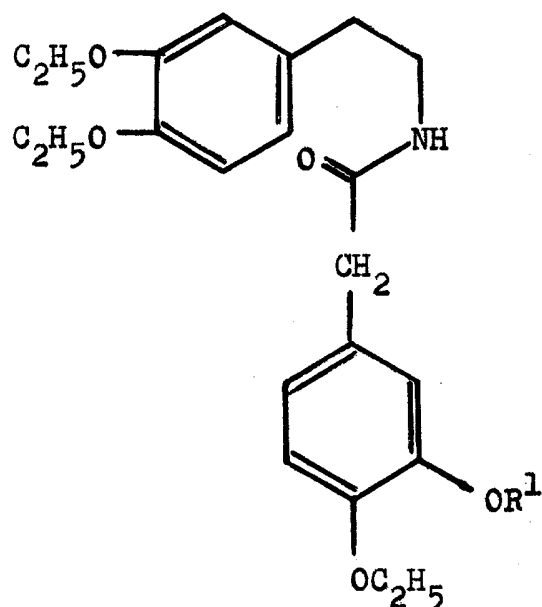
se nechá reagovat s aminem vzorce IV



(IV),

nebo s jeho solí v přítomnosti katalyzátoru,

takto získaný amid obecného vzorce III



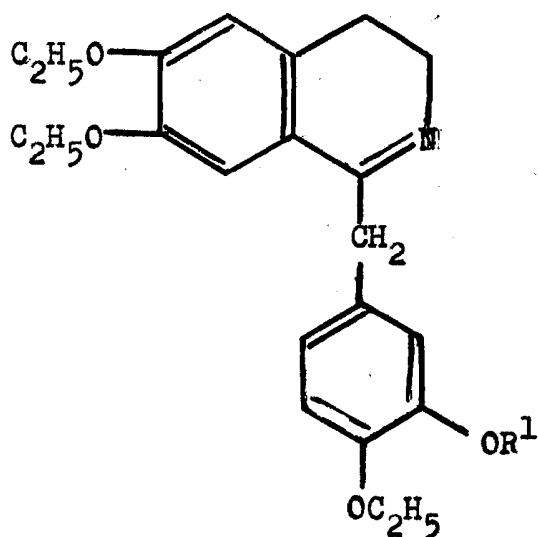
226 744

(III),

kde

$\text{R}^1$  má výše uvedený význam,

se v případné přítomnosti rozpouštědla podrobí uzavření kruhu za přítomnosti halogenidu fosforečného, oxyhalogenidu fosforečného, thionylchloridu, thionylbromidu nebo kyseliny polyfosforečné nebo jejich směsi, a takto vzniklá sloučenina obecného vzorce II



(II),

kde

$R^1$  má výše uvedený význam,

228 744

nebo její sůl se podrobí hydrogenolýze, načež se takto získaná sloučenina vzorce I popřípadě přemění ve svou fyziologicky vhodnou sůl nebo se uvolní ze své soli.

Výrazem "alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku" se rozumějí nasycené alifatické uhlovodíkové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci, jako je například methylová, ethylová, n-propylová, iso-propylová, n-butylová, atd. skupina. Skupinou ve významu symbolu  $R^1$  může být jakákoliv vhodná skupina, kterou je možno odstranit hydrogenolýzou; výhodně je jí benzylová skupina.

V prvním stupni způsobu podle vynálezu se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce VI s výhodou hydroxidem alkalického kovu. Okyselením reakční směsi minerální kyselinou se získá sloučenina obecného vzorce V a vyloučený tuhý produkt se izoluje výhodně odfiltrováním.

Reakce sloučenin obecných vzorců IV a V se s výhodou provádí v rozpouštědle (například v benzenu, toluenu nebo xylenu) v přítomnosti katalyzátoru schopného poskytovat protony. Jako katalyzátoru schopného poskytovat protony je možno použít minerálních kyselin, sulfonových

226 744

kyselin nebo pryskyřic vyměňujících kation. Reakce se provádí výhodně při teplotě varu reakční směsi a vzniklá reakční voda se odstraní azeotropickou destilací. Po skončení reakce se reakční směs ochladí a vyloučený amid kyseliny obecného vzorce III se izoluje odfiltrováním.

Cyklizaci sloučenin obecného vzorce III je možno provádět v přítomnosti kondenzačního činidla (s výhodou fosforylchloridu, chloridu fosforečného, thionylchloridu, kyseliny polyfosforečné nebo směsi těchto látek) v přítomnosti nebo nepřítomnosti organického rozpouštědla. Jako rozpouštědla je možno použít například aromatických uhlovodíků nebo acetonitrilu. Cyklizaci je možno provést v širokém rozmezí teplot.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce II se podrobí hydrogenolyze. Reakci je možno výhodně provést katalytickou hydrogenací a s výhodou v přítomnosti kyseliny. Katalytickou hydrogenaci sloučenin obecného vzorce II je možno provádět v rozpouštědle (například v nižších alifatických alkoholech) v přítomnosti heterogenního katalyzátoru (například Raneyova niklu, platiny nebo paladia na aktivním uhlí). Hydrogenaci je možno provést za atmosférického nebo zvýšeného tlaku.

Sloučeninu vzorce I je možno izolovat z reakční směsi známými postupy. Sloučeninu vzorce I je možno přechistit

krystalizací z vhodných nižších alifatických alkoholů, avšak jako krystalizačního rozpouštědla je též možno použít směsi methanolu s etherem nebo i ethylacetátu.

