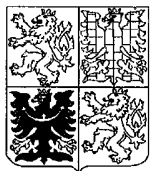


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.02.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.02.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/MI000415**

(33) Země priority: **IT**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.02.2000**
(Věstník č. 2/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/00588**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/38154**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3046

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 215/64

C 07 C 213/00

C 07 C 317/22

C 07 C 319/20

A 61 K 31/135

A 61 K 31/10

A 61 P 9/00

A 61 P 9/12

A 61 P 9/04

A 61 P 13/12

A 61 P 9/06

A 61 P 9/10

(71) Přihlašovatel:

ZAMBON GROUP S. P. A., Vicenza,
IT;

(72) Původce:

Montanari Stefania, Milano, IT;
Cavaleeri Paolo, Milano, IT;
Santangelo Francesco, Milano, IT;
Fraire Cristina, Legnano, IT;
Grancini Ciancarlo, Nova Milanese, IT;
Napoletano Mauro, Milano, IT;
Marchini Francesco, Lodi, IT;
Pradella Lorenzo, Cernusco sul Naviglio, IT;
Semeraro Claudio, Bresso, IT;

(74) Zástupce:

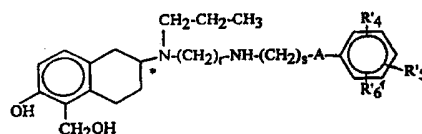
Korejzová Zdenka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty 1,2,3,4-tetrahydronaftalenu

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce II, kde r znamená celé číslo zvolené z 5, 6 a 7; s znamená celé číslo zvolené z 2 a 3; A je O nebo jednoduchá vazba; R₄, R₅ a R₆, stejné nebo různé, jsou atom vodíku, OH, halogen, nitro, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkythio, NH₂, mono- nebo di-C₁₋₄ alkyamino, SH, C₁₋₄ alkylsulfonyl, C₁₋₄ alkoxykarbonyl, NHCHO, C₁₋₄ alkylkarbonylamino, NHCONH₂, C₁₋₄ alkylsulfonylamino, C₁₋₄ alkylaminosulfonyl, SO₂NH₂, NHSO₂NH₂, COOH, SO₃H, CONH₂, CH₂OH nebo fenyl; nebo R₄ a R₅, ve vzájemné poloze ortho spolu tvoří řetězec 3 nebo 4 skupin zvolených z CT¹, CO, S, O a NT¹, kde T¹ znamená atom vodíku nebo C₁₋₄ alkylovou skupinu, T² znamená atom vodíku, C₁₋₄ alkylovou skupinu nebo aminoskupinu a T³ znamená atom vodíku nebo C₁₋₄ alkylovou skupinu; nebo T¹ spolu se sousedící skupinou T² nebo T³ tvoří jednoduchou vazbu, nebo T¹ spolu se sousedící skupinou T² nebo T³ tvoří jednoduchou vazbu; kde hvězdička označuje asymetrický atom uhlíku; a její farmaceuticky přijatelné soli a způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem.



(10)

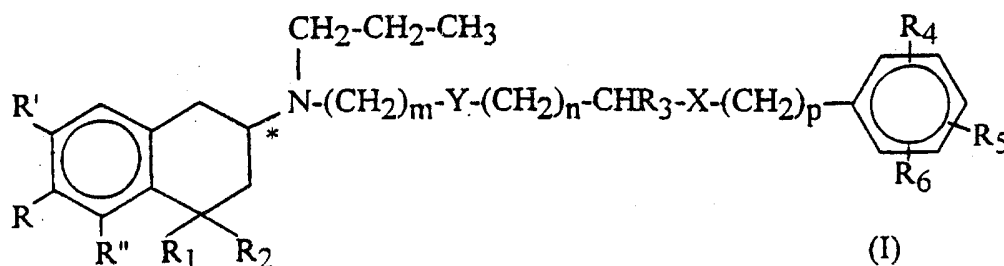
Deriváty 1,2,3,4-tetrahydronaftalenu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká sloučenin účinných v kardiovaskulární oblasti a zvláště hydroxymethylových derivátů 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu a jeho terapeutického použití.

Dosavadní stav techniky

Mezinárodní patentová přihláška No. WO 96/08228 popisuje 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalenové deriváty vzorce I



kde

m znamená celé číslo zvolené z 4, 5, 6, 7 a 8;

R, R' a R'' jsou atom vodíku nebo skupiny OH, za předpokladu že alespoň jedna ze skupin R, R' a R'' je atom vodíku, ale skupiny R, R' a R'' nejsou současně atomy vodíku a obě skupiny R' a R'' nejsou současně skupiny OH;

nebo jedna ze skupin R' a R'' znamená NHCHO, NHCH₃, NHSO₂CH₃, CH₂OH nebo CH₃ a druhá je atom vodíku;

R_1 a R_2 , stejné nebo různé, jsou atomy vodíku, C_1 - C_3 alkylové skupiny nebo spolu s atomem uhlíku, na který jsou navázány, tvoří cyklopropylovou skupinu;

n znamená celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4;

p je celé číslo zvolené z 0 a 1;

R_3 znamená atom vodíku nebo C_1 - C_4 alkylovou skupinu;

Y je S, O, $N(R_7)CO$, $CO(R_7)N$ nebo $N(R_7)$;

X je $N(R_8)$, O, S, SO, SO_2 , CO nebo jednoduchá vazba;

R_4 , R_5 a R_6 , stejné nebo různé, jsou atom vodíku, OH, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, nitro, C_1 - C_4 alkylthio, NH_2 , mono- nebo di- C_1 - C_4 alkylamino, SH, C_1 - C_4 alkylsulfonyl, C_1 - C_4 alkoxykarbonyl, $NHCHO$, C_1 - C_4 alkylkarbonylamino, $NHCONH_2$, C_1 - C_4 alkylsulfonylamino, C_1 - C_4 alkylaminosulfonyl, SO_2NH_2 , $NHSO_2NH_2$, $COOH$, SO_3H , $CONH_2$, CH_2OH nebo fenyl; nebo

R_4 a R_5 , ve vzájemné poloze ortho spolu tvoří řetězec 3 nebo 4 skupin zvolených z $CR^{III}R^{IV}$, CO, S, O a NR^V , kde R^{III} je atom vodíku nebo C_1 - C_4 alkylová skupina, R^{IV} znamená atom vodíku, C_1 - C_4 alkylovou skupinu nebo aminoskupinu a R^V znamená atom vodíku nebo C_1 - C_4 alkylovou skupinu; nebo R^{III} spolu s jednou ze sousedních skupin R^{III} nebo R^V tvoří jednoduchou vazbu, nebo R^V spolu se sousední skupinou R^{III} nebo R^V tvoří jednoduchou vazbu;

R_7 znamená atom vodíku nebo C_1 - C_4 alkylovou skupinu;