Sloučeninu vzorce I je možno přeměnit v její soli s fyziologicky vhodnými anorganickými nebo organickými kyselinami (například s aromatickými nebo alifatickými monokarboxylovými nebo dikarboxylovými kyselinami, hydroxykyselinami, alkylsulfonovými kyselinami, arylsulfonovými kyselinami, aminokyselinami, minerálními kyselinami atd.) známými postupy. Sloučeninu vzorce I je rovněž možno uvolnit z jejích solí známými postupy.

Příprava výchozí sloučeniny obecného vzorce VI je známa z dosavadního stavu techniky [J.Het. Chem. 7, str. 339-343 (1970)].

6,7-diethoxy-1-(3-ethoxy-4-hydroxybenzyl)-3,4-dihydroisochinolin, který je znám z dosavadního stavu techniky [European- Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics 5 (2), str. 69-74 (1980)], je možno rovněž připravit způsobem podle vynálezu, neboť má podobnou strukturu jako sloučenina vzorce I.

Sloučenina vzorce I se vyznačuje výhodnými fyziologickými a zejména kardiovaskulárními účinky. Účinnost proti angine pectoris se stanoví měřením inhibice akutní

koronární insuficience (která odpovídá vzestupu T-vlny na elektrokardiogramu), vyvolané vassopressinem (2 m.j./kg intravenosně) u krys kmene CFY, anestetizovaných pentobarbitalem (45 mg/kg intraperitoneálně) (postupem podle Pappa a Szekereše: Arch. Int. Pharmacodyn. 160, str. 147 /1966/). Antiarytmický účinek se stanoví na kočkách, anestetizovaných směsí chloralozy a urethanu (500/300 mg/kg intraperitoneálně), měřením změn prahové hodnoty elektrické fibrilace srdeční předsíně a srdeční komory [metodou Szekereše, Méhese a Pappa: Brit. J.Pharmacol. 17, str. 167 (1961) a metodou Szekereše a Pappa: Hdb. exp. Pharmacol., 16/3, str. 131 (1975)]. Obecné účinky, vyvolané na hemodynamické a kardiovaskulární soustavě, se zkouší na psech, anestetizovaných pentobarbitalem (35 mg/kg intravenosně).

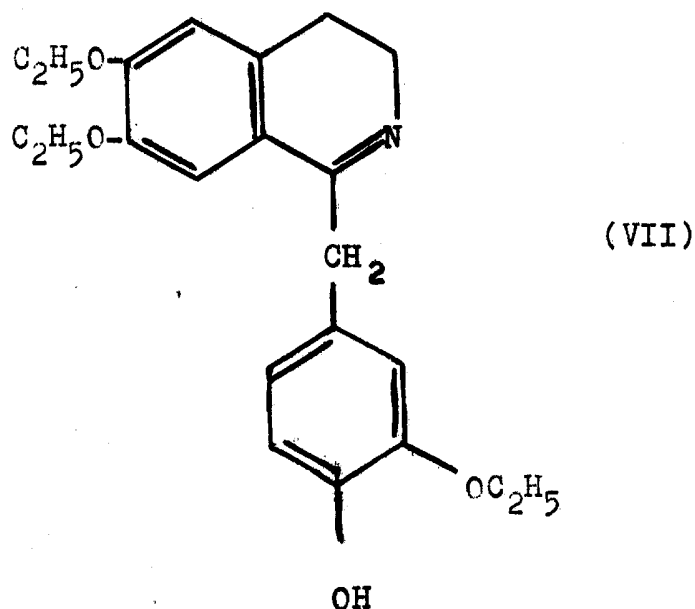
Sloučenina obecného vzorce I má význačný účinek proti angine pectoris (její účinnost, vztažená na účinnost Papaverinu, je 1,40), vyznačuje se výrazným antiarytmickým a antifibrilačním účinkem u srdeční předsíně resp. komory (tabulka I) a též působí příznivě na různé parametry funkce kardiovaskulární soustavy (tabulka I).

Tak mimo jiné sloučenina, vyrobená způsobem podle vynálezu, zvyšuje průtok krve periferními cévami (tepna stehenní, krční, obratlová), snižuje odpor v uvedených periferních cévách a zlepšuje výkonnost srdeční činnosti.

228 744

V souvislosti s účinností proti angině pectoris zvyšuje průtok v soustavě věnčitých tepen, snižuje odpor v této soustavě a spotřebu kyslíku levé srdeční komory, zvyšuje zásobování srdeční svaloviny kyslíkem, vyjádřeno podílem spotřeby kyslíku, a tím do značné míry zlepšuje oxygenizaci srdečního svalu. Sloučenina vzorce I je účinnou drogou pro léčení kardiovaskulárních chorob, zejména anginy pectoris, arytmie srdeční předsíně a srdeční komory a pouch periferní oběhové soustavy, způsobených snížením krevního průtoku.