R_8 znamená atom vodíku; nebo

R_7 a R_8 spolu tvoří řetězec $-CH_2-$ nebo $-CH_2-CH_2-$; nebo

R_4 , jestliže je v poloze ortho vzhledem ke skupině X, může tvořit se skupinou R_7 řetězec $-CH_2-$ nebo $-CH_2CH_2-$; nebo

jestliže $X = O$

R_4 , jestliže je v poloze ortho vzhledem ke skupině X, může tvořit se skupinou R_3 řetězec $-\text{CH}_2-\text{O}-$; hvězdička znamená asymetrický atom uhlíku;

za předpokladu, že

- a) jestliže $p = 1$, X znamená skupinu $\text{N}(R_8)$;
- b) jestliže Y je $\text{N}(R_7)$, R_7 je atom vodíku nebo alkyl a R_3 je atom vodíku, alespoň jedna ze skupin R_4 , R_5 a R_6 je různá od atomu vodíku, halogenu, skupiny C_1-C_4 alkyl a C_1-C_4 alkoxy;
- c) jestliže Y je $\text{N}(R_7)$, R_7 je atom vodíku nebo alkyl, R_3 je atom vodíku a X znamená jednoduchou vazbu, alespoň jedna ze skupin R_4 , R_5 a R_6 je různá od atomu vodíku, halogenu, skupiny NH_2 , C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy a nitro;
- d) jestliže Y je $\text{N}(R_7)$, R_7 je atom vodíku nebo alkyl, n je 1, R_3 je atom vodíku a X je jednoduchá vazba, alespoň jedna ze skupin R_4 , R_5 a R_6 je různá od atomu vodíku a skupiny OH;

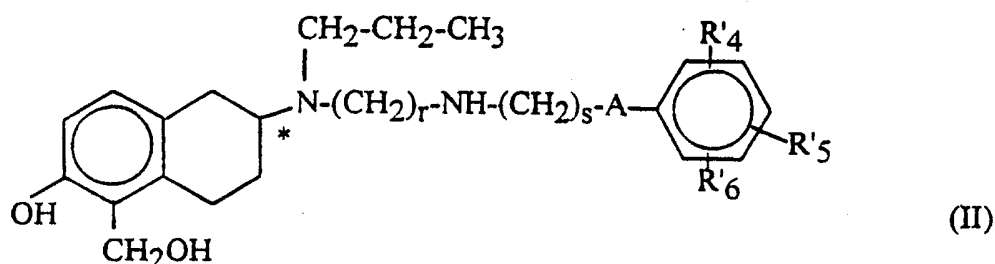
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Tyto sloučeniny mají silnější agonistický účinek na dopaminergní receptory než dopamin a jiné známé sloučeniny, v podstatě nereagují s jinými receptory a jsou biologicky dostupné při podání ústy, s dlouhou dobou působení.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že určitá vybraná podtřída sloučenin vzorce I má profil účinnosti v kardiovaskulární oblasti tak zvláštní, že se překvapivě odlišuje od sloučenin podle výše uvedené patentové přihlášky. Tato zvláštnost spočívá ve vyšší biologické dostupnosti, kterou má tato omezená třídy sloučenin, charakterizovaná přítomností hydroxymethylové skupiny na tetrahydronaftalenovém kruhu, ve srovnání s odpovídajícími deriváty, které tuto skupinu nemají.

Předkládaný vynález se proto týká sloučenin vzorce II



kde

r znamená celé číslo zvolené z 5, 6 a 7;

s znamená celé číslo zvolené z 2 a 3;

A je O nebo jednoduchá vazba;

R'₄, R'₅ a R'₆, stejné nebo různé, jsou atom vodíku, OH, halogen, nitro, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, NH₂, mono- nebo di-C₁-C₄ alkylamino, SH, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₁-C₄ alkoxykarbonyl, NHCHO, C₁-C₄ alkylkarbonylamino, NHCONH₂, C₁-C₄ alkylsulfonylamino, C₁-C₄ alkylaminosulfonyl, SO₂NH₂, NHSO₂NH₂, COOH, SO₃H, CONH₂, CH₂OH nebo fenyl; nebo

R'₄ a R'₅, ve vzájemné poloze ortho spolu tvoří řetězec 3 nebo 4 skupin zvolených z CT'T'', CO, S, O a NT''', kde T' znamená atom vodíku nebo C₁-C₄ alkylovou skupinu, T'' znamená atom vodíku, C₁-C₄ alkylovou skupinu nebo aminoskupinu a T''' znamená atom vodíku nebo C₁-C₄ alkylovou skupinu; nebo T' spolu se sousedící skupinou T'' nebo T''' tvoří jednoduchou vazbu, nebo T'' spolu se sousedící skupinou T' nebo T''' tvoří jednoduchou vazbu;

hvězdička označuje asymetrický atom uhlíku;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučeniny vzorce II mají alespoň jedno asymetrické centrum označené hvězdičkou a mohou být ve formě stereoizomerů.

Předmětem předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce II ve formě stereoizomerní směsi stejně jako ve formě jednotlivých stereoizomerů.

Výhodné sloučeniny vzorce II jsou takové, ve kterých má atom uhlíku označený hvězdičkou konfiguraci S.

Sloučeniny vzorce II mají agonistický účinek na dopaminergní receptory a jsou účinné i při orálním podávání. Jsou terapeuticky účinné v kardiovaskulární oblasti, zvláště při léčení arteriální hypertenze, selhání srdce a ledvin, při léčení periferních arteriopatií, arytmií, cerebrovaskulární nedostatečnosti a ischemické kardiopatii. Jejich biologická dostupnost je podstatně vyšší než dostupnost sloučenin podle mezinárodní patentové přihlášky No. WO 96/08228 a tím je jejich použití výhodné pro získání konstantnějšího účinku u různých skupin pacientů, zvláště v případě i menších nebo fyziologických potíží v orgánech metabolismu prvního stupně.

Termín atom halogenu znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Konkrétními příklady skupin alkyl nebo alkoxy jsou skupiny methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, terc-butyl, methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy a i-butoxy.

Dále jsou uvedeny konkrétní příklady popřípadě nenasyceného řetězce vytvořeného ze 3 nebo 4 skupin zvolených z CT'T', CO, S, O a NT''': -O-CHT'-O-, -S-CO-NT'''-, -CHT'-CO-NT'''-, -S-CT''=N-, -O-CO-NT''', -CO-NT'''-NT'', -NT'''-CO-NT'''-.

Výhodné sloučeniny vzorce II jsou látky, ve kterých má atom uhlíku označený hvězdičkou konfiguraci S.

Ještě výhodnější jsou sloučeniny, ve kterých r je 6 a atom uhlíku označený hvězdičkou má konfiguraci S.

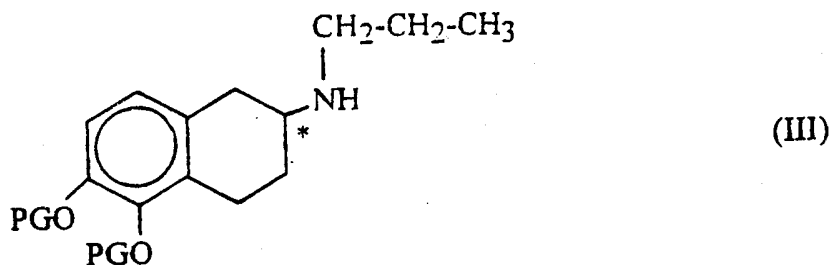
Mezi významy skupin R'₄ a R'₃ a R'₆ jsou výhodné atom vodíku, hydroxy, methoxy, methyl, nitro, chloro, methylsulfonyl, NH₂, SO₂NH₂,

methysulfonylamino, NHCONH_2 , methoxykarbonyl, acetylamino, CONH_2 , CH_2OH a SO_3H nebo, jestliže R'_4 a R'_5 ve vzájemné poloze ortho tvoří řetězec, skupina vzorce $-\text{S-CONT}''''-$, kde T'''' znamená atom vodíku nebo skupina methylendioxy.