Strukturně podobný 6,7-diethoxy-1-(3-ethoxy-4-hydroxybenzyl)-3,4-dihydro-isochinolin vzorce VII



je podle údajů v literatuře metabolitem Drotaverinu. Tato sloučenina se rovněž vyznačuje účinkem proti angině pectoris (její účinnost, vztažena na účinnost papaverinu, je 1,28) a tedy zvyšuje průtok krve ve věnčitě soustavě, snižuje její odpor a spotřebu kyslíku levé srdeční komory, zvyšuje zásobování srdeční svaloviny kyslíkem, vyjádřeno podílem spotřeby kyslíku, a tím zlepšuje oxygenizaci srdečního svalu (tabulka II). Sloučenina vzorce VII zvyšuje prahovou hodnotu fibrilace srdeční předsíně a komory a má též anti-arytmickou účinnost (tabulka II).

Na rozdíl od sloučeniny vzorce I, vyrobené způsobem podle vynálezu, snižuje sloučenina vzorce VII průtok krve periferními cévami (tepna stehenní, krční, obratlová) a současně zvyšuje odpor v uvedených periferních cévách, takže jí nelze použít pro léčení poruch periferní oběhové soustavy nebo pro zlepšení zásobování končetin nebo mozku krví.

Akutní toxicita sloučeniny vzorce I je charakterizována údaji uvedenými v tabulce III.

# T a b u l k a I

Souhrn údajů, získaných testy na anestetizovaných psech a kočkách, o hlavních farmakologických účincích sloučeniny vzorce I (6,7-diethoxy-1-(4-ethoxy-3-hydroxy-benzyl)-3,4-dihydro-isochinolin) na soustavu krevního oběhu (průměrná hodnota +S.E.) (dávka: 2 mg/kg intravenosně)

| parametr                                                            | n  | základní hodnota | změněná hodnota | rozdíl<br>v % | trvání<br>účinku (min.) |
|---------------------------------------------------------------------|----|------------------|-----------------|---------------|-------------------------|
| krevní tlak v tepnách (kPa)<br>(na psech)                           | 12 | 16,13 ± 0,67     | 12,5 ± 0,53     | -22           | 5                       |
| frekvence srdečního tepu (min)<br>(na psech)                        | 10 | 146 ± 8          | 114 ± 9         | -22           | 31                      |
| stažitelost levé srdeční komory<br>(dp/dt, kPa/s, na psech)         | 6  | 680,6 ± 57,8     | 566,3 ± 115,3   | -17           | 2                       |
| minutový objem (ml/min.)<br>(na psech)                              | 6  | 875 ± 42         | 975 ± 34        | +11           | 4                       |
| frekvenční objem (ml)<br>(na psech)                                 | 6  | 5,5 ± 0,3        | 8,8 ± 0,9       | +60           | 35                      |
| celkový periferní odpor<br>(dyn . s . cm <sup>-5</sup> ) (na psech) | 6  | 10652 ± 991      | 8185 ± 748      | -23           | 5                       |
| činnost levé srdeční komory<br>(mkg/min.) (na psech)                | 6  | 1,24 ± 0,08      | 0,99 ± 0,16     | -20           | 7                       |
| průtok koronární soustavou<br>(ml/min./100 g) (na psech)            | 6  | 95 ± 5           | 129 ± 9         | +36           | 16                      |

T a b u l k a I - pokračování

| parametr                                                                                                    | n | základní hodnota | změněná hodnota | rozdíln<br>v % | trvání<br>účinku (min.) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------|-----------------|----------------|-------------------------|
| odpor koronární soustavy<br>(kPa/ml/min./100 g) (na psech)                                                  | 7 | 0,155 ± 0,0079   | 0,101 ± 0,0079  | -34            | 15                      |
| spotřeba kyslíku levé srdeční<br>komory (ml/min./100 g)<br>(na psech)                                       | 6 | 11,6 ± 0,9       | 8,2 ± 1,2       | -29            | 22                      |
| účinnost srdeční činnosti<br>(mg/ml/100 g) (na psech)                                                       | 6 | 0,11 ± 0,02      | 0,16 ± 0,02     | +45            | 6                       |
| oxygenizace srdečního svalu<br>(přívod O <sub>2</sub> , vztaženo na spotřebu<br>O <sub>2</sub> ) (na psech) | 6 | 1,70 ± 0,07      | 2,95 ± 0,21     | +74            | 30                      |
| průtok tepnou stehenní<br>(ml/min.)                                                                         | 6 | 34 ± 7           | 49 ± 10         | +44            | 3                       |
| odpor tepny stehenní<br>(kPa/ml/min.) (na psech)                                                            | 6 | 0,64 ± 0,114     | 0,354 ± 0,056   | -45            | 3                       |
| průtok tepnou krční<br>(ml/min.) (na psech)                                                                 | 6 | 70,0 ± 7         | 89 ± 13         | +27            | 7                       |

226 744

- 13 -

T a b u l k a I (pokračování)

| parametr                                                           | n | základní hodnota | změněná hodnota | rozdíl<br>v % | trvání<br>účinku (min.) |
|--------------------------------------------------------------------|---|------------------|-----------------|---------------|-------------------------|
| odpor tepny krční<br>(kPa/ml/min.) (na psech)                      | 6 | 0,31 ± 0,030     | 0,036 ± 0,042   | -13           | 7                       |
| průtok tepnou obratlovou<br>(ml/min.) (na psech)                   | 6 | 43 ± 6           | 65 ± 9          | +51           | 2                       |
| odpor tepny obratlové<br>(kPa/ml/min.) (na psech)                  | 6 | 0,437 ± 0,044    | 0,24 ± 0,022    | -45           | 2                       |
| prahová hodnota fibrilace<br>srdeční předsíně (mA)<br>(na kočkách) | 6 | 0,73 ± 0,10      | 1,15 ± 0,11     | +58           | 14                      |
| prahová hodnota fibrilace<br>srdeční komory (mA)<br>(na kočkách)   | 6 | 2,07 ± 0,10      | 2,58 ± 0,09     | +25           | 13                      |
| krevní tlak v tepnách (kPa)<br>(na kočkách)                        | 6 | 18,53 ± 0,66     | 10,53 ± 1,07    | -43           | 9                       |

228 744

# T a b u l k a      **II**

Souhrn údajů, získaných testy na anestetizovaných psech a kočkách, o hlavních farmakologických účincích sloučeniny vzorce VII (6,7-diethoxy-1-(3-ethoxy-4-hydroxybenzyl)-3,4-dihydroisochinolin) na soustavu krevního oběhu (průměrná hodnota + S.E.) (dávka: 1 mg/kg intravenosně)

| parametr | n | základní hodnota | změněná hodnota | rozdíl<br>v % | trvání<br>účinku (min.) |
|----------|---|------------------|-----------------|---------------|-------------------------|
|----------|---|------------------|-----------------|---------------|-------------------------|

krevní tlak v tepnách (kPa)  
(na psech)

|   |            |              |     |   |        |
|---|------------|--------------|-----|---|--------|
| 6 | 19,6 ± 1,2 | 15,33 ± 1,46 | -22 | 8 | - 15 - |
|---|------------|--------------|-----|---|--------|

frekvence srdečního tepu (min.)  
(na psech)

|   |         |         |     |   |   |
|---|---------|---------|-----|---|---|
| 6 | 173 ± 8 | 160 ± 9 | - 8 | 7 | - |
|---|---------|---------|-----|---|---|

stažitelnost levé srdeční  
komory (dp/dt, kPa/s)  
(na psech)

|   |               |             |     |     |  |
|---|---------------|-------------|-----|-----|--|
| 6 | 749,9 ± 74,25 | 651 ± 55,86 | -13 | -13 |  |
|---|---------------|-------------|-----|-----|--|

minutový objem (ml/min.)  
(na psech)

|   |            |            |     |   |  |
|---|------------|------------|-----|---|--|
| 5 | 1500 ± 153 | 1466 ± 233 | - 2 | 3 |  |
|---|------------|------------|-----|---|--|

frekvenční objem (ml)  
(na psech)

|   |         |           |     |   |         |
|---|---------|-----------|-----|---|---------|
| 5 | 8,8 ± 1 | 9,5 ± 1,2 | + 8 | 5 | 228 744 |
|---|---------|-----------|-----|---|---------|

celkový periferní odpor  
(dyn. s . cm<sup>-5</sup>) (na psech)

|   |            |            |     |    |  |
|---|------------|------------|-----|----|--|
| 5 | 7015 ± 238 | 4785 ± 275 | -32 | 14 |  |
|---|------------|------------|-----|----|--|

T a b u l k a      II (pokračování)

| parametr                                                                                                   | n | základní hodnota | změřená hodnota | rozdíl<br>(v %) | trvání<br>účinku (min.) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| činnost levé srdeční komory<br>(mkg/min.) (na psech)                                                       | 5 | 2,74 ± 0,49      | 2,22 ± 0,56     | -19             | 13                      |
| průtok koronární soustavy<br>(ml/min./100 g) (na psech)                                                    | 5 | 73 ± 13          | 86 ± 13         | +18             | 15                      |
| odpor koronární soustavy<br>(kPa/ml/min./100 g)<br>(na psech)                                              | 5 | 0,137 ± 0,013    | 0,189 ± 0,029   | -22             | 11                      |
| spotřeba kyslíku levé srdeční<br>komory (ml/min./100 g)<br>(na psech)                                      | 5 | 8,4 ± 0,9        | 7,9 ± 1,9       | -6              | 9                       |
| účinnost srdeční činnosti<br>(mg(mkg/ml/100 g)<br>(na psech)                                               | 5 | 0,32 ± 0,03      | 0,28 ± 0,05     | -13             | 20                      |
| oxygenizace srdečního svalu<br>(přívod O <sub>2</sub> vztaženo,<br>na spotřebu O <sub>2</sub> ) (na psech) | 5 | 1,62 ± 0,06      | 1,79 ± 0,10     | +10             | 18                      |

226 744

T a b u l k a II (pokračování)

| parametr                                                           | n | základní hodnota | změřená hodnota | rozdíl<br>v % | trvání<br>účinku (min.) |
|--------------------------------------------------------------------|---|------------------|-----------------|---------------|-------------------------|
| průtok tepnou stehenní<br>(ml/min.) (na psech)                     | 5 | 46 ± 5           | 42 ± 5          | -9            | 11                      |
| odpor tepny stehenní<br>(kPa/ml/min.) (na psech)                   | 5 | 0,46 ± 0,06      | 0,49 ± 0,09     | +6            | 18                      |
| průtok tepnou krční<br>(ml/min.) (na psech)                        | 5 | 91 ± 9           | 80 ± 10         | -12           | 12                      |
| odpor tepny krční<br>(kPa/ml/min.) (na psech)                      | 5 | 0,27 ± 0,04      | 0,29 ± 0,053    | +7            | 15                      |
| průtok tepnou obratlovou<br>(ml/min.) (na psech)                   | 5 | 54 ± 9           | 50 ± 7          | -7            | 7                       |
| odpor tepny obratlové<br>(kPa/ml/min.) (na psech)                  | 5 | 0,43 ± 0,081     | 0,486 ± 0,043   | +12           | 12                      |
| prahová hodnota fibrilace<br>srdeční předsíně (mA)<br>(na kočkách) | 5 | 0,52 ± 0,07      | 0,77 ± 0,19     | +48           | 9                       |