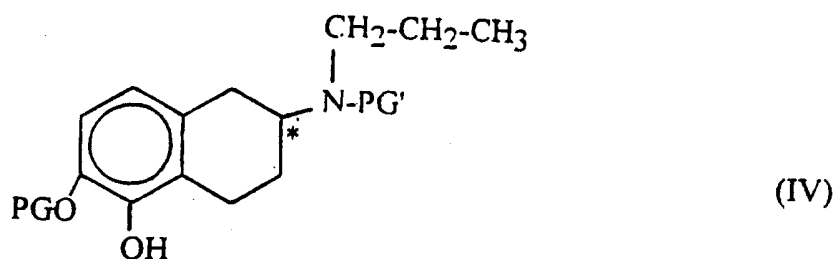
Farmaceuticky přijatelnými solemi sloučenin vzorce II jsou sloučeniny s organickými nebo anorganickými kyselinami, jako například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, dusičná, sírová, fosforečná, octová, benzoová, maleinová, fumarová, jantarová, vinná, citronová, asparagová, methansulfonová a 3,7-di-terc-butyl-naftalen-1,5-disulfonová (kyselina dibudinová), xinafová. Výhodnou solí je hydrochlorid.

Výroba sloučenin vzorce II může být prováděna dále popsanými syntézami.

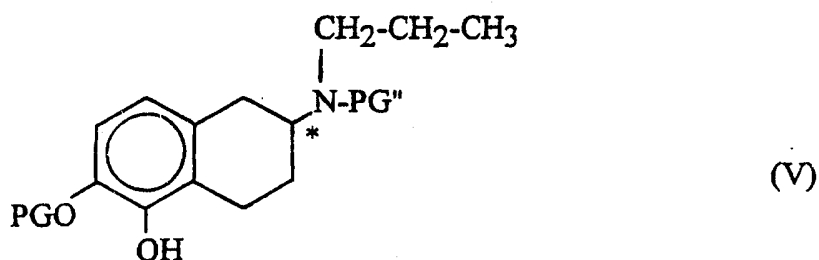
Sloučeniny vzorce II mohou být získány z naftylaminu, popřípadě ve formě soli, vzorce III



kde PG jsou ochranné skupiny vhodné pro ochranu hydroxylové skupiny jako je benzyl a methyl, který je vyroben, například, jak je popsáno v mezinárodní patentové přihlášce No. WO 95/07885. Tato sloučenina je na aminové skupině chráněna ochrannou skupinou vhodnou pro uvedený zbytek, jako například trifluoracetyl, v přítomnosti báze, jako například uhličitán alkalického kovu nebo triethylamin, a ochranná skupina v poloze 5 se potom odstraní jodtrimethylsilanem za získání sloučeniny vzorce IV



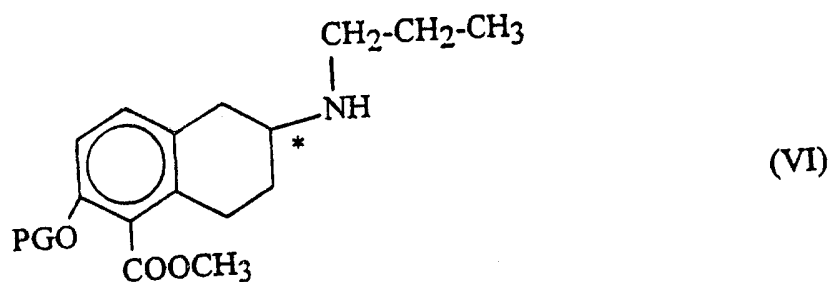
kde PG je jak definováno výše a PG' znamená ochrannou skupinu, která se potom ortogonálně odstraní vhodným způsobem a substituue novou ochrannou skupinou PG'' pro aminovou skupinu odlišnou od skupiny PG', jako například terc-butoxykarbonyl, za získání sloučeniny vzorce V



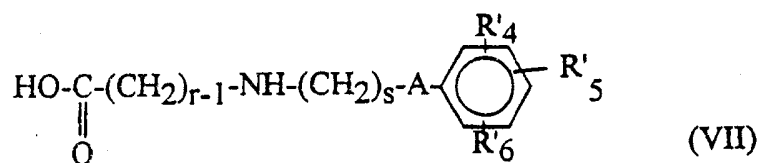
kde PG a PG'' jsou jak definováno výše.

Alternativně je možno odstranit ochranné skupiny v poloze V ze sloučeniny vzorce III bez předchozí ochrany její aminové skupiny. Tímto způsobem je aminová skupina po odstranění ochranné skupiny v poloze 5 přímo chráněna ochrannou skupinou PG''.

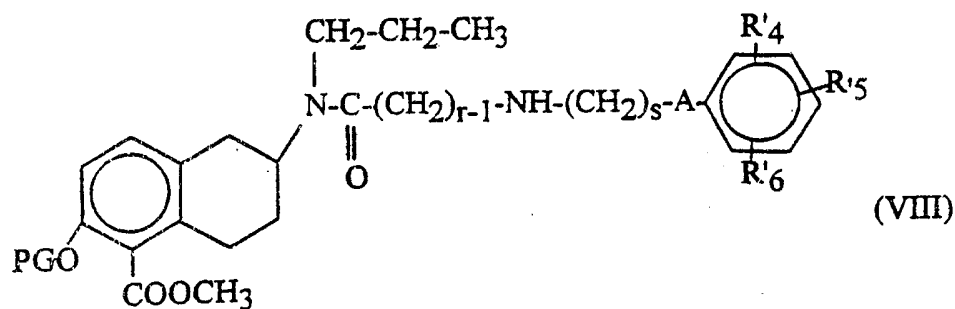
Hydroxylová skupina sloučeniny vzorce V se převede na triflátovou skupinu například reakcí s N-fenyltrifluormetansulfonimidem nebo anhydridem kyseliny trifluormetansulfonové a potom se karbonyluje oxidem uhelnatým v přítomnosti katalyzátoru přechodového kovu, s výhodou octanu paladnatého, a vazebného činidla, jako je například 1,3-bisdifenylfosfinopropan, 1,4-bisdifenylfosfinobutan za získání sloučeniny vzorce VI



kde PG je jak definováno výše. Uvedená sloučenina VI reaguje s kyselinou vzorce VII



kde r , s , A , R'_4 , R'_5 a R'_6 mají výše uvedené významy, nebo s jejím reaktivním derivátem, jako je například acylhalogenid nebo směsný anhydrid, který může být popřípadě připraven *in situ*, v inertním rozpouštědle v přítomnosti báze, jako je alkalický uhličitán nebo hydrogenuhličitán nebo terciární amin, za získání meziprojektu vzorce VIII



kde PG, r , Z , s , A , R'_4 , R'_5 a R'_6 jsou jak definováno výše, ze kterého se nejprve odstraní ochranná skupina na hydroxylové skupině v poloze 6 a potom se redukuje na amidových a esterových skupinách

redukčním činidlem jako je boranmethylsulfid nebo lithiualuminiumhydrid, za získání sloučenin vzorce II.

Sloučeniny vzorce II v opticky aktivní formě se získávají optickým dělením nebo stereospecifickou nebo stereoselektivní syntézou.

Výroba solí sloučenin vzorce II se provádí běžnými způsoby.

Sloučeniny vzorce II mají agonistický účinek na dopaminergní receptory D_1 a D_{21} podobně jako ostatní sloučeniny z mezinárodní patentové přihlášky No. WO 96/08228, jak je ukázáno v testech účinnosti in vitro na receptorech D_1 a D_2 (příklad 14). Testy interakcí s jinými receptory ukázaly, že sloučeniny vzorce II významně nereagují, a proto jsou vysoce specifické.