226 744

- 17 -

T a b u l k a      II      (pokračování)

| parametr                                                         | n | základní hodnota | změřená hodnota  | rozdíl<br>v % | trvání<br>účinku (min.) |
|------------------------------------------------------------------|---|------------------|------------------|---------------|-------------------------|
| prahová hodnota fibrilace<br>srdeční komory (mA)<br>(na kočkách) | 5 | $0,70 \pm 0,10$  | $1,00 \pm 0,18$  | +43           | 12                      |
| krevní tlak v tepnách<br>(kPa) (na kočkách)                      | 5 | $18,9 \pm 1,47$  | $14,66 \pm 2,13$ | -23           | 5                       |
|                                                                  |   |                  |                  |               | - 18 -                  |

T a b u l k a        III

228 744

Akutní toxicita 6,7-diethoxy-1-(4-ethoxy-3-hydroxy-benzyl)-3,4-dihydro-isochinolinu vzorce I

LD<sub>50</sub> = 24,92 mg/kg intravenosně na samičkách krysy  
= 22,98 mg/kg intravenosně na samečcích krysy

LD<sub>50</sub> = 269,18 mg/kg perorálně na samečcích myši  
= 164,99 mg/kg perorálně na samičkách myši

LD<sub>50</sub> = 493 mg/kg perorálně na samečcích krysy  
= 625 mg/kg perorálně na samičkách krysy

Sloučenina vzorce I nebo její fyziologicky vhodná sůl tvoří účinnou složku farmaceutických prostředků, které ji obsahují spolu s vhodnými inertními netoxickými tuhými nebo kapalnými nosiči nebo ředidly.

Tyto farmaceutické prostředky mohou být buď tuhé (například tablety, tobolky, dražé) nebo kapalné (například roztoky, suspenze, emulze).

Obsah účinné složky ve farmaceutických prostředcích může kolísat v širokém rozmezí od asi 0,001 do asi 95 %. Denní dávka účinné složky může rovněž kolísat v

širokém rozmezí, což závisí na jednotlivých okolnostech daného případu, například na závažnosti stavu pacienta, na jeho stáří a hmotnosti, na použité formě, na účinnosti aktivní složky atd.

Farmaceutické prostředky, obsahující sloučeninu vzorce I, vyrobenou způsobem podle vynálezu, se připravují známými postupy obvyklými ve farmaceutickém průmyslu.

Další podrobnosti vynálezu vyplynou z dále uvedených příkladů, aniž by však rozsah vynálezu byl jimi jakkoliv omezen.

#### P ř í k l a d 1

20,0 g (66,6 mmolu) methyl-(3-benzyloxy-4-ethoxy-fenyl)-acetátu a 100 ml roztoku hydroxidu sodného o hmotnostní koncentraci 10 % se míchají 2 hodiny při teplotě 110° C. Po úplném rozpuštění tuhé látky se roztok ochladí v lázni ledu a vody na teplotu +10° C, načež se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH1. Vyloučené vločkové bílé krystaly se odfiltrují, promyjí destilovanou vodou a vysuší ve vakuovém desikátoru. Surový produkt se překrystaluje ze směsi benzenu s petroletherem, čímž se získá

17,9 g 3-benzyloxy-4-ethoxyfenyloctové kyseliny (výtěžek 93,8 %) o teplotě tání v rozmezí 95 až 97° C.

Analýza pro  $C_{17}H_{18}O_4$

vypočteno: C 71,31 H 6,33 %

nalezeno : C 71,18 H 6,11 %.

IR spektrum (v tobolce KBr):  $1712\text{ cm}^{-1}$  ( $>C=O$ )

NMR spektrum (rozpuštěno v  $CDCl_3$ ): 1,38 (t, 3H,  $CH_3-$ ),  
3,44 (s, 2H,  $-CH_2-COO-$ ), 3,77-4,26  
(q, 2H,  $-CH_2-$ ); 5,03 (s, 2H, benzyl-  
 $CH_2$ ), 6,47-7,57 (m, 8H, aroma-  
tický H), 9,86 (s, 1H,  $-COOH$ ).

## P ř í k l a d 2

6,30 g (22,0 mmoly) kyseliny 3-benzyloxy-4-ethoxyfenyloctové se rozpustí v 60 ml xylenu. Ke vzniklému roztoku se přidá 4,80 g (22,9 mmolu) 3,4-diethoxy- $\beta$ -fenyl-ethylaminu a 1 g katexové pryskyřice Varion KS (předem promytá 5 N kyselinou chlorovodíkovou a destilovanou vodou). Reakční směs se zahřívá k varu pod odlučovačem vody tak dlouho, až se odstraní příslušné množství vody. Roztok se

za horka sfiltruje, filtrát se ochladí a ponechá krystalovat. Vyloučená krystalická látka se odfiltruje, promyje petroletherem a vysuší, čímž se získá 8,20 g N-(3-benzyloxy-4-ethoxyfenylacetyl)-3,4-diethoxy- $\beta$ -fénylethylamidu o teplotě tání 123 až 124° C. Výtěžek odpovídá 78,0 %.

Analýza pro  $C_{29}H_{55}NO_5$

vypočteno: C 72,92    H 7,38    N 2,93 %

nalezeno : C 72,86    H 7,59    N 2,89 %.

IR spektrum (v pastilce KBr): 1641  $cm^{-1}$  (  $>C=O$  )

NMR spektrum (rozpuštěno v  $CDCl_3$ ): 1,39 a 1,44 (t, 9H,  $CH_3$ -),  
2,59 (t, 2H, Ar- $\underline{CH}_2$ - $CH_2$ -), 3,08-3,68  
(m, 4H, - $CH_2$ -C=O , - $CH_2$ -N=C-O),  
3,78-4,37 (m, 6H,  $CH_3$ - $CH_2$ -O-), 5,04  
(s, 2H, benzyl- $CH_2$ -), 5,40 (s, 1H,  
-NH-), 6,28-7,58 (m, 11H, aromatický H).

### P ř í k l a d                      3

V 60 ml bezvodého chloroformu se rozpustí 10,0 g (20,9 mmolu) N-(3-benzyloxy-4-ethoxyfenylacetyl)-3,4-diethoxy- $\beta$ -fénylethylamidu. Vzniklý roztok se ochladí na

226 744

teplotu  $0^{\circ}\text{C}$ , načež se při teplotě  $0^{\circ}\text{C}$  přidá 5,60 g (26,8 mmolu) chloridu fosforečného a 60 ml bezvodého chloroformu. Takto získaná směs se ponechá stát 30 minut při teplotě  $0^{\circ}\text{C}$  a 2 dny při teplotě místnosti. Pak se reakční směs zředí bezvodým etherem. Vyloučená krystalická látka se odfiltruje, promyje bezvodým etherem a vysuší. Tím se získá 9,65 g dihydrochloridu 1-(3-benzyloxy-4-ethoxybenzyl)6,7-diethoxy-3,4-dihydro-isochinolinu (výtěžek 92,9 %) o teplotě tání v rozmezí  $209$  až  $210^{\circ}\text{C}$  (za rozkladu).

Analýza pro  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{ClNO}_4$

vypočteno: C 70,21    H 6,90    N 2,82 %

nalezeno : C 69,80    H 6,70    N 3,25 %.

IR spektrum (v pastilce KBr):  $1670\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{NH}-$ )

#### P ř í k l a d .

4

Ve 100 ml methanolu se rozpustí 3,50 g (7,05 mmolu) hydrochloridu 1-(3-benzyloxy-4-ethoxybenzyl)-6,7-diethoxy-3,4-dihydroisochinolinu a vzniklý roztok se vlije do předem hydrogenované suspenze 1,50 g katalyzátoru tvořeného aktivním uhlím s 10 % paladia ve 20 ml methanolu.

228 744

Hydrogenace se provádí za atmosférického tlaku při teplotě místnosti. Vypočtené množství vodíku (169 ml) se pohltí během asi 10 minut. Hydrogenace se pak přeruší, katalyzátor se odfiltruje, a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbylý tuhý surový produkt (2,80 g) se nechá krystalovat ze směsi methanolu s etherem. Tím se získají 2,00 g hydrochloridu 6,7 diethoxy 1-(4-ethoxy-3-hydroxybenzyl)-6,7-dihydroisochinolinu (výtěžek 69,8 %) o teplotě tání v rozmezí 223 až 225° C.

Analýza pro  $C_{22}H_{28}ClNO_4$

vypočteno: C 65,09    H 6,95    N 3,45 %

nalezeno : C 64,97    H 6,99    N 3,66 %.

IR spektrum (v tobolce KBr): 3300  $cm^{-1}$  ( -OH ),  
1622  $cm^{-1}$  (  $>C=N-$  ).

## P ř í k l a d 5

Připraví se tablety, každá s obsahem 30 mg účinné složky (šarže pro 10000 tablet).

Použije se těchto složek:

228 744

| složka                       | množství, g |
|------------------------------|-------------|
| a) sloučenina vzorce I       | 300         |
| b) bramborový škrob          | 530         |
| c) laktóza                   | 600         |
| d) želatina                  | 18          |
| e) destilovaná voda          | 100         |
| f) ethanol (96 % objemových) | 200         |
| g) pyrosiřičitan sodný       | 2           |
| h) mastek                    | 30          |
| i) kyselina stearová         | 20          |

Homogenní prášková směs sloučeniny vzorce I, bramborového škrobu a laktózy se ovlhčí roztokem želatiny a pyrosiřičitanu sodného v uvedeném množství destilované vody a ethanolu v malých dávkách ve vhodném hnětacím stroji, načež se granuluje na síti o velikosti ok 0,3 mm a vzniklý granulát se vysuší při teplotě 40° C. Suchý granulát se znovu protlačí sítem o velikosti ok 0,15 mm, důkladně promísí s homogenní práškovou směsí uvedeného množství mastku a kyseliny stearové a ze vzniklé směsi se vylisují tablety, každá o hmotnosti 150mg.

P ř í k l a d

6

228 744

Připraví se tablety a dražé s retardovaným účinkem, každá o obsahu 100 mg účinné složky (sarže pro 10000 tablet nebo dražé).