Sloučeniny vzorce II se také ukázaly jako neaktivní vzhledem k centrálnímu nervovému systému při orálním podávání a nepřítomnost tohoto účinku je dalším pozitivním rysem těchto sloučenin. Je jasné, že vlastnosti, jako je selektivita vůči receptorům a specifita, se společně podílejí na nepřítomnosti aktivity vzhledem k centrálnímu nervovému systému a sloučeniny vzorce II jsou tím zvláště vhodné pro léčení kardiovaskulárních onemocnění a zvláště při terapii zvýšeného krevního tlaku, při léčení selhání srdce a ledvin, při léčení periferní arteriopatie, arytmie, cerebrovaskulárních nedostatečností a ischemické kardiopatie.

Kromě již výše zdůrazňované vynikající farmakologické účinnosti je další vlastnost, která nejvíce charakterizuje sloučeniny vzorce II, podle předkládaného vynálezu, jejich překvapivě vyšší biologická dostupnost než biologická dostupnost jiných sloučenin podle mezinárodní patentové přihlášky No. WO 96/08228. Zvýšená biologická dostupnost sloučenin podle vynálezu poskytuje vyšší koncentrace v plazmě a vyšší homogenitu účinku u různých skupin pacientů.

Z toho vyplývá, že pro praktická terapeutická použití mohou být sloučeniny vzorce II podávány jak parenterálně, tak i enterálně, což je odlišuje od dopaminu a dopexaminu.

Léčebné dávky budou obecně mezi 1 a 100 mg na den a mezi 0,5 a 50 mg pro jediné orální podání.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu jsou proto farmaceutické prostředky obsahující terapeuticky účinné množství sloučenin vzorce II nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí ve směsi s vhodným nosičem.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být kapalně, vhodné pro enterální nebo parenterální podání, a s výhodou pevně, jako jsou tablety, kapsle a granuláty, vhodné pro orální podávání.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být vyráběny běžnými způsoby.

Pro lepší ilustraci se nyní poskytují následující příklady. Chromatografické čištění bylo prováděno na koloně silikagelu (230 - 400 mesh, tj. 0,037 až 0,063 mm). Pokud není uvedeno jinak, hmotnostní spektra byla měřena za následujících podmínek: chemická ionizace, izobutan, kladné ionty.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Výroba (S)-N-(6-benzyloxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl)-N-propyltrifluoracetamidu

Do suspenze hydrochloridu (S)-N-propyl-5,6-dibenzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu (5 g; 11,42 mmol) a triethylaminu (4,2 ml; 28,57 mmol) v methylenchloridu (100 ml), která byla udržována za míchání při pokojové teplotě, byl po kapkách přidáván roztok

anhydridu kyseliny trifluoroctové (1,7 ml; 12 mmol) v methylenchloridu (20 ml). Po 30 min byla přidána voda (100 ml). Fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta nejprve roztokem 1N HCl (100 ml), potom vodou (100 ml), odvodněna nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Surovina byla rozpouštěna v chloroformu (60 ml) a k roztoku byl po kapkách byl přidán, za míchání při pokojové teplotě, roztok jodtrimethylsilanu (2,44 ml; 17,13 mmol). Po 3 hod byla reakční směs vlita do methanolu (200 ml) a rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Ke zbytku byl přidán methylenchlorid (200 ml) a voda (150 ml). Fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta nejprve 5 % roztokem thiosíranu sodného (150 ml) a potom nasyceným roztokem NaCl (150 ml), odvodněna nad síranem sodným a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku.. Získaná surovina byla čištěna chromatografií na silikagelu (eluent: petrolatum: ethylacetát = 8:2).

Bylo získáno 3,4 g (S)-N-(6-benzyloxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl)-N-propyltrifluoracetamidu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,91 a 0,92 (2t, 3H); 1,57-2,31 (m, 4H); 2,58-3,39 (m, 6H); 4,02-4,24 (2m, 1H); 5,08 (2s, 2H); 5,73 a 5,76 (2s, 1H); 6,55 a 6,57 (2d, 1H); (6,75 a 6,77 (2d, 1H); 7,29-7,43 (m, 5H).

Hmotnostní spektrometrie: 408 (M + H)⁺

Příklad 2

Výroba (S)-N-propyl-6-benzyloxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu

K suspenzi (S)-N-(6-benzyloxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl)-N-propyltrifluoracetamidu (1 g; 2,45 mmol), vyrobené jak bylo popsáno v příkladu 1, v methanolu (10 ml) byl přidán, za míchání při pokojové teplotě, roztok NaOH (0,4 g; 9,83 mmol) ve vodě (0,6 ml).

Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 3,5 hod, potom ponechána při pokojové teplotě přes noc. Po ochlazení na 0 °C byl přidán ethylether nasycený plynným HCl, až do celkového okyselení a rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Ke zbytku byl přidán ethylacetát a 5 % roztok amoniaku. Fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta vodou, odvodněna nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku.

Bylo získáno 740 mg (S)-N-propyl-6-benzyloxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,93 (t, 3H); 1,41-1,67 (m, 3H); 1,98-2,14 (m, 1H); 2,41-3,03 (m, 7H); 5,05 (s, 2H); 6,54 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 7,27-7,41 (m, 5H).

Hmotnostní spektrometrie: 312 (M + H)⁺

Příklad 3

Výroba (S)-N-terc-butoxykarbonyl)-N-propyl-6-benzyloxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu

K roztoku (S)-N-propyl-6-benzyloxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu (1 g; 3,2 mmol), vyrobenému jak bylo popsáno v příkladu 2, v methylenchloridu (10 ml) byl po kapkách přidán, za míchání při pokojové teplotě, roztok di-(terc-butyl)-hydrogenkarbonátu (0,74 g; 3,37 mmol) v methylenchloridu (2 ml). Po 4 hod byla přidána voda a methylenchlorid, fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta vodou, odvodněna nad Na₂SO₄ a odpařena dosucha za sníženého tlaku.

Bylo získáno 1,3 g (S)-N-(terc-butoxykarbonyl)-N-propyl-6-benzyloxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,42-2,07 (m, 4H); 2,52-3,14 (m, 6H); 3,92-4,28 (m, 1H); 5,06 (s, 2H); 5,70 (bs, 1H); 6,52 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 7,28-7,42 (m, 5H).

Hmotnostní spektrometrie (ionizace dopadem elektronů): 411 (M)⁺

Příklad 4

Výroba (S)-N-(terc-butoxykarbonyl)-N-propyl-6-benzyloxy-5-trifluor-methylsulfonyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu

K roztoku (S)-N-(terc-butoxykarbonyl)-N-propyl-6-benzyloxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu (1 g; 2,43 mmol), vyrobenému jak popsáno v příkladu 3, v acetonitrilu (40 ml) byl přidán při pokojové teplotě K_2CO_3 (670 mg; 4,86 mmol) a po kapkách roztok N-fenyltrifluormethansulfonimidu (1,04 g; 2,92 mmol) v acetonitrilu (5 ml). Reakční směs byla zahřívána na 55 °C 19 hod, potom bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Ke zbytku byl přidán methylenchlorid a voda. Fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta vodou, odvodněna nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Získaná surovina byla čištěna chromatografií na silikagelu (eluent: petrolatum:ethylacetát = 95:5).

Tím byl získán 1 g (S)-N-(terc-butoxykarbonyl)-N-propyl-6-benzyloxy-5-trifluormethylsulfonyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,48-2,09 (m, 4H); 2,66-3,13 (m, 6H); 3,89-4,22 (m, 1H); 5,12 (s, 2H); 6,80 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,27-7,44 (m, 5H).