Použije se těchto složek:

| složka                                        | množství g |
|-----------------------------------------------|------------|
| a) sloučenina vzorce I                        | 1000       |
| b) krystalická celulóza                       | 450        |
| c) laktóza                                    | 765        |
| d) kopolymer vinylpyrrolidonu s vinylacetátem | 180        |
| e) destilovaná voda                           | 150        |
| f) ethanol (96 % objemových)                  | 350        |
| g) pyrosiřičitan sodný                        | 5          |
| h) koloidní kyselina křemičitá                | 24         |
| i) stearát hořečnatý                          | 25         |
| j) stearin                                    | 50         |

Homogenní prášková směs sloučeniny vzorce I, krystalické celulózy a laktózy se cvlhčí a promísí se suspenzí kopolymeru vinylpyrrolidonu s vinylacetátem, pyrosiřičitanu sodného a stearinu v uvedeném množství destilované

vody a alkoholu, načež se vzniklá pastovitá hmota granuluje na sítu o velikosti ok 0,3 mm a vzniklý granulát se suší v přetlakovém zařízení při teplotě 40° C. Vysušené granule se znovu protlačí sítím, tentokrát o velikosti ok 0,15 mm, a promísí s homogenní práškovou směsí koloidní kyseliny křemičité se stearátem hořečnatým. Ze vzniklé výsledné směsi se vylišují tablety, resp. tobolky, každá o hmotnosti 250 mg.

Migrace účinné složky z jádra tablety by podle metody tzv. "poloviční změny" měla dosáhnout 80 % během 6 až 11 hodin. Při výrobě dražé se na jejich jádra známým postupem nanese povlak cukru.

### P ř í k l a d 7

Připraví se injekce, obsahující 20 mg účinné složky v objemu 2 cm<sup>3</sup> (šarže pro 10000 injekcí). Použije se těchto složek:

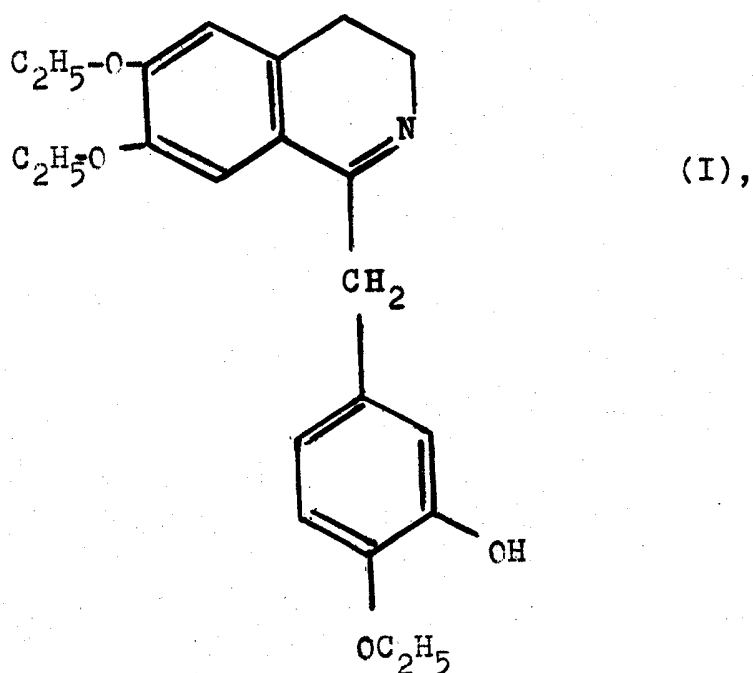
| složka                 | množství     |
|------------------------|--------------|
| a) sloučenina vzorce I | 100 g        |
| b) destilovaná voda    | do 10 000 ml |
| c) pyrosiřičitan sodný | 15 g         |
| d) chlorid sodný       | 27 g         |

V atmosféře kysličníku uhličitého a za nepřístupu vzduchu se připraví roztok pyrosiřičitanu sodného a chloridu sodného, pak se nechá rozpustit sloučenina vzorce I a pH vzniklého roztoku se upraví na hodnotu v rozmezí 3,7 až 4,2 přidávkem 1 N kyseliny chlorovodíkové, popřípadě 1 N hydroxidu sodného. Tento roztok se zředí na objem 10 000 ml destilovanou vodou, načež se asepticky přefiltruje přes bakteriální filtr, čímž se sterilizuje. Známým způsobem se pak plní do hnědě zbarvených skleněných ampulek o objemu 2,2 ml.

228 744

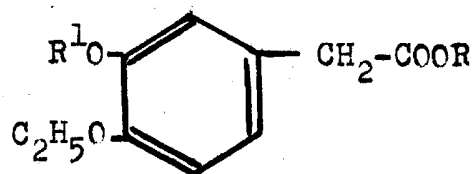
P ř e d m ě t      v y n á l e z u

1. Způsob výroby 6,7-diethoxy-1-(4-ethoxy-3-hydroxybenzyl)-3,4-dihydroisochinolinu vzorce I



a jeho fyziologicky vhodných solí,

vyznačující se tím, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce VI



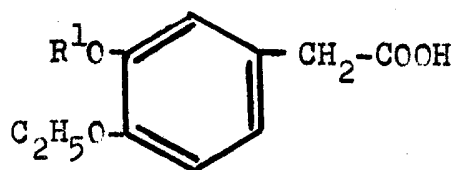
228 744

(VI),

kde

$R^1$  znamená hydrogenolyticky odstranitelnou skupinu, s výhodou benzylovou skupinu, a