Hmotnostní spektrometrie (termické rozprašování): 544 (M + H)⁺

Příklad 5Výroba hydrochloridu (S)-N-propyl-6-benzyloxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu

K roztoku (S)-N-(terc-butoxykarbonyl)-N-propyl-6-benzyloxy-5-trifluormethylsulfonyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu (8,97 g; 16,52 mmol), vyrobenému jak je popsáno v příkladu 4, v dimethylsulfoxidu (53 ml) a methanolu (21 ml) byl přidán v atmosféře N₂ při pokojové teplotě triethylamin (4,6 ml; 33 mmol), octan paladnatý (222 mg; 0,99 mmol) a 1,3-bisdifenylfosfinopropan (409 mg; 0,99 mmol). Reakční směs byla potom zahřívána na 70 °C pod tlakem CO (0,8 MPa) 48 hod. Po ochlazení na pokojovou teplotu byla směs vlita do směsi vody a ethylacetátu. Fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta vodou, odvodněna nad Na₂SO₄ a odpařena dosucha za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu (80 ml) a za míchání při pokojové teplotě byl přidán roztok ethylacetátu nasycený plynným HCl (110 ml). Po 3 hod byla vytvořená sraženina přefiltrována přes porézní přepážku a sušena ve vakuu při 40 °C. Získaná pevná látka byla smísena za varu pod zpětným chladičem se směsí 95 % ethanolu (85 ml) a vody (5 ml). Po filtraci za horka nerozpustných podílů a ochlazení na pokojovou teplotu byla získána sraženina, která byla zfiltrována přes porézní přepážku, promyta na filtru ethylacetátem a sušena ve vakuu při 40 °C.

Bylo získáno 3,8 g hydrochloridu (S)-N-propyl-6-benzyloxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,93 (t, 3H); 1,56-2,31 (m, 4H); 2,61-3,22 (m, 6H); 3,31-3,49 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 5,13 (s, 2H); 6,99 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,22-7,39 (m, 5H).

Hmotnostní spektrometrie (termické rozprašování): 354 (M + H)⁺

Příklad 6Výroba (S)-(6-N-propyl-N-(6-((4-methylsulfonylphenyl)acetyl-amino)-1-ketohexyl)amino-6-benzyloxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu

K suspenzi kyseliny 6-(4-methylsulfonylphenyl)-acetamidohexanové (1,38 g; 4,23 mmol) v methylenchloridu (13 ml) byl přidán za míchání při pokojové teplotě thionylchlorid (0,37 ml; 5,07 mmol). Po 1 hod byly rozpouštědlo a thionylchlorid v nadbytku odpařeny za sníženého tlaku. Získaný olej byl rozpuštěn v methylenchloridu (5 ml) a po kapkách, za míchání při pokojové teplotě byl přidán roztok hydrochloridu (S)-N-propyl-6-benzyloxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu (1,5 g; 3,84 mmol), vyrobený jak popsáno v příkladu 5, a triethylaminu (1,2 ml; 8,6 mmol) v methylenchloridu (15 ml). Po 40 min byla k reakční směsi přidána voda. Fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta nejprve 10 % HCl, potom 5 % roztokem NaHCO₃ a nakonec nasyceným roztokem NaCl, odvodněna nad Na₂SO₄ a odpařena dosucha za sníženého tlaku.

Bylo získáno 2,5 g (S)-6-N-propyl-N-(6-((4-methylsulfonylphenyl)-acetyl-amino)-1-ketohexyl)amino-6-benzyloxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,88 a 0,91 (2t, 3H); 1,21-2,07 (m, 10H); 2,25-2,41 (m, 2H); 2,65-3,37 (m, 8H); 3,00 a 3,01 (2s, 3H); 3,58 a 3,59 (2s, 2H); 3,85 a 3,88 (2s, 3H); 3,86-4,07 a 4,40-4,59 (2m, 1H); 5,07 a 5,08 (2s, 2H); 6,41 (m, 1H); 6,73 a 6,77 (2d, 1H); 6,97 a 7,02 (2d, 1H); 7,23-7,4 (m, 5H); 7,41-7,90 (m, 4H).

Hmotnostní spektrometrie: 663 (M + H)⁺

Příklad 7Výroba (S)-N-propyl-N-(6-(2-(4-methylsulfonylfenyl)ethylamino)hexyl)-5-hydroxymethyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu

Roztok (S)-6-N-propyl-N-{6-[(4-methylsulfonylfenyl)acetylamino]-1-ketohexyl}amino-6-benzyloxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu (0,5 g; 0,75 mmol), vyrobený jak popsáno v příkladu 6, v absolutním ethanolu (10 ml) byl udržován za míchání při pokojové teplotě pod tlakem vodíku (345 kPa) v přítomnosti 10 % Pd/C (0,3 g) 3,5 hod. Po odfiltrování katalyzátoru byla reakční směs odpařena dosucha za sníženého tlaku. Ke zbytku rozpuštěnému v suchém tetrahydrofuranu (8 ml) byl po kapkách přidán při pokojové teplotě boranmethylsulfid (0,42 ml; 4,3 mmol), potom byla reakční směs zahřívána pod zpětným chladičem 1,5 hod. Po ochlazení na pokojovou teplotu byl přidán další boranmethylsulfid (0,27 ml; 2,8 mmol). Reakční směs byla znovu zahřívána pod zpětným chladičem 1,5 hod. Po ochlazení na 5 °C byla po kapkách přidávána směs 1:1 kyseliny octové a vody (6 ml), potom byla reakční směs znovu zahřívána pod zpětným chladičem 30 min. Zbytek získaný po odpaření rozpouštědel za sníženého tlaku byl rozpuštěn v methanolu a roztok byl znovu odpařen. Získaná surovina byla čištěna chromatografií na silikagelu (eluent: methylenchlorid:methanol:30 % amoniak v gradientu od 95 : 5 : 0,5 do 90 : 10 : 1).

Bylo získáno 250 mg (S)-N-propyl-N-(6-(2-(4-methylsulfonylfenyl)ethylamino)hexyl)-5-hydroxymethyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,85 (t, 3H); 1,21-2,04 (m, 12H); 2,42-2,92 (m, 15H); 3,01 (s, 3H); 4,82 a 4,86 (2d, 2H, AB systém); 6,62 (d, 1H); 6,84 (d, 1H); 7,35-7,85 (m, 4H).

Hmotnostní spektrometrie (termické rozprašování): 517 (M + H) $^+$

Odpovídající dimaleátová sůl byla vyrobena rozpuštěním produktu v ethylacetátu, přidavkem 2 ekvivalentů kyseliny maleinové rozpuštěné v ethylacetátu a odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O) δ (ppm): 0,81 (t, 3H); 1,23-2,20 (m, 12H); 2,60-3,24 (m, 14H); 3,09 (s, 3H); 3,48-3,63 (m, 1H); 4,53 (s, 2H); 6,09 (s, 4H); 6,63 (d, 1H); 6,87 (d, 1H); 7,39-7,79 (m, 4H).

Hmotnostní spektrometrie (termické rozprašování): 517 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

Elementární analýza: vypočteno C 59,34, H 7,00, N 3,74; nalezeno C 59,08, H 7,4, N 3,72.

Příklad 8

Výroba (S)-N-propyl-6-methoxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyaminu

K suspenzi hydrobromidu (S)-N-propyl-5,6-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu (2 g; 6,06 mmol) v chloroformu (40 ml) byl po kapkách, za míchání při pokojové teplotě, přidán jodtrimethylsilan (3 ml; 21,2 mmol). Po 16 byla reakční směs vlita do methanolu a rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Ke zbytku byl přidán methylenchlorid a 5 % roztok NaHCO_3 . Fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta nejprve 5 % roztokem thiosíranu sodného a potom 5 % roztokem NaHCO_3 , odvodněna nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Získaná surovina byla čištěna chromatografií na silikagelu (eluent: methylenchlorid: methanol: 30 % amoniak = 95 : 5 : 0,5).

Bylo získáno 1,13 g (S)-N-propyl-6-methoxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,93 (t, 3H); 1,43-1,68 (m, 3H); 2,00-2,15 (m, 1H); 2,44-3,02 (m, 7H); 3,83 (s, 3H); 6,56 (d, 1H); 6,67 (d, 1H).

Hmotnostní spektrometrie (ionizace dopadem elektronů): 235 (M)⁺

Příklad 9

Výroba (S)-N-(terc-butoxykarbonyl)-N-propyl-6-methoxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu

K roztoku (S)-N-propyl-6-methoxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu (1,05 g; 4,46 mmol), vyrobený jak je popsáno v příkladu 8, v dimethylformamidu (10 ml) byl po kapkách přidán, za míchání při pokojové teplotě, roztok di(terc-butyl)-dikarbonátu (0,97 g; 4,46 mmol) v dimethylformamidu (3 ml). Po 1 hod byla přidána voda a ethylether, fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta vodou, odvodněna nad Na_2SO_4 a odpařena dosucha za sníženého tlaku.

Bylo získáno 1,42 g (S)-N-(terc-butoxykarbonyl)-N-propyl-6-methoxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, 3H); 1,46 (t, 9H); 1,49-2,07 (m, 4H); 2,52-3,16 (m, 6H); 3,84 (s, 3H); 3,90-4,31 (m, 1H); 5,66 (bs, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,68 (d, 1H).

Hmotnostní spektrometrie (ionizace dopadem elektronů): 335 (M)⁺

Příklad 10

Výroba (S)-N-terc-butoxykarbonyl)-N-propyl-6-methoxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu

K roztoku (S)-N-(terc-butoxykarbonyl)-N-propyl-6-methoxy-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu (1,4 g; 4,17 mmol),

vyrobenému jak popsáno v příkladu 9, v acetonitrilu (42 ml) byl přidán při pokojové teplotě K_2CO_3 (1,15 g; 8,34 mmol) a po kapkách roztok N-fenyltrifluormethansulfonimidu (1,78 g; 5 mmol) v acetonitrilu (10 ml). Reakční směs byla zahřívána na 55 °C 19 hod, potom bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Ke zbytku byl přidán methylenchlorid a voda. Fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta vodou, odvodněna nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v dimethylsulfoxidu (13 ml) a methanolu (5 ml) a k roztoku byl přidán, v atmosféře N_2 při pokojové teplotě, triethylamin (1,1 ml; 7,87 mmol), octan paladnatý (53 mg; 0,236 mmol) a 1,3-bisdifenylfosfinopropan (97 mg; 0,236 mmol). Reakční směs byla potom zahřívána na 70 °C pod tlakem CO (0,9 MPa) 90 hod, během kterých byl přidán najednou další octan paladnatý (18 mg; 0,080 mmol) a 1,3-bisdifenylfosfinopropan (33 mg; 0,080 mmol). Po ochlazení na pokojovou teplotu byla směs vlita do vody a methylenchloridu. Fáze byly odděleny, organická fáze byla promyta vodou, odvodněna nad Na_2SO_4 a odpařena dosucha za sníženého tlaku. Získaná surovina byla čištěna chromatografií na silikagelu (eluent: petrolatum:ethylacetát = 90:10).

Bylo získáno 1,08 g (S)-N-(terc-butoxykarbonyl)-N-propyl-6-methoxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0,86 (t, 3H); 1,44 (t, 9H); 1,46-2,00 (m, 4H); 2,71-3,13 (m, 6H); 3,78 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 3,90-4,27 (m, 1H); 6,71 (d, 1H); 7,03 (d, 1H).

Hmotnostní spektrometrie (ionizace dopadem elektronů) 377 (M)⁺

Příklad 11Výroba hydrochloridu (S)-N-propyl-6-methoxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu

K roztoku (S)-N-(terc-butoxykarbonyl)-N-propyl-6-methoxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu (1,06 g; 2,81 mmol), vyrobenému jak popsáno v příkladu 10, v ethylacetátu (12 ml), byl přidán za míchání při pokojové teplotě ethylacetát nasycený plynným HCl (5 ml). Po 16 hod byla směs ochlazená na 0 °C a vytvořená sraženina zfiltrována na porézním filtru, promyta ethylacetátem a ethyletherem a sušena ve vakuu při 50 °C.

Bylo získáno 0,79 g hydrochloridu (S)-N-propyl-6-methoxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,94 (t, 3H); 1,56-2,32 (m, 4H); 2,61-3,26 (m, 6H); 3,30-3,49 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 6,93 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 9,10 (široký signál, 2H).

Hmotnostní spektrometrie (ionizace dopadem elektronů): 277 (M)⁺

Příklad 12Výroba (S)-6-N-propyl-N-{6-[(4-methylsulfonyl)fenyl]acetylaminol-1-ketohexyl}amino-6-methoxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu

K suspenzi kyseliny 6-(4-methylsulfonyl)acetamidohexanové (0,88 g; 2,7 mmol) v methylenchloridu (8 ml) byl přidán za míchání při pokojové teplotě thionylchlorid (235 ml; 3,2 mmol). Po 1 hod bylo rozpouštědlo a thionylchlorid v nadbytku odpařeny za sníženého tlaku. Získaný olej byl rozpuštěn v methylenchloridu (5 ml) a roztok byl po kapkách přidán, za míchání při pokojové teplotě, k roztoku hydrochloridu (S)-N-propyl-6-methoxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu (0,76 g; 2,43 mmol), vyrobenému jak

popsáno v příkladu 11, triethylaminu (0,75 ml; 5,4 mmol) v methylenchloridu (10 ml). Po 30 min byla ke směsi přidána voda. Fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta nejprve 1N HCl, potom 5 % roztokem NaHCO₃ a nakonec nasyceným roztokem chloridu sodného, odvodněna nad síranem sodným a odpařena dosucha za sníženého tlaku.

Bylo získáno 2,5 g (S)-6-N-propyl-N-{6-[(4-methylsulfonyl-fenyl)acetyl-amino]-1-ketohexyl}amino-6-benzyloxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu. Získaná surovina byla čištěna chromatografií na silikagelu (eluent: methylenchlorid:methanol = 97:3).

Bylo získáno 1,29 g (S)-6-N-propyl-N-{6-[(4-methylsulfonylfenyl)-acetyl-amino]-1-ketohexyl}amino-6-benzyloxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 a 0,90 (2t, 3H); 1,20-2,05 (m, 10H); 2,27-2,40 (m, 2H); 2,66-3,37 (m, 8H); 3,01 (s, 3H); 3,59 a 3,60 (2s, 2H); 3,78 a 3,79 (2s, 3H); 3,86 a 3,89 (2s, 3 H); 3,90-4,08 a 4,40-4,60 (2m, 1H); 6,39 (m, 1H); 6,68-7,11 (4d, 2N); 7,41-7,92 (m, 4H).