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, takto vzniklá sloučenina obecného vzorce V

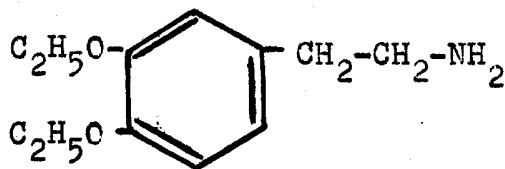


(V),

kde

$R^1$  má výše uvedený význam,

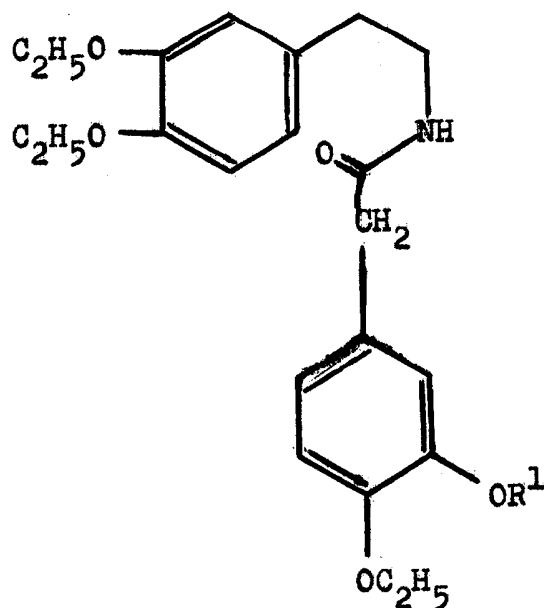
se nechá reagovat s aminem vzorce IV



(IV)

228 744

nebo s jeho solí v přítomnosti katalyzátoru,  
takto vzniklý amid obecného vzorce III

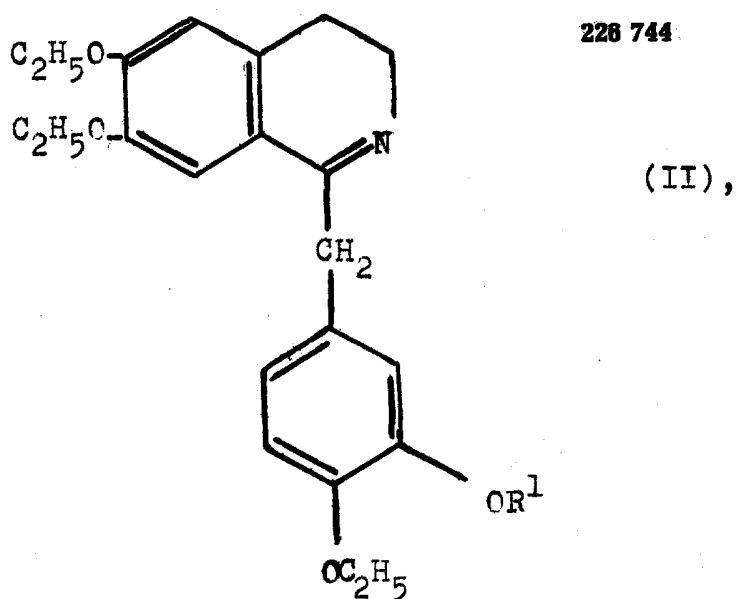


(III),

kde

R<sup>1</sup> má výše uvedený význam,

se v případné přítomnosti rozpouštědla podrobí uzavření  
kruhu za přítomnosti halogenidu fosforečného, oxyhalogenidu  
fosforečného, thionylchloridu, thionylbromidu nebo kyseliny  
polyfosforečné popřípadě jejich vzájemných směsí, načež se  
takto vzniklá sloučenina obecného vzorce II



kde

$\text{R}^1$  má výše uvedený význam,

nebo její sůl hydrogenolyzuje a takto získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede ve svou fyziologicky vhodnou sůl nebo se uvolní ze své soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce VI, kde R a  $\text{R}^1$  mají význam uvedený v bodu 1, hydrolyzuje v alkalickém prostředí.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije katalyzátoru schopného poskytovat protony, s výhodou minerální kyseliny, sulfonové kyseliny nebo katexové iontoměničové pryskyřice.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce sloučeniny obecného vzorce V, kde  $R^1$  má význam uvedený v bodu 1, se sloučeninou vzorce IV provádí v organickém rozpouštědle, s výhodou v aprotickém rozpouštědle při teplotě varu rozpouštědla.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se uzavření kruhu provádí popřípadě v přítomnosti rozpouštědla, s výhodou v chloroformu, benzenu nebo acetonitrilu, v přítomnosti chloridu fosforečného, oxychloridu fosforečného, thionylchloridu, kyseliny polyfosforečné nebo směsi těchto látek.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, kde  $R^1$  má význam uvedený v bodu 1, hydrogenuje v přítomnosti katalyzátoru, tvořeného paladiem na aktivním uhlí, platinou nebo Raneyovým niklem, s výhodou v alifatickém alkoholu o 1 až 4 atomech uhlíku, za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce I převede v neutrální nebo kyslou sůl reakcí s příslušnou fyziologicky vhodnou kyselinou, s výhodou s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou, jantarovou, citronovou, maleinovou, salicylovou nebo benzoovou.