Hmotnostní spektrometrie (elektrozprašování, kladné ionty):
587 (M + H)⁺

Příklad 13

Výroba (S)-N-propyl-N-{6-[2-(4-methylsulfonylfenyl)ethylamino]hexyl}-5-hydroxymethyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu

K roztoku (S)-6-N-propyl-N-{6-[(4-methylsulfonylfenyl)acetyl-amino]-1-ketohexyl}amino-6-methoxy-5-methoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu (100 mg; 0,17 mmol), vyrobenému jak popsáno v příkladu 12, v chloroformu (3 ml), byl přidán za míchání při 0 °C 1M roztok bromidu boritého v methylenchloridu (0,43 ml; 0,43 mmol). Ke konci přidávání byla teplota ponechána stoupnout na

pokožkovou teplotu. Po 2 hod byla reakční směs zahřívána na 50 °C 2,5 hod, potom ochlazena na pokojovou teplotu a vlita do methanolu. Zbytek získaný po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku byl rozpuštěn v suchém tetrahydrofuranu (3 ml) a k roztoku byl po kapkách přidáván, při pokojové teplotě, boranmethylsulfid (97 ml; 1,02 mmol), potom byla reakční směs zahřívána pod zpětným chladičem 1,5 hod. Po ochlazení na pokojovou teplotu byl přidán další boranmethylsulfid (65 ml; 0,68 mmol). Reakční směs byla opět zahřívána pod zpětným chladičem 1,5 hod. Po ochlazení na 5 °C byla po kapkách přidána směs 1:1 kyseliny octové a vody (3 ml), potom byla reakční směs znovu zahřívána pod zpětným chladičem 40 min. Zbytek získaný po odpaření rozpouštědel za sníženého tlaku byl rozpuštěn v methanolu a roztok byl odpařen dosucha. Získaná surovina byla čištěna chromatografií na silikagelu (eluent: methylenchlorid:methanol:30 % amoniak v gradientu od 95 : 5 : 0,5 do 90 : 10 : 1).

Bylo získáno 44 mg (S)-N-propyl-N-{6-[2-(4-methylsulfonylphenyl)-ethylamino]hexyl}-5-hydroxymethyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,85 (t, 3H); 1,21-2,04 (m, 12H); 2,42-2,92 (m, 15H); 3,01 (s, 3H); 4,82 a 4,86 (2d, 2H, AB systém); 6,62 (d, 1H); 6,84 (d, 1H); 7,35-7,85 (m, 4H).

Hmotnostní spektrometrie (termické rozprašování): 517 (M + H)⁺

Příklad 14

Test dopaminergní aktivity na izolovaných tkáních

Vyhodnocení aktivity D₁ na slezinné artérii králíka (RSA)

Kroužky artérie byly připraveny metodou podle Semeraro a další, Naunyn. Schnied. Arch. Pharmacol., 1990, 342, 539. Jejich kontrakce bylo dosaženo látkou U46619 (9,11-dideoxy-11_α,9_α-epoxy-

methanprostaglandin $F_{2\alpha}$) v submaximální koncentraci 0,1M. Testované sloučeniny byly podávány kumulativně.

Byla použita preferenční sloučenina dihydrochlorid (S)-N-propyl-N-{6-[2-(2-methoxyfenoxy)-ethylamino]hexyl}-5,6-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu (Ref. A), popsaná v příkladu 6 v mezinárodní patentové přihlášce No. WO 93/19036. Dále byla sloučenina podle vynálezu porovnávána s odpovídající sloučeninou, která měla v poloze 5 hydroxylovou skupinu namísto hydroxymethylové skupiny, tj. sloučeninou 22 podle mezinárodní patentové přihlášky No. WO 96/08228, dihydrobromidem (S)-N-propyl-N-{6-[2-(4-methylsulfonyl-fenyl)-ethylamino]hexyl}-5,6-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftylaminu (Ref. B).

Agonistický účinek byl vyhodnocován při maximálním účinku a vyjádřen jako poměr účinnosti (EC_{50} Ref. A/ EC_{50} testované sloučeniny), jak je ukázáno v tabulce 1.

Vyhodnocení aktivity D_2 na ušní artérii králíka (REA)

Kroužky artérie byly připraveny metodou popsanou v Steinsland a další, Science, 1978, 443, 199, s použitím následujících modifikací.

Samci novozélandských králíků (hmotnost 2,5 - 3 kg) byli usmrceni intravenózní injekcí pentobarbitalu a vykrvení. Střední ušní artérie byla nařezána na kroužky 3 mm.

Vzorky byly umístěny do lázně 25 ml s obsahem Krebsova roztoku se složením (mM/l): chlorid sodný 118, chlorid draselný 4,7, chlorid vápenatý 2,5, síran hořečnatý 1,2, hydrogenuhličitan sodný 25, bisfosforečnan draselný 1,2, glukóza 11,1, v rovnováze se směsí 95 % kyslík/5 % oxid uhličitý udržovaného při teplotě $35 \pm 1^\circ\text{C}$. Do Krebsova roztoku byla přidána EDTA (10 μM) pro zabránění oxidaci kathecholaminu, desipramin (0,1 μM) a kortikosteron (30 μM) pro

zastavení neuronálního a extraneuronálního zpětného příjmu katecholaminu.

Vzorky byly elektricky stimulovány (10 Hz, 1 ms, 40 - 80 mA, trvání 500 ms) v intervalech 5 min.

Testované sloučeniny byly podávány kumulativně.

Jako referenční sloučeniny byly použity referenční sloučeniny A a B výše.

Agonistický účinek byl vyhodnocován při maximálním účinku a vyjádřen jako poměr účinnosti (EC_{50} Ref. A/ EC_{50} testované sloučeniny), jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1

Aktivita D_1 a D_2 sloučeniny podle příkladu 7 a referenčních sloučenin A a B stanovená testy RSA a REA, vyjádřená jako poměr účinností (EC_{50} Ref. A/ EC_{50} testované sloučeniny)

	Aktivita D_1 (RSA)	Aktivita D_2 (REA)
ref. A	1	1
ref. B	50	3,3
příklad 7	2,5	1,25

Tyto údaje ukazují, že sloučeniny vzorce II, podle předkládaného vynálezu, mají významnou dopaminergní aktivitu, která je srovnatelná s aktivitou referenční sloučeniny A.

Příklad 14

Dopaminergní aktivita v testech in vivo

Vyhodnocení hypotenzivního účinku u psa

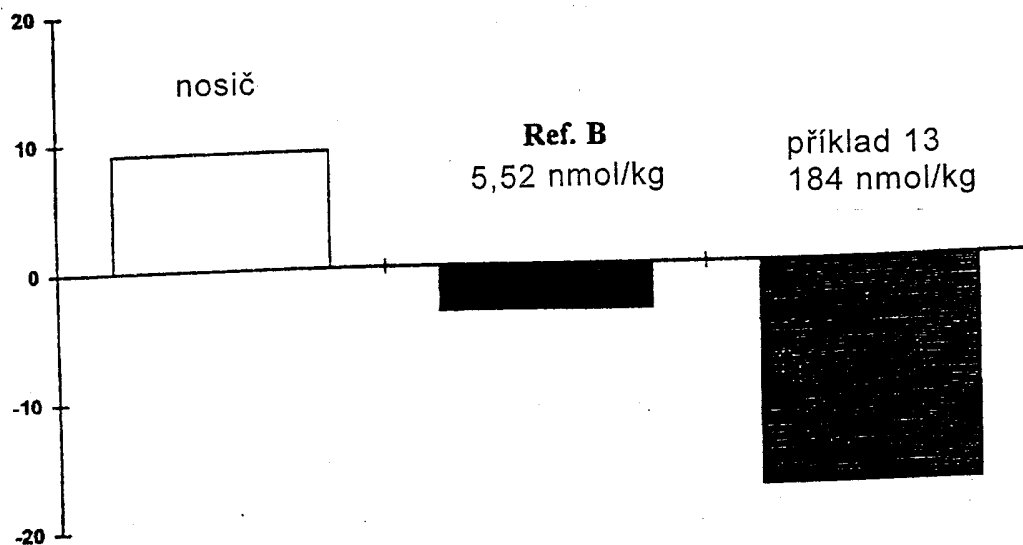
Psi bígl byli anestezizováni pentobarbitalem sodným (30 mg/kg i.v.) a do jejich karotidy byl zaveden katétr pro měření krevního tlaku. Katétr byl napojen na tlakový převodník. Sloučeniny byly podávány katétrelem zavedeným do duodena. Účinek na průměrný krevní tlak je vyjádřen jako průměrný účinek vzhledem k době testu ($E_{avg} = AUC_{0-360/min}$) podle metody popsané v Fettner S. H. a další, Eur. J. Clin. Pharmacol., 48: 351 - 359, 1995.

Jako referenční sloučenina byla použita referenční sloučenina B výše (Ref. B). Kontroly byly prováděny s podáním pouze vehikula.

Dávky pro orální podávání byly zvoleny na základě údajů o hypotenzivním účinku při intravenózním podání.

Pro vyhodnocení biologické dostupnosti byly sloučeniny podávány orálně v dávce se stejnou aktivitou jako při intravenózním podání, tj. 184 nmol/kg pro sloučeninu podle vynálezu a 5,52 nmol/kg pro referenční sloučeninu (Ref. B).

Výsledky jsou uvedeny v obr. 1 a ukazují, jak jsou sloučeniny vzorce II podle předkládaného vynálezu, schopny účinněji snížit krevní tlak. Například sloučenina z příkladu 13 měla průměrný účinek $-17,4 \pm 3,0$ mmHg ($2,32 \pm 0,40$ kPa) ve srovnání s referenční sloučeninou B.



Příklad 15

Vyhodnocení absolutní biologické dostupnosti při podání ústy

Čtyřem psům bígl bylo podáno intramuskulárně 20 mg domperidonu (pro zabránění zvracení) a po 60 min najednou 0,2 mg/kg roztoku sloučeniny z příkladu 13. Roztok sloučeniny byl připraven rozpuštěním 10 mg této sloučeniny ve 100 μ l ethanolu a 380 μ l 0,1N HCl, získaný roztok byl doplněn na 10 ml vodou. Byly podávány vhodné objemy tohoto roztoku pro dosažení požadované dávky vztažené na hmotnost psa.

Byly odebírány vzorky krve ze žíly (3 ml) před podáním léčiva a po podání v následujících časech: 2,5, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 a 360 min.

Po době pro odbourání látek 7 dnů bylo stejným čtyřem psům bígl intramuskulárně podáno 20 mg domperidonu a po 60 min jim byla sondou podána sloučenina z příkladu 13 v dávce 1 mg/kg.

Z cefalické žíly byly odebírány vzorky krve (3 ml) před podáním a v následujících časech po podání: 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 min a 24 hod.

Použitím nekompartmentální analýzy byly určeny z individuálních koncentrací sloučeniny podle příkladu 13 následující farmakokinetické parametry:

- C_{max} , maximální koncentrace mezi údaji v plazmě proti časovému profilu;
- t_{max} , doba pro maximální koncentraci mezi údaji v plazmě proti časovému profilu;
- $AUC_{(0-t)}$, oblast pod křivkou koncentrace v plazmě - čas mezi časem 0 a poslední pozorovanou koncentrací, určená lineární lichoběžníkovou metodou;
- absolutní biologická dostupnost (F), procento dávky podané ústy, která je systémově dostupná, vypočtené podle následující rovnice:

$$F (\%) = \frac{Dávka_{intrevenózní}}{AUC_{intraveózní}} \cdot \frac{AUC_{orální}}{Dávka_{orální}} \cdot 100$$

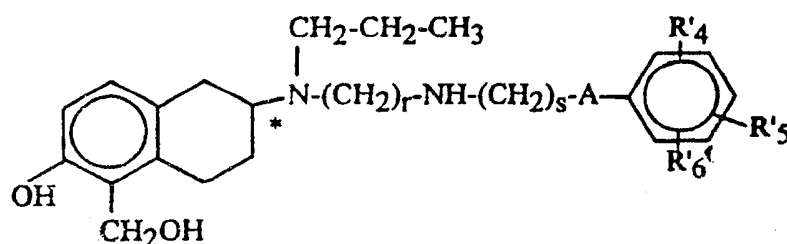
Nedetekovatelné koncentrace byly ve výpočtu obou středních koncentrací v plazmě a jednotlivých farmakokinetických parametrů položeny rovny nule.

Absolutní orální biologická dostupnost sloučeniny z příkladu 13 byla zjištěna jako $38,8 \pm 7,2 \%$ (rozmezí 28 - 43 %).

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina ^{obecného} vzorce II



(II)

kde

r znamená celé číslo zvolené z 5, 6 a 7;

s znamená celé číslo zvolené z 2 a 3;

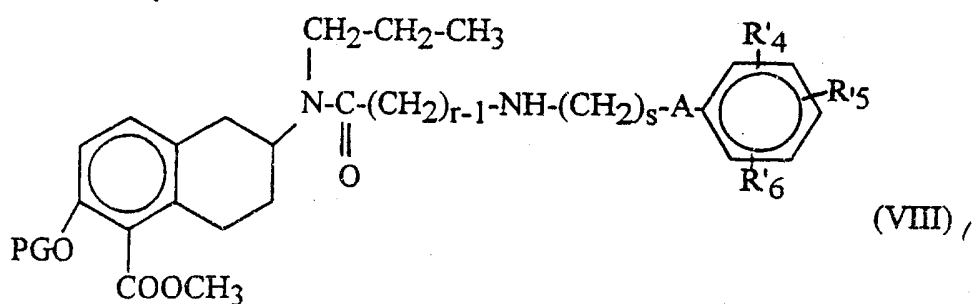
A je O nebo jednoduchá vazba;

R'₄, R'₅ a R'₆, stejné nebo různé, jsou atom vodíku, OH, halogen, nitro, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, NH₂, mono- nebo di-C₁-C₄ alkylamino, SH, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₁-C₄ alkoxykarbonyl, NHCHO, C₁-C₄ alkylkarbonylamino, NHCONH₂, C₁-C₄ alkylsulfonylamino, C₁-C₄ alkylaminosulfonyl, SO₂NH₂, NHSO₂NH₂, COOH, SO₃H, CONH₂, CH₂OH nebo fenyl; nebo

R'₄ a R'₅, ve vzájemné poloze ortho spolu tvoří řetězec 3 nebo 4 skupin zvolených z CT'T'', CO, S, O a NT''', kde T' znamená atom vodíku nebo C₁-C₄ alkylovou skupinu, T'' znamená atom vodíku, C₁-C₄ alkylovou skupinu nebo aminoskupinu a T''' znamená atom vodíku nebo C₁-C₄ alkylovou skupinu; nebo T' spolu se sousedící skupinou T'' nebo T''' tvoří jednoduchou vazbu, nebo T'' spolu se sousedící skupinou T' nebo T''' tvoří jednoduchou vazbu;

kde hvězdička označuje asymetrický atom uhlíku;
a její farmaceuticky přijatelné soli.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde atom uhlíku označený hvězdičkou má konfiguraci S.
3. Sloučenina podle nároku 1, kde r je 6 a atom uhlíku označený hvězdičkou má konfiguraci S.
4. Způsob výroby sloučeniny podle nároku 1, vyznačující se tím, že se provede odstranění ochranných skupin a následná redukce sloučeniny vzorce VIII



kde PG, r, s, A, R'₄, R'₅ a R'₆ jsou jak definováno v nároku 1.

5. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 ve směsi s vhodným nosičem.
6. Farmaceutický prostředek podle nároku 5 pro použití při léčení kardiovaskulárních onemocnění.

Zastupuje: